

· 临床研究 ·

滤泡性淋巴瘤 3A 级的临床与 PET/CT 分子影像特征及预后

王蕊¹ 武瑞峰¹ 武志芳¹ 白敏² 原凌¹¹山西医科大学第一医院核医学科、分子影像山西省重点实验室、分子影像精准诊疗省部共建协同创新中心,太原 030001;²山西医科大学附属肿瘤医院血液科,太原 030013

通信作者:原凌, Email: yuanling010929@163.com

【摘要】 目的 探讨滤泡性淋巴瘤 (FL) 3A 级与 FL1~2 级、3B 级及弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 在生物学特征及预后方面的差异,为 FL3A 级的临床管理提供依据。**方法** 该研究为回顾性队列研究。纳入 2016 年 1 月至 2023 年 11 月在山西医科大学附属肿瘤医院确诊的 461 例非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 患者 [男 249 例、女 212 例,年龄 59(47,68) 岁],其中 FL1~2 级 92 例、FL3A 级 42 例、FL3B 级 19 例、DLBCL 308 例。分析患者的临床、PET/CT 参数,数据组间比较行加权 Mantel-Haenszel χ^2 检验、加权 Kruskal-Wallis 秩和检验及 Dunn's 检验 (多重比较行 Benjamini-Hochberg 校正);另外,进行 Kaplan-Meier 生存分析 (log-rank 检验) 及 Cox 回归分析。**结果** 随访时间为 47(30,66) 个月。不同病理类型患者在年龄、Ann Arbor 分期、骨髓受侵、乳酸脱氢酶 (LDH)、红细胞沉降率 (ESR)、结外受累部位数、CD10 蛋白表达、骨髓细胞瘤病毒原癌基因 (c-Myc) 蛋白表达及细胞增殖核抗原 Ki-67 指数表达方面差异有统计学意义 (χ^2 值:11.45~160.01,均 $P<0.05$)。FL3A 级与 FL1~2 级、DLBCL 患者的 SUV_{max} 、肿瘤代谢体积 (MTV)、病灶糖酵解总量 (TLG)、肿瘤-纵隔血池 SUV_{max} 比值 (TBR)、肿瘤-肝脏 SUV_{max} 比值 (TLR) 差异有统计学意义 (H 值:89.63~169.50,均 $P<0.001$; Z 值:-10.51~-2.80,均 $P\leq 0.034$), FL3A 级与 FL3B 级的 MTV 差异有统计学意义 ($Z=-2.51, P=0.012$)。生存分析结果显示:总队列 ($n=461$) 及利妥昔单抗联合化疗 (R-化疗) 亚组 ($n=417$) 中,FL3A 级及 FL1~2 级的无进展生存 (PFS) 均优于 FL3B 级、DLBCL (χ^2 值:3.87~11.55,均 $P<0.05$), FL3A 级与 FL1~2 级的 PFS 差异无统计学意义 (χ^2 值:0.17, 0.83, 均 $P>0.05$)。总队列中,FL3A 级与 FL1~2 级、FL3B 级的总生存 (OS) 差异均无统计学意义 (χ^2 值:2.42, 0.41, 均 $P>0.05$); R-化疗亚组中,FL1~2 级的 OS 均优于其他 3 组 (χ^2 值:6.35~20.60, 均 $P<0.05$), 但 FL3A 级与 FL3B 级间差异无统计学意义 ($\chi^2=0.41, P=0.523$)。多因素 Cox 分析显示:FL3B 级、DLBCL、年龄及骨髓受侵是 PFS [风险比 (HR):2.02(95% CI:1.07~3.82)、1.71(95% CI:1.14~2.57)、1.72(95% CI:1.33~2.24)、1.67(95% CI:1.20~2.33)] 和 OS [HR:3.64(95% CI:1.13~11.76)、5.95(95% CI:2.62~13.54)、3.37(95% CI:2.21~5.13)、1.78(95% CI:1.10~2.88)] 的独立预测因素 (均 $P<0.05$), FL3A 级是 OS 独立预测因素 [HR=3.33(95% CI:1.21~9.18), $P=0.020$], 接受 R-化疗是 OS 保护因素 [HR=0.42(95% CI:0.22~0.81), $P<0.001$]。**结论** FL3A 级具有侵袭性生物学行为及代谢特征,呈现独特的“中间型预后亚型”,需强化治疗以改善长期生存结局。

【关键词】 淋巴瘤,滤泡性;肿瘤分级;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X 线计算机;预后**基金项目:** 山西省基础研究计划 (202203021211046, 20210302123446); 国家肿瘤区域医疗中心科教培育基金 (SD2023025)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250825-00298

Clinical and PET/CT molecular imaging characteristics and prognosis of follicular lymphoma grade 3AWang Rui¹, Wu Rui Feng¹, Wu Zhifang¹, Bai Min², Yuan Ling¹¹Department of Nuclear Medicine, First Hospital of Shanxi Medical University; Shanxi Provincial Key Laboratory of Molecular Imaging; Collaborative Innovation Center for Molecular Imaging Precision Diagnosis and Treatment, Taiyuan 030001, China; ²Department of Hematology, Cancer Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan 030013, China

