

化疗结束时¹⁸F-FDG PET/CT Lugano 淋巴瘤疗效评估标准与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤预后的关系

吴冯春¹ 张召奇¹ 赵新明^{1,2} 曾丽娇¹ 王鲲¹

¹河北医科大学第四医院核医学科, 石家庄 050011; ²河北省肿瘤微环境与耐药重点实验室, 石家庄 050011

通信作者: 赵新明, Email: xinm_zhao@163.com

【摘要】 目的 探讨化疗结束时¹⁸F-FDG PET/CT Lugano 淋巴瘤疗效评估标准与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 患者预后的关系。方法 回顾性分析 2013 年 7 月至 2021 年 1 月于河北医科大学第四医院诊治并于化疗结束时行¹⁸F-FDG PET/CT 的 DLBCL 患者 131 例 [男 63 例、女 68 例, 年龄 (50.3±17.0) 岁], 利用¹⁸F-FDG PET/CT Lugano 淋巴瘤疗效评估标准进行疗效评价 [分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD) 和疾病进展 (PD)], 随访患者的无进展生存 (PFS) 和总生存 (OS)。采用 Kaplan-Meier 生存分析对临床参数和影像参数进行单因素分析, 采用 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析, 探讨影响 DLBCL 患者预后的相关因素。结果 中位随访 35.47 个月, 131 例患者的 5 年 PFS 率为 57.3% (75/131), 5 年 OS 率为 84.0% (110/131); CR 74 例, PR 37 例, PD 20 例。单因素分析示 Lugano 淋巴瘤疗效评估标准是 PFS 和 OS 的影响因素 (PFS, $\chi^2 = 72.25$, $P < 0.001$; OS, $\chi^2 = 11.97$, $P = 0.003$); DLBCL 患者 Deauville 评分 (DS) 是 PFS ($\chi^2 = 62.46$, $P < 0.001$) 和 OS ($\chi^2 = 19.95$, $P < 0.001$) 的影响因素; Ann Arbor 分期、东部肿瘤协作组体能状态 (ECOG PS) 评分、国际预后指数 (IPI) 为 PFS 的影响因素 (χ^2 值: 10.31~15.80, 均 $P < 0.05$); Ann Arbor 分期、ECOG PS 评分、结外器官受累数目、 β_2 微球蛋白、IPI 为 OS 的影响因素 (χ^2 值: 4.97~30.57, 均 $P < 0.05$)。Cox 多因素分析示, Lugano 淋巴瘤疗效评估标准、Ann Arbor 分期和 ECOG PS 评分是 PFS [相对危险度 (RR) 及 95% CI: 8.841 (4.764~16.405)、1.434 (1.111~1.852)、2.125 (1.205~3.746), P 值: < 0.001 、0.006 和 0.009] 和 OS [RR (95% CI): 3.276 (1.304~8.235)、9.728 (2.216~42.669)、2.506 (1.040~6.039), P 值: 0.012、0.003 和 0.041] 的预后因素。结论 化疗结束时¹⁸F-FDG PET/CT Lugano 淋巴瘤疗效评估标准可以准确评估 DLBCL 患者预后。

【关键词】 淋巴瘤, 大 B 细胞, 弥漫性; 药物疗法; 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: 河北省医学适用技术跟踪项目 (G2019028)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220210-00037

Relationship between ¹⁸F-FDG PET/CT Lugano lymphoma response evaluation criteria and prognosis at the end of chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma

Wu Fengchun¹, Zhang Zhaoqi¹, Zhao Xinming^{1,2}, Zeng Lijiao¹, Wang Kun¹

¹Department of Nuclear Medicine & PET/CT Center, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; ²Hebei Provincial Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Drug Resistance, Shijiazhuang 050011, China

Corresponding author: Zhao Xinming, Email: xinm_zhao@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between ¹⁸F-FDG PET/CT Lugano lymphoma response evaluation criteria and prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) at the end of chemotherapy. **Methods** A total of 131 patients with DLBCL (63 males, 68 females, age (50.3±17.0) years) who underwent ¹⁸F-FDG PET/CT at the end of chemotherapy in the Fourth Hospital of Hebei Medical University from July 2013 to January 2021 were analyzed retrospectively. ¹⁸F-FDG PET/CT Lugano lymphoma response evaluation criteria was used to evaluate the response (complete remission (CR), partial remission (PR), stable disease (SD) and progressive disease (PD)). Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were followed up. Kaplan-Meier survival analysis was used for univariate analysis of clinical parameters and imaging parameters, and Cox proportional hazards regression model was used for

