

PET-CT 定量参数与弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者预后的相关性分析

刘雪琴,褚俊峰,王海英,姚书娜,姚志华,刘艳艳

(郑州大学附属肿瘤医院,河南 郑州 450008)

摘要: [目的] 探讨弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 治疗前 ^{18}F -FDG PET/CT 显像中肿瘤 SUV_{max}、SUL_{max}、MTV、TLG 与预后的相关性。[方法] 回顾性分析诊治的 116 例 DLBCL 患者资料,所有患者治疗前行 ^{18}F -FDG PET/CT 显像,均有完整的临床随访数据。分析 PET-CT 代谢参数与预后的关系。[结果] SUV_{max}、SUL_{max} 与 DLBCL 患者年龄、分期、Hans 分型、结外病变个数及 Ki-67 间无相关性 (P 均 >0.05)。取 SUV_{max}、SUL_{max}、MTV、TLG 中位数 (分别为 18.64、17.65、22.74、221.84) 为界值,单因素分析显示 Ann Arbor 分期、结外病变个数、Hans 分型、SUL_{max} 是患者 PFS 的影响因素 (P 均 <0.05);多因素分析显示 Ann Arbor 分期、结外病变个数、Hans 分型是患者 PFS 的独立影响因素 (P 均 <0.05)。[结论] 治疗前 PET-CT 定量参数对 DLBCL 患者预后预测意义不明确,目前还不能通过其来判断预后或指导治疗。

主题词: 弥漫大 B 细胞淋巴瘤;最大标准化摄取值;氟脱氧葡萄糖 F18;预后

中图分类号: R733 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)10-0897-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.10.B009

Correlation of Quantitative PET-CT Parameters with Prognosis of Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma

LIU Xue-qin, CHU Jun-feng, WANG Hai-ying, YAO Shu-na, YAO Zhi-hua, LIU Yan-yan

(The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China)

Abstract: [Objective] To explore the correlation of quantitative PET-CT parameters with prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). [Methods] The clinical and imaging data of 116 patients with DLBCL were retrospectively analyzed. All patients underwent ^{18}F -FDG PET/CT examination before treatment and had complete clinical follow-up data. The relationship between metabolic parameters of PET-CT and prognostic factors, short-term efficacy and long-term survival was evaluated. [Results] SUV_{max}, SUL_{max} had no correlation with age, stage, Hans type, number of extranodal lesions, and Ki-67 (all $P > 0.05$). Taking the median values of SUV_{max}, SUL_{max}, MTV, and TLG (18.64, 17.65, 22.74, 221.84, respectively) as the cut-off values, univariate analysis found that Ann Arbor stage, number of extranodal lesions, Hans type, and SUL_{max} were associated with PFS of patients (all $P < 0.05$); multivariate analysis results showed that Ann Arbor staging, number of extranodal lesions, and Hans type were independent factors of PFS (all $P < 0.05$). [Conclusion] The study shows that the significance of PET-CT quantitative parameters before treatment in prognosis of DLBCL patients is not clear, and it may not be used to judge prognosis or guide treatment for DLBCL patients.

Subject words: diffuse large B cell lymphoma; maximum standard uptake value; fluorodeoxyglucose F18; prognosis

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是成人侵袭性淋巴瘤的最常见类型,异质性较高。近年来虽然 DLBCL 的治疗取得了明显改善,但部分患者仍有较高的复发和死亡风险。

因此,如何筛选出这些预后较差的高危患者,以便及早进行干预和制定个体化治疗方案,提高临床治愈率及延长患者的生存期,已成为临床亟需解决的问题。目前,临床常用于判断 DLBCL 患者预后的评估指标为 IPI,但是在利妥昔单抗时代,IPI 的预后评价能力已逐渐下降。PET/CT 自问世以来,PET 代谢参数与 DLBCL 的预后关系一直是临床研究热点。目前研究结果显示 PET 显像病灶代谢参数,包括 SUV_{max}、

基金项目: 国家自然科学基金 (81470365)

通信作者: 刘艳艳,主任,主任医师,教授,博士生导师;郑州大学附属肿瘤医院,河南省肿瘤医院淋巴综合内科,河南省郑州市东明路 127 号 (450008);E-mail: liuyanyan4827@yahoo.com