Corresponding author: Yuan Ling, Email: yuanling010929@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the differences in biological characteristics and prognosis between follicular lymphoma (FL) 3A and FL1~2, FL3B grades, as well as diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), thereby providing evidence for the clinical management of FL3A. **Methods** This retrospective cohort study included 461 patients (249 males, 212 females; age 59(47,68) years) diagnosed with non-

Hodgkin lymphoma (NHL) at Cancer Hospital Affiliated to Shanxi Medical University between January 2016 and November 2023, comprising 92 cases of FL1-2, 42 cases of FL3A, 19 cases of FL3B, and 308 cases of DLBCL. Clinical and PET/CT parameters were analyzed and compared by using weighted Mantel-Haenszel χ^2 test, weighted Kruskal-Wallis rank sum test and Dunn's post-hoc test (multiple comparisons were adjusted using Benjamini-Hochberg method). Additionally, Kaplan-Meier survival analysis (log-rank test) and Cox regression analysis were conducted. **Results** Patients were followed up for 47 (30, 66) months. Patients with different histological subtypes differed in age, Ann Arbor stage, bone marrow involvement, lactate dehydrogenase (LDH), erythrocyte sedimentation rate (ESR), extranodal involvement site number, CD10, cellular-myelocytomatosis viral oncogene (c-Myc), and Ki-67 proliferation index (χ^2 values: 11.45–160.01, all $P < 0.05$). Significant differences were observed between FL3A and FL1-2 grades, as well as between DLBCL patients, in terms of SUV_{max} , metabolic tumor volume (MTV), total lesion glycolysis (TLG), tumor-to-blood SUV_{max} ratio (TBR), and tumor-to-liver SUV_{max} ratio (TLR) (H values: 89.63–169.50, all $P < 0.001$; Z values: -10.51 to -2.80, all $P \leq 0.034$). MTV differed significantly between FL3A and FL3B grades ($Z = -2.51$, $P = 0.012$). Survival analysis revealed that in both the overall cohort ($n = 461$) and the rituximab-targeted chemotherapy (R-chemotherapy) subgroup ($n = 417$), progression-free survival (PFS) was superior in FL3A and FL1-2 grades compared to FL3B and DLBCL (χ^2 values: 3.87–11.55, all $P < 0.05$), while no significant difference existed between FL3A and FL1-2 groups (χ^2 values: 0.17, 0.83, both $P > 0.05$). In the overall cohort, no significant differences in overall survival (OS) were observed between FL3A versus FL1-2 group or FL3B group (χ^2 values: 2.42, 0.41, both $P > 0.05$). Within the R-chemotherapy subgroup, FL1-2 demonstrated superior OS compared to the other 3 groups (χ^2 values: 6.35–20.60, all $P < 0.05$), though no significant difference existed between FL3A and FL3B ($\chi^2 = 0.41$, $P = 0.523$). Multivariate Cox analysis revealed that FL3B (hazard ratios (HR): 2.02, 3.64; 95% CI: 1.07–3.82, 1.13–11.76), DLBCL (HR: 1.71, 5.95; 95% CI: 1.14–2.57, 2.62–13.54), age (HR: 1.72, 3.37; 95% CI: 1.33–2.24, 2.21–5.13) and bone marrow involvement (HR: 1.67, 1.78; 95% CI: 1.20–2.33, 1.10–2.88) were independent predictors of PFS and OS (all $P < 0.05$). FL3A was an independent predictor of OS (HR = 3.33, 95% CI: 1.21–9.18; $P = 0.020$), while receiving R-chemotherapy conferred protective effects on OS (HR = 0.42, 95% CI: 0.22–0.81; $P < 0.001$). **Conclusion** FL3A exhibits aggressive biological behavior and metabolic characteristics, presenting a distinct "intermediate prognostic subtype" that requires intensified treatment to improve long-term survival outcomes.

【Key words】 Lymphoma, follicular; Neoplasm grading; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Prognosis

Fund program: Fundamental Research Program of Shanxi Province (202203021211046, 20210302123446); National Cancer Regional Medical Center Education and Training Fund (SD2023025)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250825-00298

滤泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 是起源于滤泡生发中心 B 细胞的最常见的惰性非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL), 其发病率仅次于弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)^[1-2]。基于每个高倍镜视野内中心母细胞数量, FL 分为 1 级 (0~5 个)、2 级 (6~15 个) 和 3 级 (>15 个), 3 级又根据是否存在中心细胞分为 3A 级 (存在中心细胞) 和 3B 级 (中心母细胞呈实性片状分布)^[3]。FL 在病理、免疫表型、遗传学及预后方面具有高度异质性^[4-5]。FL1~2 级常被归为惰性淋巴瘤^[6]。因 FL3B 级与 DLBCL 生物学行为及预后相似, 常按 DLBCL 标准对其管理^[7-8], 而 FL3A 级临床管理尚无定论^[9]。本研究对比 FL3A 级与 FL1~2 级、FL3B 级及 DLBCL 在临床、PET/CT 特征及预后差异, 并探索预后影响因素, 旨在为 FL3A 临床决策提供有力证据。