multivariate analysis to explore related factors affecting the prognosis of patients with DLBCL. **Results** The median follow-up time was 35.47 months for 131 patients with DLBCL. The 5-year PFS rate was 57.3% (75/131), and the 5-year OS rate was 84.0% (110/131). There were 74 cases of CR, 37 cases of PR and 20 cases of PD. Univariate analysis showed that the Lugano lymphoma response evaluation criteria was the influencing factor of PFS and OS (PFS, $\chi^2 = 72.25$, $P < 0.001$; OS, $\chi^2 = 11.97$, $P = 0.003$). Deauville score (DS) of patients with DLBCL was also the influencing factor for PFS ($\chi^2 = 62.46$, $P < 0.001$) and OS ($\chi^2 = 19.95$, $P < 0.001$). Ann Arbor stage, Eastern Cooperative Oncology Group physical state (ECOG PS) score and international prognostic index (IPI) were the influencing factors for PFS (χ^2 values: 10.31–15.80, all $P < 0.05$). Ann Arbor stage, ECOG PS score, number of extranodal organ involved, β_2 microglobulin, and IPI were the influencing factors for OS (χ^2 values: 4.97–30.57, all $P < 0.05$). Cox multivariate analysis showed that Lugano lymphoma response evaluation criteria, Ann Arbor stage and ECOG PS score were independent prognostic factors for PFS (relative risk (RR) and 95% CI: 8.841 (4.764–16.405), 1.434 (1.111–1.852), 2.125 (1.205–3.746), P values: < 0.001 , 0.006, 0.009) and OS (RR(95% CI): 3.276 (1.304–8.235), 9.728 (2.216–42.669), 2.506 (1.040–6.039), P values: 0.012, 0.003, 0.041). **Conclusion** ^{18}F -FDG PET/CT Lugano lymphoma response evaluation criteria can precisely evaluate the prognosis of patients with DLBCL at the end of chemotherapy.

【Key words】 Lymphoma, large B-cell, diffuse; Drug therapy; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Fluorodeoxyglucose F18; Prognosis

Fund program: Hebei Medical Applicable Technology Tracking Project (G2019028)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220210-00037

淋巴瘤分为霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL),弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是 NHL 中的最常见类型。淋巴瘤的治疗以化疗为主,化疗后准确的疗效评估对于制定治疗方案和改善预后十分重要^[1]。目前,《淋巴瘤 ^{18}F -FDG PET/CT 及 PET/MR 显像临床应用指南(2021 版)》及其他指南均推荐依据 Deauville 评分(Deauville score, DS)的 Lugano 淋巴瘤疗效评估标准用于 DLBCL 治疗后的疗效评价^[2-3]。本研究回顾性分析了 131 例 DLBCL 患者基线和 6~8 个周期化疗后的 PET/CT 结果,探讨 ^{18}F -FDG PET/CT Lugano 淋巴瘤疗效评估标准在 DLBCL 化疗结束时的预后评估价值。

资料与方法

1. 研究对象。回顾性分析 2013 年 7 月至 2021 年 1 月河北医科大学第四医院诊治的 131 例 DLBCL 患者的 ^{18}F -FDG PET/CT 影像资料及临床资料,其中男 63 例、女 68 例,年龄 18~84 (50.3±17.0) 岁。纳入标准:(1)经病理学明确诊断为 DLBCL,基线 ^{18}F -FDG PET/CT 检查病灶均有 FDG 高摄取;(2)年龄≥18 岁;(3)经过 6~8 个周期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)或 R-CHOP 样化疗;(4)最后一次化疗后 8 周内行 ^{18}F -FDG PET/CT。排除标准:(1)原发中枢神经系统 DLBCL;(2)化疗结束时 ^{18}F -FDG PET/CT 检查前合并其他治疗手段或手术切除病灶;(3)伴其他恶性肿瘤;(4)临床资料不完整。本研究经河北

医科大学第四医院伦理委员会通过(批件号:2022KT228),符合《赫尔辛基宣言》的原则。

通过电子病历获得患者临床资料,包括年龄、性别、Ann Arbor 分期、东部肿瘤协作组体能状态(Eastern Cooperative Oncology Group physical state, ECOG PS)评分、有无 B 症状、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)水平、 β_2 微球蛋白水平、结外受累部位及数目、病理亚型[生发中心来源(germinal center B-cell-like, GCB)、非 GCB(non-GCB, nonGCB)]、患者化疗方案及化疗周期。根据患者的年龄、Ann Arbor 分期、ECOG PS 评分、LDH、结外器官受累数目构建国际预后指数(international prognostic index, IPI)。