收稿日期: 2019-10-09; **修回日期:** 2019-12-30

MTV 和 TLG 等能预测多种恶性肿瘤的疗效及预后。另有研究显示 SULmax 较 SUVmax 具有更少的影响因素, 优于 SUVmax^[1]。本研究回顾性分析了 116 例 DLBCL 患者的临床资料和 ¹⁸F-FDG-PET/CT 显像资料, 旨在探讨治疗前 PET 代谢参数在 DLBCL 中的预后价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析郑州大学附属肿瘤医院 2014 年 6 月至 2018 年 8 月 116 例初诊的 DLBCL 患者, 所有患者均经病理学和免疫组化检查证实。患者开始治疗前均接受 ¹⁸F-FDG PET/CT 扫描作为基线检查。回顾性统计患者人口学特征和临床特征、治疗后评估结果以及生存时间。所有患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

按照 Ann Arbor 分期标准进行分期, 预后评分按照国际预后指数 (IPI) 进行评分, 免疫亚型根据 Hans 分型, 所有患者均接受 CHOP±R 或 EPOCH±R 方案作为一线化疗, 早期 (I、II 期) 患者接受 4~6 个周期化疗和受累野放疗, 晚期 (III、IV 期) 患者接受 6~8 个周期化疗和残留病灶或巨块病变处放疗。CHOP 方案化疗组 10 例, EPOCH 方案化疗组 10 例, R-CHOP 方案化疗组 60 例, R-EPOCH 方案化疗组 36 例。

1.3 PET-CT 检查方法

患者均在郑州大学附属肿瘤医院 PET-CT 中心行 PET-CT 检查, 应用 Minitracer 回旋加速器和 Tracer Lab FX-FDG 合成器 (美国 GE 公司) 合成 ¹⁸F-FDG, 放化纯度 ≥95%, 注射剂量为 0.1mCi/kg。禁食 ≥4h, 血糖控制在 11mmol/L 以下, 静卧 60min 后, 用 Discovery ST PET-CT (美国 GE 公司) 行 CT 扫描, 再以二维模式行 PET 图像采集, 3min/床位。应用 CT 数据衰减校正 PET 图像, 内迭代法图像重建, 数据传至 Xeleris 工作站, 处理后获得多平面图像和融合图像。在 AW 工作站上应用 PET VCAR 软件进行分析, 以 SUVmax 的 40% 阈值自动勾画感兴趣区, 确定肿瘤的最佳边界, 软件自动生成肿瘤的 SUVmax、SULmax、MTV 和 TLG。每例患者的图像均由 2 位有经验的中级或以上核医学科医师共同对图像进行分析。

1.4 疗效及生存评价标准

按照恶性淋巴瘤疗效评价标准评价本组患者的近期疗效, 包括完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD) 和疾病进展 (PD)。治疗结束后, 每 3 个月随访 1 次。随访截止日期为 2019 年 4 月 30 日, 中位随访时间 13 (3~57) 个月, 随访数据资料来源于患者复诊及电话随访。研究终点为无进展生存期 (PFS), 定义为从疾病确诊日期至疾病进展或死于任何疾病、最后随访或截止观察日期的时间。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析, 非正态分布数据采用中位数表示, 相关性分析采用 Spearman 检验; SUVmax、SULmax、MTV 和 TLG 预测 PFS 的界值应用 ROC 曲线确定, 但因曲线下面积偏小, 取其中位数为界值。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, COX 回归进行多因素分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SUVmax、SULmax、MTV、TLG、LDH 及 Ki-67 表达水平

本研究中 116 例患者中位 SUVmax、SULmax、MTV 和 TLG 分别为 18.64 (2.70~50.24)、17.65 (2.72~45.36)、22.74 (1.48~682.27)、221.84 (8.70~9617.85), 中位 LDH 为 250.0 (104~2877), 中位 Ki-67 为 80% (30%~99%)。SUVmax 与年龄、分期、Hans 分型、结外病变个数及肿瘤细胞增殖相关抗原 Ki-67 之间未见相关性 (均 P>0.05)。