资料与方法

1. 临床资料。本回顾性队列研究选择 2016 年 1 月

至 2023 年 11 月在山西医科大学附属肿瘤医院就诊的淋巴瘤患者。纳入标准: (1) 病理证实为 FL 或 DLBCL; (2) 治疗前 1 周行 ^{18}F -FDG PET/CT 检查; (3) 临床及随访资料完整。排除标准: (1) 合并其他肿瘤和严重疾病; (2) 合并或由其他类型转化的淋巴瘤; (3) PET/CT 检查前接受过任何治疗。共纳入 461 例患者 [男 249 例、女 212 例, 年龄 59 (47, 68) 岁], 其中 FL 153 例 (FL1~2 级 92 例、FL3A 级 42 例、FL3B 级 19 例), DLBCL 308 例。本研究经山西省医科大学附属肿瘤医院医学伦理委员会批准 (批件号: 2022JC13), 患者签署知情同意书。

2. 治疗方案。461 例淋巴瘤患者中, 417 例一线化疗方案为利妥昔单抗克隆抗体 (简称单抗) 靶向联合化疗 (rituximab-化疗, R-化疗), 36 例单纯化疗 (非 R-化疗), 8 例未治疗 (离院观察 6 例, 死亡 2 例)。FL1~2 级、FL3A 级、FL3B 级、DLBCL 患者中 R-化疗占比分别为 66.3% (61/92)、100% (42/42)、19/19、95.8% (295/308), 其中利妥昔单抗+环磷酰胺+吡柔比星+长春新碱+泼尼松 (rituximab+cyclophos-

phamide+pirarubicin+oncovin+prednisone, R-CTOP) 191 例、利妥昔单抗+环磷酰胺+脂质体多柔比星+长春新碱+泼尼松 (rituximab+cyclophosphamide+doxorubicin+oncovin+prednisone, R-CDOP) 115 例、利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松 (rituximab+cyclophosphamide+hydroxydaunorubicin+oncovin+prednisone, R-CHOP) 56 例,其他 R-化疗方案 55 例。

3. 显像方法。显像仪为美国 GE 公司 Discovery STE16 PET/CT, ^{18}F 由该公司 MINItace 医用回旋加速器生产, ^{18}F -FDG 经化学合成模块(北京派特生物技术有限公司)自动合成,放化纯 $>95\%$ 。显像前患者禁食 6 h 以上,血糖 $<11.1\text{ mmol/L}$ 。接受静脉注射 ^{18}F -FDG (按体质量 $4.44\sim 5.55\text{ MBq/kg}$) 后,患者静卧约 1 h 后上机扫描。扫描范围从颅顶至股骨上段,先行 CT 扫描(管电压 120 kV、电流 180 mA、层厚约 3.75 mm),再行 PET 扫描(采集 6~8 个床位,每个床位采集 3 min)。采用 CT 数据对 PET 图像进行衰减校正。

4. 图像分析。由 2 位以上经验丰富的 PET/CT 医师使用 Advantage Workstation 4.4 处理图像。以 $41\%\text{ SUV}_{\text{max}}$ 为阈值,对肿瘤轮廓半自动分割,获取 SUV_{max} 、肿瘤代谢体积 (metabolic tumor volume, MTV)、病灶糖酵解总量 (total lesion glycolysis, TLG),分别测量纵隔血池、肝脏 SUV_{max} ,并计算肿瘤-纵隔血池 SUV_{max} 比值 (tumor-to-blood SUV_{max} ratio, TBR) 及肿瘤-肝脏 SUV_{max} 比值 (tumor-to-liver SUV_{max} ratio, TLR)。

5. 随访。查阅门诊病历并通过电话随访。随访时间截至 2025 年 5 月 8 日,研究终点为无进展生存 (progression-free survival, PFS) 及总生存 (overall survival, OS)。PFS 定义为从确诊到疾病复发、进展、死亡或末次随访时间;OS 定义为从确诊到任何原因所致死亡或末次随访时间。

6. 统计学分析。使用 IBM SPSS Statistics 27.0 及 R.4.5.0 软件行数据分析。不符合正态分布的定量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 描述,定性资料以频数(百分比)表示。采用加权统计分析方法校正各淋巴瘤亚型样本量的不均衡,基于总样本量与组样本量之比计算权重 (FL1~2 级 = 1.252 7, FL3A 级 = 2.744 0, FL3B 级 = 6.065 8, DLBCL = 0.374 2)。用加权 Mantel-Haenszel χ^2 检验比较组间临床参数差异,两两比较用基于权重的 χ^2 检验;进展率和死亡率的比较使用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;PET/CT 代谢参数的比

较行加权 Kruskal-Wallis 秩和检验以及 Dunn's 检验(先整体比较,再行 FL3A 级与其他组的两两比较);多重比较行 Benjamini-Hochberg 校正。采用 Kaplan-Meier 法及 log-rank 检验进行生存分析。进行 PET 代谢参数预测 PFS、OS 的 ROC 曲线分析,获得各参数的最佳界值。采用单因素及多因素 Cox 比例风险回归分析评估预后影响因素。 $P<0.05$ (Benjamini-Hochberg 校正 $P\leq 0.025$ 或 ≤ 0.034) 为差异有统计学意义(双侧检验)。