2. ^{18}F -FDG PET/CT 显像。应用荷兰 Philips GEMINI GXL16 PET/CT 仪及 Philips Vereos PET/CT 仪显像, ^{18}F -FDG 由河北安迪科正电子技术有限公司生产,放化纯大于 95%。患者注射 ^{18}F -FDG 前均禁食 6 h 以上,血糖控制在 11.1 mmol/L 以下,测量身高(cm)和体质量(kg)。经患者手背静脉或肘静脉按体质量注射 ^{18}F -FDG 3.7~5.5 MBq/kg。安静休息 60 min 后行 PET/CT 显像。患者取仰卧位,双手上举抱头,体部扫描范围自颅底至股骨上段。扫描条件:(1) GEMINI GXL16 PET/CT 仪:管电压 120 kV,管电流 160 mA;PET 图像利用三维(three-dimensional, 3D)模式进行采集,每个床位采集 2.5 min,采用 3D 响应线重建算法对 PET 图像进行重建。(2) Vereos PET/CT 仪:管电压 120 kV,管电流 160 mA;PET 图像利用 3D 模式进行采集,每个床位采集 1 或 1.5 min,采用有序子集最大期望值迭代法对 PET

图像进行重建。

3. 图像分析。由 2 名经验丰富的核医学科医师根据 DS 评估图像。DS 定义如下: 1 分, 病灶对¹⁸F-FDG 摄取不超过本底的摄取; 2 分, 病灶对¹⁸F-FDG 摄取小于等于纵隔血池摄取; 3 分, 病灶对¹⁸F-FDG 摄取大于纵隔血池摄取, 小于等于肝血池摄取; 4 分, 病灶对¹⁸F-FDG 摄取轻度大于肝血池摄取; 5 分, 病灶对¹⁸F-FDG 摄取明显大于肝血池摄取; X, 新部位出现放射性摄取, 但与淋巴瘤无关。肉眼判断困难时, 测量纵隔血池、肝血池 SUV_{max} 进行判断。根据 2014 Lugano 淋巴瘤疗效评估标准^[4]: (1) DS 为 1~3 分, 伴或不伴残余病灶, 为完全缓解 (complete remission, CR); (2) DS 为 4~5 分, 病灶代谢较基线减低为部分缓解 (partial remission, PR); (3) DS 为 4~5 分, 病灶代谢较基线无变化为疾病稳定 (stable disease, SD); (4) DS 为 4~5 分, 且病灶代谢程度较基线增加和 (或) 化疗结束时出现新发的淋巴瘤摄取病灶为疾病进展 (progressive disease, PD)。

4. 随访。采用电话、查阅影像学资料或查阅电子病历随访, 随访信息包括患者生存状态、疾病进展或复发时间、患者死亡时间及死因, 随访截止至 2021 年 12 月 31 日, 最少随访 12 个月或随访至患者死亡为止, 统计 DLBCL 患者 5 年无进展生存 (progression-free survival, PFS) 率和总生存 (overall survival, OS) 率。PFS 定义为穿刺或手术切除局部淋巴结病理确诊 DLBCL 到出现疾病进展、复发、任何原因死亡的时间或随访截止时间; OS 定义为穿刺或手术切除局部淋巴结病理确诊 DLBCL 到任何原因出现死亡的时间或随访截止时间。绘制不同治疗反应组患者的 Kaplan-Meier (K-M) 生存曲线, 比较预后差异; 比较治疗结束时不同 DS 组 (1~3 分组、4 分组和 5 分组) 患者生存期的差异。

5. 统计学处理。使用 IBM SPSS 26.0 软件处理数据。对定量资料行正态性检验, 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* 检验对比不同设备测量的 SUV, 使用 K-M 生存分析评估生存概率, 分析因素包括年龄、性别、Ann Arbor 分期、ECOG PS 评分、有无 B 症状、LDH、 β_2 微球蛋白、结外受累部位及数目及病理亚型, 使用 log-rank 检验分析组间差异。将单因素分析结果中有统计学意义的参数纳入 Cox 比例风险回归模型行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者随访 (表 1)。中位随访 35.47 (22.07, 47.40) 个月, 范围 9.53~102.47 个月。131 例 DLBCL 患者中, 56 (42.7%, 56/131) 例复发或进展, 22 (16.8%, 22/131) 例死亡 (其中 1 例死亡原因与 DLBCL 无关); 5 年 PFS 率为 57.3% (75/131), 5 年 OS 率为 84.0% (110/131)。