结 果

1. 临床特征组间比较。FL3A 级、FL1~2 级、FL3B 级及 DLBCL 的临床特征见表 1。各组在年龄、Ann Arbor 分期、骨髓受侵、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、血红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、结外受累部位、CD10 蛋白表达、骨髓细胞瘤病毒原癌基因 (cellular-myelocytomatosis viral oncogene, c-Myc) 蛋白表达及细胞增殖核抗原 Ki-67 指数方面差异有统计学意义 (χ^2 值: $11.45\sim 160.01$, 均 $P<0.05$)。FL3A 与 FL1~2 在骨髓受侵、ESR、结外受累部位、CD10 蛋白表达及 Ki-67 指数方面差异有统计学意义 (χ^2 值: $4.94\sim 33.57$, 均 $P\leq 0.025$), 与 FL3B 在年龄、骨髓受侵、LDH、ESR 及 CD10 蛋白表达方面差异有统计学意义 (χ^2 值: $9.01\sim 35.80$, 均 $P\leq 0.025$), 与 DLBCL 在年龄、LDH、ESR、结外受累部位、CD10 蛋白表达及 Ki-67 指数方面差异有统计学意义 (χ^2 值: $7.53\sim 62.57$, 均 $P\leq 0.025$)。

2. PET/CT 显像代谢特征组间比较。各组 ^{18}F -FDG 显像参数结果见表 2, 组间 SUV_{max} 、MTV、TLG、TBR 及 TLR 差异均有统计学意义 (H 值: $89.63\sim 169.50$, 均 $P<0.001$)。FL3A 与 FL1~2、DLBCL 在 SUV_{max} 、MTV、TLG、TBR、TLR 方面差异有统计学意义 (Z 值: $-10.51\sim -2.80$, 均 $P\leq 0.034$), FL3A 与 FL3B 在 MTV 方面差异有统计学意义 ($Z=-2.51, P=0.012$)。

3. 预后组间比较。461 例患者随访时间为 47 (30, 66) 个月, 其中 FL1~2 级、FL3A 级、FL3B 级、DLBCL 患者分别随访 77 (45, 101)、86 (52, 105)、86 (58, 92)、47 (30, 66) 个月。153 例 FL 患者中 78 例进展, 23 例死亡; 其中 FL1~2 级、FL3A 级、FL3B 级患者进展率为 45.7% ($42/92$)、 52.4% ($22/42$)、 $14/19$, 死亡率为 9.8% ($9/92$)、 21.4% ($9/42$)、 $5/19$ 。308 例 DLBCL 进展率、死亡率分别为 55.2% ($170/308$)、 28.6% ($88/308$)。各组进展率差异无统计学意义 ($\chi^2=5.75$,

表 1 不同淋巴瘤亚型组间临床特征比较(例)

组别	例数	性别		年龄		Ann Arbor 分期		骨髓受侵		LDH	
		男	女	≤60 岁	>60 岁	I ~ II	III ~ IV	无	有	<248 U/L	≥248 U/L
FL1~2 级	92	51	41	65	27	18	74	66	26	67	25
FL3A 级	42	20	22	28	14	13	29	37	5	33	9
FL3B 级	19	11	8	9	10	4	15	14	5	11	8
DLBCL	308	167	141	151	157	113	195	274	34	149	159
χ^2 值		2.54		20.19		11.45		18.30		28.37	
<i>P</i> 值		0.468		<0.001		0.010		<0.001		<0.001	

组别	ESR		结外受累部位数		CD10 蛋白表达		c-Myc 蛋白表达		Ki-67 指数	
	≤20 mm/1 h	>20 mm/1 h	≤1 个	>1 个	阴性	阳性	阴性	阳性	<65%	≥65%
FL1~2 级	90	2	58	34	17	75	48	44	90	2
FL3A 级	38	4	32	10	17	25	16	26	29	13
FL3B 级	19	0	15	4	15	4	8	11	10	9
DLBCL	187	121	171	137	208	100	85	223	53	255
χ^2 值	100.24		13.86		103.88		14.57		160.01	
<i>P</i> 值	<0.001		0.003		<0.001		0.002		<0.001	

注:FL 为滤泡性淋巴瘤,DLBCL 为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤,LDH 为乳酸脱氢酶,ESR 为红细胞沉降率,c-Myc 为骨髓细胞瘤病毒原癌基因,Ki-67 为细胞增殖核抗原

表 2 不同淋巴瘤亚型组间¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数比较 [$M(Q_1, Q_3)$]