2. 不同 DS 患者的生存分析。化疗结束时, DS 1~3 分 74 例、DS 4 分 31 例、DS 5 分 26 例。1~3 分组、4 分组和 5 分组的 5 年 PFS 率分别为 74.3% (55/74)、54.8% (17/31) 和 11.5% (3/26); PFS 期分别为 76.69、50.02 和 16.76 个月; 5 年 OS 率分别为 93.2% (69/74)、83.9% (26/31) 和 57.7% (15/26), OS 期分别为 95.14、68.03 和 50.11 个月。不同 DS 组 (1~3 分组、4 分组和 5 分组) 患者 PFS 率和 OS 率的 K-M 生存曲线见图 1, 分析示 DS 是 DLBCL 患者 PFS ($\chi^2 = 62.46, P < 0.001$) 和 OS ($\chi^2 = 19.95, P < 0.001$) 的影响因素。

根据 Lugano 淋巴瘤疗效评估标准, 131 例患者中, CR 74 例、PR 37 例、PD 20 例。74 例 CR 中, 19 例 (25.7%, 19/74) 复发或进展, 5 例 (6.8%, 5/74) 死亡; 37 例 PR 中, 18 例 (48.6%, 18/37) 复发或进展, 9 例 (24.3%, 9/37) 死亡; 20 例 PD 中, 19 例 (95.0%, 19/20) 复发或进展, 7 例 (35.0%, 7/20) 死亡。CR 组、PR 组和 PD 组的 5 年 PFS 率分别为 74.3% (55/74)、51.4% (19/37) 和 5.0% (1/20), PFS 期分别为 76.69、47.40 和 10.45 个月; 5 年 OS 率分别为 93.2% (69/74)、75.7% (28/37) 和 65.0% (13/20), OS 期分别为 95.14、62.90 和 52.57 个月。不同治疗反应组患者 PFS 率和 OS 率的 K-M 生存曲线见图 1, 分析示 Lugano 淋巴瘤疗效评估标准是 PFS ($\chi^2 = 72.25, P < 0.001$) 和 OS ($\chi^2 = 11.97, P = 0.003$) 的影响因素。

3. 临床特征对预后的单因素分析 (表 1)。对于 PFS, Ann Arbor 分期、ECOG PS 评分、IPI 为影响因素 (χ^2 值: 10.31~15.80, 均 $P < 0.05$); 而性别、年龄、有无 B 症状、LDH、 β_2 微球蛋白、结外器官受累数目、病理亚型均不是影响因素 (χ^2 值: 0.05~3.69, 均 $P > 0.05$)。对于 OS, Ann Arbor 分期、ECOG PS 评分、结外器官受累数目、 β_2 微球蛋白、IPI 为影响因素 (χ^2 值: 4.97~30.57, 均 $P < 0.05$); 而性别、年龄、有无 B 症状、LDH、病理亚型均不是影响因素 (χ^2 值: 0.19~3.50, 均 $P > 0.05$)。

4. 多因素预后分析 (表 2, 3)。将单因素分析中

表 1 131 例弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 患者一般资料及 Kaplan-Meier 生存分析结果

变量	例数	PFS			OS		
		5 年 PFS 率	χ^2 值	<i>P</i> 值	5 年 OS 率	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别			0.40	0.527		0.66	0.417
男	63	54.0%(34/63)			81.0%(51/63)		
女	68	60.3%(41/68)			86.8%(59/68)		
年龄(岁)			2.95	0.086		3.50	0.061
≤60	89	60.7%(54/89)			87.6%(78/89)		
>60	42	50.0%(21/42)			76.2%(32/42)		
Ann Arbor 分期			14.70	<0.001		17.81	<0.001
I~II 期	67	73.1%(49/67)			97.0%(65/67)		
III~IV 期	64	40.6%(26/64)			70.3%(45/64)		
B 症状			3.69	0.055		1.64	0.200
有	45	44.4%(20/45)			77.8%(35/45)		
无	86	64.0%(55/86)			87.2%(75/86)		
ECOG PS 评分			10.31	0.001		11.32	0.001
<2 分	98	64.3%(63/98)			89.8%(88/98)		
≥2 分	33	36.4%(12/33)			66.7%(22/33)		
LDH			0.05	0.819		1.58	0.209
正常	71	57.7%(41/71)			87.3%(62/71)		
升高	60	56.7%(34/60)			80.0%(48/60)		
β ₂ 微球蛋白			2.81	0.094		4.97	0.026
正常	101	62.4%(63/101)			88.1%(89/101)		
升高	30	40.0%(12/30)			70.0%(21/30)		
结外受累数目			0.23	0.631		7.08	0.008
≥2	13	7/13			8/13		
<2	118	57.6%(68/118)			86.4%(102/118)		
病理亚型			1.10	0.293		0.19	0.665
GCB	41	63.4%(26/41)			85.4%(35/41)		
nonGCB	90	54.4%(49/90)			83.3%(75/90)		
IPI			15.80	0.001		30.57	<0.001
低危	68	63.2%(43/68)			94.1%(64/68)		
中低危	33	66.7%(22/33)			84.8%(28/33)		
中高危	19	8/19			13/19		
高危	11	2/11			5/11		

注:括号内为例数比;ECOG PS 为东部肿瘤协作组体能状态,GCB 为生发中心来源,IPI 为国际预后指数,LDH 为乳酸脱氢酶,nonGCB 为非生发中心来源,OS 为总生存,PFS 为无进展生存

有统计学意义的指标纳入 Cox 多因素分析,结果显示 Lugano 淋巴瘤疗效评估标准[相对危险度(relative risk, *RR*) = 8.841, 95% *CI*: 4.764 ~ 16.405, *P* < 0.001]、Ann Arbor 分期(*RR* = 1.434, 95% *CI*: 1.111 ~ 1.852, *P* = 0.006)和 ECOG PS 评分(*RR* = 2.125, 95% *CI*: 1.205 ~ 3.746, *P* = 0.009)是 PFS 的预后因素,亦是 OS 的预后因素[*RR*(95% *CI*)分别为 3.276(1.304 ~ 8.235)、9.728(2.216 ~ 42.669)、2.506(1.040 ~ 6.039), *P* 值:0.012、0.003 和 0.041]。

另外,GEMINI GXL16 PET/CT(98 例)与 Vereos PET/CT(33 例)测得的纵隔血池 SUV_{max} [1.44(1.28, 1.71)与 1.48(1.27, 1.80)]、肝血池 SUV_{max} [2.38(2.17, 2.72)与 2.37(2.13, 2.63)]间的差异均无统计学意义(*z* 值:-0.42 与 -0.62, *P* 值:0.671 与 0.537)。

讨 论

DLBCL 是一种高度异质性疾病,预后差异较大,对 DLBCL 患者预后的研究能够为临床提供有价值的信息。丁重阳等^[5]认为,化疗后 PET/CT 是预后评估的可靠方法。治疗后¹⁸F-FDG PET/CT 对 DLBCL 的评估多推荐 DS^[6-7]。

本研究依据 DS 结果利用 Lugano 淋巴瘤疗效评估标准进行预后评估,根据病灶¹⁸F-FDG 代谢情况将患者分为 CR、PR、SD、PD^[8],其中 CR 74 例、PR 37 例、PD 20 例。分别以 PFS 和 OS 为状态变量时,PD 患者的生存时间均最短,PR 次之,CR 最长。多因素分析显示,Lugano 淋巴瘤疗效评估标准为 PFS (*RR* = 8.841, 95% *CI*: 4.764 ~ 16.405)和 OS (*RR* =