组别	例数	SUV _{max}	MTV	TLG	TBR	TLR
FL1~2 级	92	8.49(6.72,9.63)	163.96(79.12,364.94)	1 363.23(385.02,2 770.46)	7.07(5.70,8.80)	3.84(3.13,4.60)
FL3A 级	42	18.36(15.71,22.79)	202.19(80.19,411.80)	2 104.85(770.27,4 416.48)	11.73(10.43,15.39)	7.45(6.61,9.55)
FL3B 级	19	21.36(18.89,23.17)	209.64(127.41,468.42)	2 166.62(1 221.20,5 110.24)	13.79(10.37,16.69)	8.69(7.95,10.55)
DLBCL	308	22.25(15.81,29.28)	224.45(136.45,475.52)	2 706.75(1 418.80,6 115.84)	16.10(10.76,22.95)	9.55(6.89,13.00)
<i>H</i> 值		169.50	89.63	108.79	158.89	163.01
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:MTV 为肿瘤代谢体积,TLG 为病灶糖酵解总量,TBR 为肿瘤-纵隔血池 SUV_{max} 比值,TLR 为肿瘤-肝脏 SUV_{max} 比值

$P=0.124$),死亡率差异具有统计学意义($P=0.002$),FL3A 与其他 3 组上述指标的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

4.生存分析。总队列患者($n=461$)Kaplan-Meier 生存曲线见图 1A,1B。FL3A 级与 FL1~2 级的 PFS 优于 FL3B 级、DLBCL(χ^2 值:3.87~10.66,均 $P<0.05$),但 FL1~2 级与 FL3A 级间、FL3B 级与 DLBCL 间差异无统计学意义(χ^2 值:0.17、0.73,均 $P>0.05$);FL1~2 级的 OS 优于 FL3B 级、DLBCL(χ^2 值:6.68、25.47,均 $P<0.05$),FL3A 级的 OS 优于 DLBCL($\chi^2=4.22,P=0.040$),但 FL3A 级与 FL1~2 级、FL3B 级差异无统计学意义(χ^2 值:2.42、0.41,均 $P>0.05$)。

R-化疗亚组($n=417$)生存分析结果见图 1C,1D。FL1~2 级与 FL3A 级的 PFS 优于 FL3B 级、DLBCL(χ^2 值:4.13~11.55,均 $P<0.05$),但 FL1~2 级与 FL3A 级间、FL3B 级与 DLBCL 间差异无统计学意义(χ^2 值:0.83、0.71,均 $P>0.05$);FL1~2 级的 OS 优于其他 3 组(χ^2 值:6.35~20.60,均 $P<0.05$),但 FL3A 与 FL3B、DLBCL 间、FL3B 与 DLBCL 间差异无统计学

意义(χ^2 值:0.41、3.90、0.60,均 $P>0.05$)。非 R-化疗亚组患者($n=36$)中,FL1~2 级与 DLBCL 的 PFS 差异无统计学意义($\chi^2=0.20,P=0.657$),FL1~2 级的 OS 优于 DLBCL($\chi^2=5.15,P=0.023$)。Ann Arbor 分期 III~IV 期患者($n=44$)中,FL3A 的 PFS 优于 FL3B($\chi^2=4.80,P=0.029$),但两者 OS 差异无统计学意义($\chi^2=1.57,P=0.210$;图 1E,1F)。

5.预后影响因素分析。ROC 曲线分析显示,SUV_{max}、MTV、TLG、TBR、TLR 预测 PFS 和 OS 最佳界值分别为 18.54、165.18 cm³、2 895.75 g、13.83、10.11 和 18.58、168.49 cm³、2 409.26 g、13.52、7.37。单因素 Cox 分析结果显示,FL3B 级、DLBCL、年龄、LDH、ESR、结外受累部位、c-Myc 蛋白表达、Ki-67 指数、SUV_{max}、MTV、TLG、TBR 及 TLR 是 PFS 和 OS 的影响因素;此外,Ann Arbor 分期、骨髓受侵是 PFS 的影响因素,CD10 蛋白表达是 OS 的影响因素。基于单因素分析结果及临床共识,纳入病理分型、年龄、Ann Arbor 分期、骨髓受侵、LDH、结外受累部位、MTV、TLG 及治疗方案行多因素分析,结果显示 FL3B 级、

DLBCL、年龄及骨髓受侵均是 PFS、OS 的独立预测因素,FL3A 级是 OS 的独立预测因素,而接受 R-化疗是 OS 的保护因素(表 3)。

讨 论

WHO 第 5 版分类标准中将 FL1~3A 级统称为经典型 FL,不再强制要求分级^[10]。国际共识分类(International Consensus Classification, ICC)则建议保留分级,并结合 B 细胞淋巴瘤(B-cell lymphoma, BCL)-2 重排及 CD10 表达等指标识别高危亚组^[2]。随着利妥昔单抗等 CD20 靶向药物的广泛应用,FL 患者预后显著改善^[11],但 FL3A 级因其临床特征和预后转归的特殊性,仍存在较多争议^[12]。因此,比较 FL3A 级与其他亚型在生物学行为及预后的差异将为临床管理提供新依据。

本研究发现,FL3A 级与 FL1~2 级、FL3B 级、DLBCL 在临床病理与 PET/CT 代谢特征上能够进行鉴别。Ki-67 反映肿瘤增殖活性,在低级别 FL 中多低于 20%^[13]。本研究中 FL3A 级的 Ki-67 高于 FL1~2 级,但低于 DLBCL,与 FL3B 级相似。Laurent 等^[14]报道 FL3B 级的 Ki-67 阳性率虽高于 FL3A 级,但差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究中 FL3A 级与 FL1~2 级、DLBCL 在 SUV_{max} 、MTV、TLG、TBR 及 TLR 方面差异有统计学意义(均 $P\leq 0.034$),而与 FL3B 级仅在 MTV 方面有统计学意义($P=0.012$),与前期研究一致^[15]。Li 等^[16]的研究也证实 SUV_{max} 可有效区分 FL3A 级与 FL1~2 级。本研究 Cox 单因素分析结果中, SUV_{max} 、MTV、TLG、TBR 及 TLR 均为 PFS、OS 的影响因素,但在多因素分析中,MTV 与 TLG 未显示独立预后价值,可能与指标间严重共线

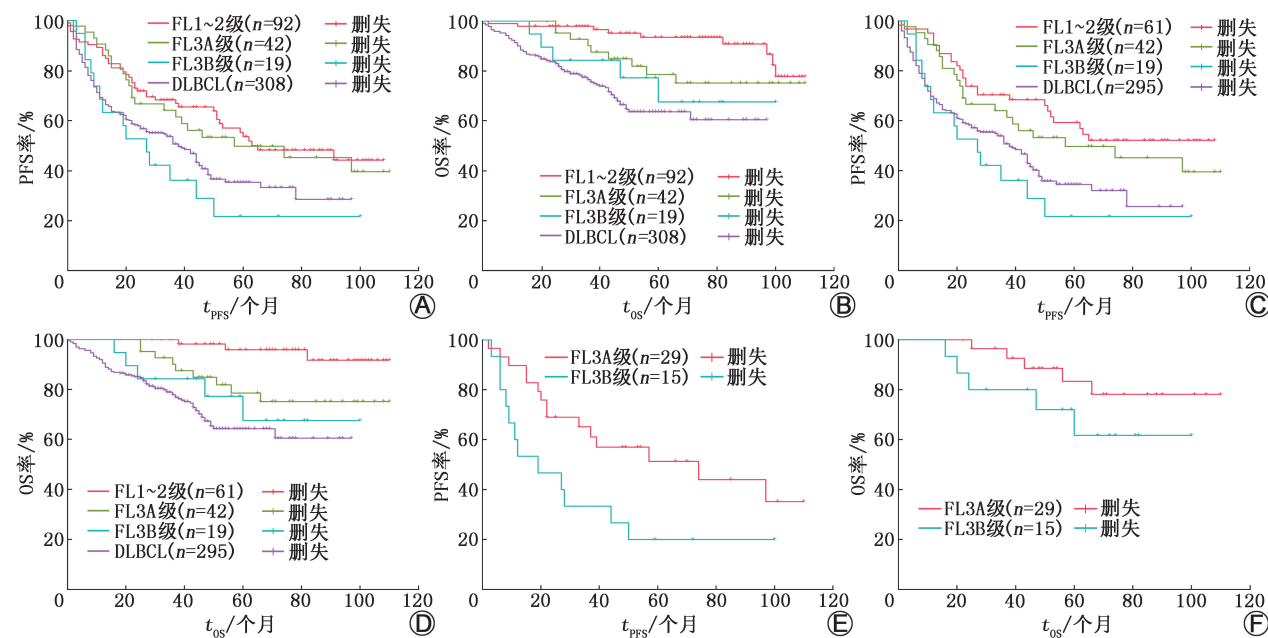


图 1 不同淋巴瘤亚型患者 Kaplan-Meier 生存曲线(FL 为滤泡性淋巴瘤,DLBCL 为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤) A,B.总队列患者(461 例)生存曲线;C,D.利妥昔单抗联合化疗(R-化疗)组(417 例)生存曲线;E,F. Ann Arbor 分期Ⅲ~Ⅳ期(44 例)FL3A 级与 FL3B 级患者生存曲线。PFS 为无进展生存,OS 为总生存

表 3 461 例淋巴瘤患者 PFS、OS 的多因素 Cox 回归分析

因素	PFS		OS	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
病理				
FL3A 级	1.23(0.71~2.12)	0.463	3.33(1.21~9.18)	0.020
FL3B 级	2.02(1.07~3.82)	0.031	3.64(1.13~11.76)	0.031
DLBCL	1.71(1.14~2.57)	0.009	5.95(2.62~13.54)	<0.001
年龄(≤60 岁/>60 岁)	1.72(1.33~2.24)	<0.001	3.37(2.21~5.13)	<0.001
骨髓受侵(无/有)	1.67(1.20~2.33)	0.002	1.78(1.10~2.88)	0.019
治疗方案(非 R-化疗/R-化疗)	0.78(0.49~1.26)	0.310	0.42(0.22~0.81)	<0.001

注:PFS 为无进展生存,OS 为总生存,FL 为滤泡性淋巴瘤,DLBCL 为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤,R-化疗为利妥昔单抗联合化疗,HR 为风险比