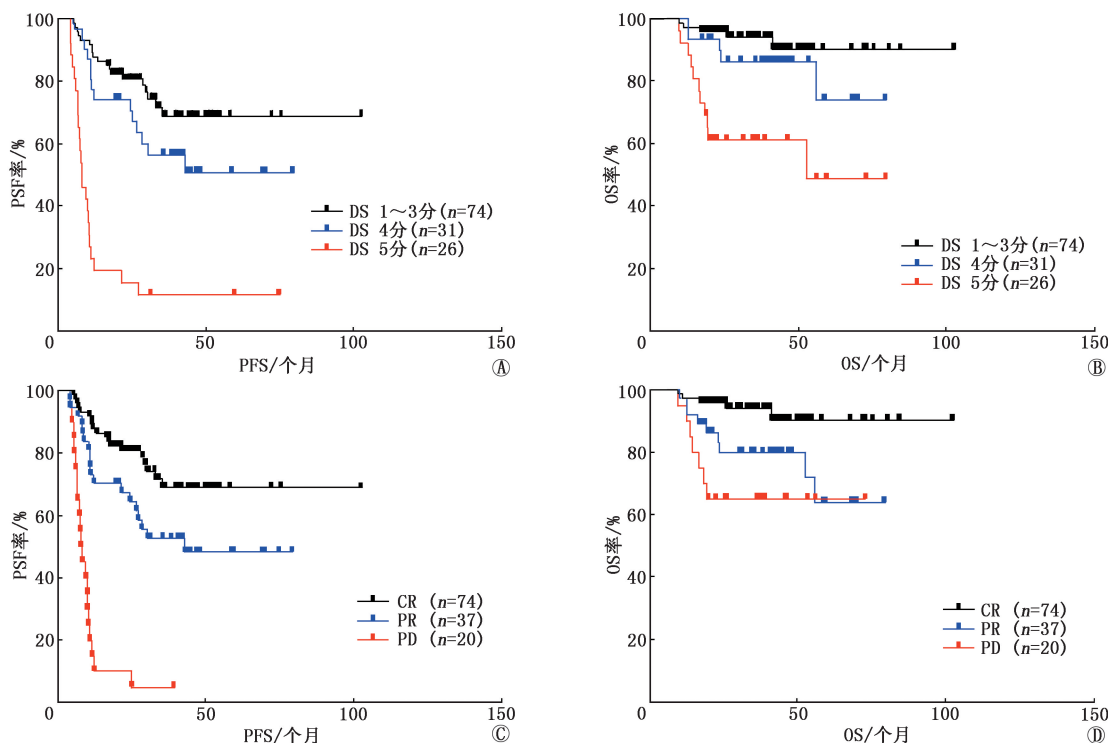


图 1 按不同因素分组的 131 例弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者的无进展生存 (PFS) 率和总生存 (OS) 率的 Kaplan-Meier 生存曲线。A. 按不同 Deauville 评分 (DS) 分组的 PFS 率曲线; B. 按不同 DS 分组的 OS 率曲线; C. 按 Lugano 淋巴瘤疗效评估标准分组的 PFS 率曲线; D. 按 Lugano 淋巴瘤疗效评估标准分组的 OS 率曲线; CR 为完全缓解, PD 为疾病进展, PR 为部分缓解; 图中色块为删失数据

表 2 影响 131 例 DLBCL 患者无进展生存 (PFS) 的多因素 Cox 回归分析结果

变量	RR(95% CI)	P 值	RR(95% CI)	P 值
Ann Arbor 分期	2.258(1.255~4.062)	0.007	1.434(1.111~1.852)	0.006
ECOG PS 评分	1.691(0.959~2.982)	0.070	2.125(1.205~3.746)	0.009
IPI	0.851(0.405~1.788)	0.670	1.407(0.707~1.553)	0.818
Deauville 评分	2.902(1.652~5.098)	<0.001	-	-
Lugano 淋巴瘤疗效评估标准	-	-	8.841(4.764~16.405)	<0.001

注: ECOG PS 为东部肿瘤协作组体能状态, IPI 为国际预后指数, RR 为相对危险度; 因 Deauville 评分和 Lugano 淋巴瘤疗效评估标准相关, 故分别将二者纳入 Cox 回归分析; -代表无数据; Ann Arbor 分期分为 I~II 期(赋值 0)和 III~IV 期(赋值 1), ECOG PS 评分分为 ≥ 2 分(赋值 1)和 < 2 (赋值 0), IPI 分为低危、中低危(赋值 0)和中高危、高危(赋值 1), Deauville 评分分为 1~3 分(赋值 0)和 4~5 分(赋值 1), Lugano 淋巴瘤疗效评估标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)(赋值 0)和疾病进展(PD)(赋值 1)

表 3 影响 131 例 DLBCL 患者总生存 (OS) 的多因素 Cox 回归分析结果

变量	RR(95% CI)	P 值	RR(95% CI)	P 值
Ann Arbor 分期	8.520(1.925~37.701)	0.005	9.728(2.216~42.669)	0.003
ECOG PS 评分	2.178(0.895~5.300)	0.086	2.506(1.040~6.039)	0.041
IPI	0.889(0.250~3.159)	0.856	1.226(0.315~4.778)	0.769
β_2 微球蛋白	1.723(0.710~4.183)	0.229	1.630(0.659~4.035)	0.291
结外受累数目	1.815(0.644~5.116)	0.260	1.473(0.501~4.330)	0.482
Deauville 评分	3.138(1.123~8.763)	0.029	-	-
Lugano 淋巴瘤疗效评估标准	-	-	3.276(1.304~8.235)	0.012

注: 因 Deauville 评分和 Lugano 淋巴瘤疗效评估标准相关, 故分别将二者纳入 Cox 回归分析; -代表无数据; Ann Arbor 分期分为 I~II 期(赋值 0)和 III~IV 期(赋值 1), ECOG PS 评分分为 ≥ 2 分(赋值 1)和 < 2 分(赋值 0), IPI 分为低危、中低危(赋值 0)和中高危、高危(赋值 1), β_2 微球蛋白分为正常(赋值 0)和升高(赋值 1), 结外受累数目分为 ≥ 2 个(赋值 1)和 < 2 个(赋值 0), Deauville 评分分为 1~3 分(赋值 0)和 4~5 分(赋值 1), Lugano 淋巴瘤疗效评估标准分为 CR、PR(赋值 0)和 PD(赋值 1)