性有关。

研究表明,FL1~2 级患者预后优于 FL3B 级与 DLBCL,但 FL3A 级与 FL1~2 级、FL3B 级间预后关系尚存争议^[9]。本研究对 461 例患者行生存分析,发现 FL3A 级与 FL1~2 级患者的 PFS 相近,均优于 FL3B 级,但 3 组间 OS 差异无统计学意义($P>0.05$);然而,R-化疗亚组中,FL1~2 级的 OS 优于 FL3A 级,但 FL3A 级与 FL3B 级的差异仍无统计学意义($P>0.05$)。这与文献结果一致^[17-18]。Zha 等^[9]发现 FL3A 级患者组织学转化率更高,其 PFS 低于 FL1~2 级。Jing 等^[8]发现,FL3A 级患者的 OS 与 FL3B 级、DLBCL 相近,提示该病理类型具有潜在侵袭性。上述研究结果的差异可能与各研究样本构成、分级比例、治疗方案及随访时间等不一致有关。本研究进一步分析 Ann Arbor 分期 III~IV 期 FL3A 级与 FL3B 级的患者,发现 FL3A 的 PFS 优于 FL3B 级,但两者 OS 差异无统计学意义($P>0.05$)。

本研究发现,FL3A 具有独特的“中间型预后亚型”:其 PFS 与惰性 FL1~2 级相似且优于 FL3B 级,OS 却倾向于侵袭性 FL3B 级。Mercadal 等^[18]的研究表明,初诊时 FL3A 级患者肿瘤负荷较高,但 R-化疗后其 PFS 与 FL1~2 级患者相似。这可能是因为 CD20 表达与组织学分级成正比,分级较高的患者在 R-化疗中获益更多^[19]。本研究发现 FL3A 级是 OS 的独立危险因素,R-化疗方案为保护因素,提示 FL3A 级兼具治疗敏感性与侵袭性生物学行为的双重特征。因此,尽管一线治疗可有效控制疾病进展,但 FL3A 级患者可能并未长期生存获益,提示对此类患者应给予更积极的治疗策略以改善远期结局。

综上,研究表明,FL3A 级可能是潜在的高风险亚型,在规范的 R-化疗基础上,有必要结合 PET/CT 代谢参数及分子标志物考虑,给予此类患者改善远期 OS 的强化或新型维持治疗策略。另外,本研究为回顾性设计,存在 FL3B 样本偏少及治疗方案异质性等局限,未来需通过多中心协作、扩大样本并统一治疗方案,进一步验证 FL3A 独特的生物学本质及临床行为。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 王蕊:研究实施、数据采集、论文撰写;武瑞峰:数据采集;武志芳:研究设计与指导;白敏:临床数据提供;原凌:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid

tumours: lymphoid neoplasms [J]. *Leukemia*, 2022, 36 (7): 1720-1748. DOI:10.1038/s41375-022-01620-2.

- [2] 中华医学会核医学分会.淋巴瘤 PET/CT 及 PET/MR 显像临床应用指南(2025 版) [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2025, 45(2): 94-104. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240924-00333. Chinese Society of Nuclear Medicine. Clinical practice guideline of PET/CT and PET/MR in lymphoma (2025 edition) [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2025, 45(2): 94-104. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240924-00333.
- [3] Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The international consensus classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the clinical advisory committee [J]. *Blood*, 2022, 140(11): 1229-1253. DOI:10.1182/blood.2022015851.
- [4] Casulo C. Risk stratification in follicular lymphoma [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2018, 31(1): 15-22. DOI:10.1016/j.beha.2017.11.002.
- [5] Kahl BS. Follicular lymphoma: are we ready for a risk-adapted approach? [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2017, 2017(1): 358-364. DOI:10.1182/asheducation-2017.1.358.
- [6] Patel AA, Smith SM. Clinical and biological prognostic factors in follicular lymphoma [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2020, 34(4): 647-662. DOI:10.1016/j.hoc.2020.02.002.
- [7] Horn H, Kohler C, Witzig R, et al. Gene expression profiling reveals a close relationship between follicular lymphoma grade 3A and 3B, but distinct profiles of follicular lymphoma grade 1 and 2 [J]. *Haematologica*, 2018, 103(7): 1182-1190. DOI: 10.3324/haematol.2017.181024.
- [8] Jing Y, Xing D, Yang B, et al. Follicular lymphoma grade 3A: aggressiveness and curability in an Asian cohort of 781 patients [J]. *Ann Hematol*, 2025, 104(4): 2437-2448. DOI:10.1007/s00277-025-06349-3.
- [9] Zha J, Chen Q, Ye J, et al. Differences in clinical characteristics and outcomes between patients with grade 3a and grades 1-2 follicular lymphoma: a real-world multicenter study [J]. *Biomark Res*, 2023, 11(1): 16. DOI:10.1186/s40364-023-00462-z.
- [10] Karube K, Satou A, Kato S. New classifications of B-cell neoplasms: a comparison of 5th WHO and International Consensus classifications [J]. *Int J Hematol*, 2025, 121(3): 331-341. DOI: 10.1007/s12185-024-03781-5.
- [11] Chihara D, Yang S, Bains Chawla S, et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes in patients with follicular lymphoma: a SEER-Medicare analysis [J]. *Blood Neoplasia*, 2025, 2(2): 100080. DOI:10.1016/j.bneo.2025.100080.
- [12] National Health Commission of the People's Republic Of China. National guidelines for diagnosis and treatment of malignant lymphoma 2022 in China (English version) [J]. *Chin J Cancer Res*, 2022, 34(5): 425-446. DOI:10.21147/j.issn.1000-9604.2022.05.01.
- [13] Khanlari M, Chapman JR. Follicular lymphoma: updates for pathologists [J]. *J Pathol Transl Med*, 2022, 56(1): 1-15. DOI:10.4132/jptm.2021.09.29.
- [14] Laurent C, Adélaïde J, Guille A, et al. High-grade follicular lymphomas exhibit clinicopathologic, cytogenetic, and molecular diversity extending beyond grades 3A and 3B [J]. *Am J Surg Pathol*, 2021, 45(10): 1324-1336. DOI:10.1097/PAS.0000000000001726.
- [15] 赵彤,白敏,王蕊,等.不同病理组织学分级滤泡淋巴瘤的临床 PET-CT 影像特征及预后研究 [J]. 中华血液学杂志, 2024, 45(8): 776-780. DOI:10.3760/cma.j.cn121090-20240208-00059.

- Zhao T, Bai M, Wang R, et al. Prognostic value and imaging features of ^{18}F -FDG PET-CT in follicular lymphoma with different histopathology grade[J]. Chin J Hematol, 2024, 45(8): 776-780. DOI:10.3760/cma.j.cn121090-20240208-00059.
- [16] Li H, Wang M, Zhang Y, et al. Prediction of prognosis and pathologic grade in follicular lymphoma using ^{18}F -FDG PET/CT[J]. Front Oncol, 2022, 12: 943151. DOI:10.3389/fonc.2022.943151.
- [17] Sun C, Li W, Yu J, et al. Molecular landscape of distinct follicular lymphoma histologic grades: insights from genomic and transcriptome analyses[J]. Leukemia, 2025, 39(6): 1425-1434. DOI:10.1038/s41375-025-02603-9.
- [18] Mercadal S, Sancho JM, Climent F, et al. Long-term outcome comparing histological grades of follicular lymphoma patients treated with immunochemotherapy as first-line therapy: a retrospective analysis from two institutions[J]. Eur J Haematol, 2020, 104(3): 198-206. DOI:10.1111/ejh.13359.
- [19] Wahlin BE, Sundström C, Sander B, et al. Higher World Health Organization grades of follicular lymphoma group trials of rituximab without chemotherapy[J]. Leuk lymphoma, 2024, 55(2): 288-295. DOI:10.3109/10428194.2013.802778.
- (收稿日期:2025-08-25)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2026 年本刊可直接用缩写的常用词汇

ATP(adenosine-triphosphate), 三磷酸腺苷	PCR(polymerase chain reaction), 聚合酶链反应
AUC(area under curve), 曲线下面积	PET(positron emission tomography), 正电子发射体层摄影术
CI(confidence interval), 可信区间	PLT(platelet count), 血小板计数
CT(computed tomography), 计算机体层摄影术	RBC(red blood cells), 红细胞
CV(coefficient of variation), 变异系数	RNA(ribonucleic acid), 核糖核酸
DNA(deoxyribonucleic acid), 脱氧核糖核酸	ROC(receiver operating characteristic), 受试者工作特征
FDG(fluorodeoxyglucose), 脱氧葡萄糖	ROI(region of interest), 感兴趣区
HAV(hepatitis A virus), 甲型肝炎病毒	SPECT(single photon emission computed tomography), 单光子发射计算机体层摄影术
Hb(hemoglobin), 血红蛋白	SUV(standardized uptake value), 标准摄取值
HBsAg(hepatitis B surface antigen), 乙型肝炎表面抗原	SUV _{max} (maximum standardized uptake value), 最大标准摄取值
HBV(hepatitis B virus), 乙型肝炎病毒	SUV _{mean} (mean standardized uptake value), 平均标准摄取值
HCV(hepatitis C virus), 丙型肝炎病毒	WBC(white blood cells), 白细胞
MRI(magnetic resonance imaging), 磁共振成像	WHO(World Health Organization), 世界卫生组织
PBS(phosphate buffered solution), 磷酸盐缓冲液	

关于投稿提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通告

根据中华医学会杂志社的相关规定,当论文主体是以人为研究对象时,作者应说明研究方案是否获得所在单位或地区伦理审查委员会的批准,提供伦理批准文件并注明文件批号;应说明受试对象或其亲属是否签署知情同意书,并提供相应材料。当论文主体以动物为研究对象时,应说明研究方案是否遵循了单位和国家的有关实验动物管理和使用的规定,如获得实验动物福利伦理审查批准,应注明批准文号;如未进行实验动物福利伦理审查,应说明研究是否遵循了“3R”原则,即减少(Reduction)、替代(Replacement)、优化(Refinement)原则,对实验动物给予人道的保护。

本刊编辑部