3.276, 95% CI: 1.304~8.235) 的独立预后因素。朱璐婷等^[9] 回顾性分析了 70 例初治 DLBCL 患者后认

为, Lugano 淋巴瘤疗效评估标准是 OS 的独立预后因素, 使用 DS 对 DLBCL 患者进行预后分析时可结

合 Lugano 淋巴瘤疗效评估标准,得到更准确的预后信息。但当以 OS 为状态变量时,患病前期 PD 患者预后较 PR 患者差,而在患病后期,二者生存曲线重叠,提示患病后期 PR 患者的预后仍较差。本研究 37 例 PR 患者中,18 例(48.6%)进展或复发,9 例(24.3%)死亡,其中 1 例为非 DLBCL 因素死亡。因此,对该类患者在化疗结束时应根据 PET/CT 评价结果进行后续治疗,临床有疑问时应对高代谢病灶行活组织检查确认,辅以二线治疗或放疗,使患者获益。DLBCL 患者化疗结束时评价为 CR 则提示疗效良好,而对于化疗前伴结外器官受累或大肿块的 CR 患者,在完成一线治疗后也可行放疗,能有效延长患者生存期^[10-11]。

本研究中 DS 2 分和 DS 3 分组样本量较少,合并为 DS 1~3 分组后比较 DS 1~3 分组、DS 4 分组和 DS 5 分组的预后发现,患者 DS 评分越高,生存时间越短,预后越差。但 K-M 生存曲线显示,DS 4 分组和 DS 1~3 分组差别不大,这可能与样本量较少相关。对 DS 1~3 分组和 DS 4~5 分组进行生存分析显示,DS 是 PFS 和 OS 的独立预后因素,这与 Li 等^[12]的研究结论一致。郑严娇等^[13]同法回顾性分析了 63 例初治 DLBCL 患者后认为,DS 是 PFS 和 OS 的独立预后因素。

在当前的临床实践中,IPI 是最可靠的预后指标,其主要基于 DLBCL 患者治疗前的临床参数构建,但提供的治疗后患者的信息不足,¹⁸F-FDG PET/CT 可显示 DLBCL 患者化疗后的代谢信息,较 IPI 对预后评估有更高的价值。本研究多因素分析显示,IPI 不是 PFS 和 OS 的独立预后因素。另外,本研究不同病理亚型(GCB 和 nonGCB 亚型)、LDH 正常或异常、有/无 B 症状的患者间的差异均无统计学意义,可能是因为 nonGCB、无 B 症状的患者过多导致。另外,单因素分析显示 β_2 微球蛋白是 OS 的影响因素,该结果与卢丹等^[14]的研究结果一致;而在多因素分析中, β_2 微球蛋白不是 OS 的独立影响因素。

DS 评分为 1~3 分,Lugano 评价结果为 CR 时,仍有部分患者出现进展和死亡,化疗结束时 PET/CT 未能发现该部分患者,因此根据 Lugano 淋巴瘤疗效评估标准的结果判断治疗反应只是决定预后的几个因素之一。关于 DLBCL 的分布和代谢情况,也可以在基线 PET 显像^[15],或基因表达和基因异常中体现^[16-17],将上述因素中的 1 个或多个与早期反应评估相结合可能会改善预后预测^[18]。治疗前¹⁸F-

FDG PET/CT 测量的病灶肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)与病灶糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG)被认为是预测 DLBCL 患者预后的最重要因素,可反映肿瘤负荷和疾病活动信息,但目前 MTV 和 TLG 一致性的分割方法仍未建立^[19]。有研究表明,DLBCL 患者治疗前后代谢的变化值 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ 和变化率 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}\%$ 能够提高预后预测性能及观察者间的重复性,降低假阳性^[20-21],有助于个体化的疗效判断,但两者也受到基线¹⁸F-FDG PET/CT 显像结果、图像重建方法等诸多因素的影响,另外 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ 的最佳阈值仍未统一。鉴于上述情况,本研究未纳入上述指标。本研究受到回顾性的限制,存在选择偏倚的可能性。此外,本研究样本量有限,将来通过增加样本量弥补不足。

综上,化疗结束时采用¹⁸F-FDG PET/CT 显像对 DLBCL 患者进行预后评估时,应用 Lugano 淋巴瘤疗效评估标准能较为准确地发现高危患者,同时积极对 PR 患者进行活组织检查或辅以二线治疗,能改善大多数 DLBCL 患者的预后。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 吴冯春:研究实施、论文撰写;张召奇:研究指导、论文修改;赵新明:研究设计、论文修改;曾丽娇、王鲲:数据收集、统计分析

参 考 文 献

- [1] Roschewski M, Dunleavy K, Wilson WH. Diffuse large B cell lymphoma: molecular targeted therapy[J]. Int J Hematol, 2012, 96(5): 552-561. DOI:10.1007/s12185-012-1198-3.
- [2] 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.
- [3] Meignan M, Gallamini A, Meignan M, et al. Report on the First International Workshop on interim-PET-scan in lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2009, 50(8): 1257-1260. DOI: 10.1080/10428190903040048.
- [4] 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.
- [5] 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. 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.
- [6] Kurch L, Hüttmann A, Georgi TW, et al. Interim PET in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(8): 1068-1074. DOI:10.2967/jnumed.120.255034.
- [7] Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al. Diffuse large B-cell lymphoma version 1.2016 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016, 14(2): 196-231. DOI:10.6004/jccn.2016.0023.
- [8] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: B-cell lymphomas (v.2.2020) [R/OL]. (2020-07-09) [2022-01-17]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
- [9] 朱璐婷,岑溪南,欧晋平,等.中期¹⁸F-FDG PET/CT 显像不同评价方法对弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者预后判断价值[J]. *中国实验血液学杂志*, 2017, 25(2): 431-437. DOI:10.7534/j.issn.1009-2137.2017.02.022.
- Zhu LT, Cen XN, Ou JP, et al. Values of different evaluation criteria of interim ¹⁸F-FDG PET/CT scan for prediction of prognosis in patients with DLBCL [J]. *J Exp Hematol*, 2017, 25(2): 431-437. DOI:10.7534/j.issn.1009-2137.2017.02.022.
- [10] Bobillo S, Joffe E, Lavery JA, et al. Clinical characteristics and outcomes of extranodal stage I diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era [J]. *Blood*, 2021, 137(1): 39-48. DOI:10.1182/blood.2020005112.
- [11] Syed YA, Jiang C, Switchenko J, et al. Improved progression-free survival for bulky and non-bulky advanced stage diffuse large B-cell lymphoma with consolidative radiation therapy: a bi-institutional analysis [J]. *Cureus*, 2021, 13(8): e17107. DOI:10.7759/cureus.17107.
- [12] Li YH, Zhao YM, Jiang YL, et al. The prognostic value of end-of-treatment FDG-PET/CT in diffuse large B cell lymphoma: comparison of visual Deauville criteria and a lesion-to-liver SUV_{max} ratio-based evaluation system [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(4): 1311-1321. DOI:10.1007/s00259-021-05581-z.
- [13] 郑严娇,潘丽丽,陈丽红,等. Deauville 五分法和 Δ SUV_{max} 法在弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后评估中的对比分析 [J]. *福建医药杂志*, 2021, 43(5): 34-38. DOI:10.3969/j.issn.1002-2600.2021.05.010.
- Zheng YJ, Pan LL, Chen LH, et al. Comparison of Deauville 5-point scale and Δ SUV_{max} in the prognosis evaluation for diffuse large B cell lymphoma [J]. *Fujian Med J*, 2021, 43(5): 34-38. DOI:10.3969/j.issn.1002-2600.2021.05.010.
- [14] 卢丹,胡艳,袁韵.弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者血清 β_2 -MG 水平与预后的关系 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(12): 2059-2062. DOI:10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2020.12.009.
- Lu D, Hu Y, Yuan Y. The relationship between serum β_2 -MG level and prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Lab Immun Clin Med*, 2020, 27(12): 2059-2062. DOI:10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2020.12.009.
- [15] Sasanelli M, Meignan M, Haioun C, et al. Pretherapy metabolic tumour volume is an independent predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(11): 2017-2022. DOI:10.1007/s00259-014-2822-7.
- [16] Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling [J]. *Nature*, 2000, 403(6769): 503-511. DOI:10.1038/35000501.
- [17] Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes [J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 679-690. DOI:10.1038/s41591-018-0016-8.
- [18] Kim J, Lee JO, Paik JH, et al. Different predictive values of interim ¹⁸F-FDG PET/CT in germinal center like and non-germinal center like diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Ann Nucl Med*, 2017, 31(1): 1-11. DOI:10.1007/s12149-016-1123-6.
- [19] Gormsen LC, Vendelbo MH, Pedersen MA, et al. A comparative study of standardized quantitative and visual assessment for predicting tumor volume and outcome in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma staged with ¹⁸F-FDG PET/CT [J]. *EJNMMI Res*, 2019, 9(1): 36. DOI:10.1186/s13550-019-0503-z.
- [20] 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]. *J Nucl Med*, 2014, 55(4): 569-573. DOI:10.2967/jnumed.113.130609.
- [21] 高艳,赵晋华,宋建华,等. Δ SUV 法和 Deauville 五分法在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤预后中的作用 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2016, 36(5): 420-425. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.05.009.
- Gao Y, Zhao JH, Song JH, et al. Prognostic value of Δ SUV and Deauville 5-point scoring in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 36(5): 420-425. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.05.009.

(收稿日期:2022-02-10)