2.2 SUVmax、SULmax、MTV、TLG 预测肿瘤进展或复发的界值

由于病灶 SUVmax、SULmax、MTV、TLG 的 AUC 值较小, 取中位数为界值, 中位 SUVmax、SULmax、MTV 和 TLG 分别为 18.64 (2.70~50.24)、17.65 (2.72~45.36)、22.74 (1.48~682.27)、221.84 (8.70~9617.85)。116 例患者中, 30 例复发或进展, 12 例死亡, 中位 PFS 为 13 个月 (3~57 个月)。

结果显示: Ann Arbor 分期、结外病变个数、Hans 分型、SULmax 与 DLBCL 的 PFS 期延长有关 (P 均 <0.05); 年龄、性别、Ki-67 表达、LDH 水平、SUVmax、MTV、TLG、化疗方案与 PFS 无关 (P 均 >

0.05)(Table 1)。将 Ann Arbor 分期、结外病变个数、Hans 分型、SULmax 行 COX 回归多因素分析显示: Ann Arbor 分期、结外病变个数、Hans 分型是 PFS 的独立影响因素(P 均 <0.05)(Figure 1)。

Table 1 Univariate analysis of prognosis in 116 patients with DLBCL

Features	n	PFS	χ^2	P
Age(years)				
<60	50	10	0.008	0.931
≥ 60	66	20		
Gender				
Male	49	14	0.813	0.367
Female	67	16		
Immunotype				
GCB	64	8	12.800	<0.001
Non-GCB	52	22		
Ki-67 index(%)				
<70	28	9	0.388	0.533
≥ 70	70	21		
LDH				
Normal	56	11	2.530	0.111
Abnormal	60	19		
Ann Arbor disease stage				
I ~ II	57	5	17.700	<0.001
III ~ IV	59	25		
Number of extranodal lesions				
<2	79	16	5.203	0.023
≥ 2	37	13		
SUVmax				
<19	61	18	0.390	0.532
≥ 19	55	12		
SULmax				
<18	56	9	4.597	0.032
≥ 18	60	21		
MTV(cm^3)				
<23	59	13	1.456	0.228
≥ 23	57	17		
TLG(g)				
<222	59	15	0.098	0.754
≥ 222	57	15		

3 讨 论

目前 PET/CT 广泛应用于 DLBCL 的分期、疗效评估及预后评估。 ^{18}F -FDG 是目前最常用的 PET 显像剂,恶性肿瘤细胞受局部缺氧及肿瘤生物行为改变的影响,糖代谢异常增高,在 ^{18}F -FDG PET 显像时表现为恶性肿瘤摄取明显增高。有研究显示,肿瘤细

胞恶性程度越高,细胞增殖越快,则摄取 ^{18}F -FDG 越高^[2]。通过 PET/CT 检查获得的多种参数中,病灶 SUVmax、SULmax 可反映肿瘤细胞的增殖程度,MTV (metabolic tumor volume)是具有较高糖代谢水平的肿瘤体积,TLG(total lesion glycolysis)是肿瘤 VOI 内 MTV 与 SUVmean 的乘积,可反映肿瘤负荷。SUVmax 由于便捷性及可重复性高,成为目前最常用的评价肿瘤细胞代谢活动的指标,但是由于 SUVmax 受多种因素的影响(如患者血糖水平、病灶的血流量、显像剂的注射剂量及仪器的衰减校正等),其预后价值还存在一定争议。SULmax 为标准化低体质量患者的最大标准摄取值,较 SUVmax 所受的影响因素少,但相关研究报道较少。本组 116 例 DLBCL 患者, ^{18}F -FDG PET/CT 显像均表现为 ^{18}F -FDG 高代谢,SUVmax、SULmax、MTV、TLG 的中位数分别为 18.64、17.65、22.74、221.84。

PET/CT 自问世以来,PET 代谢参数与 DLBCL 的预后关系一直是临床研究热点。SUVmax 是临床常用的 ^{18}F -FDG PET/CT 半定量指标,反映了肿瘤 ^{18}F -FDG 摄取最高部位的代谢活性,其在 DLBCL 中的预后判断价值目前存在一定的争议。Ki-67 是一种细胞核抗原,是细胞周期 G1、S、G2、M 期细胞的标志蛋白,其表达可作为判断肿瘤细胞增殖活性的指标,Ki-67 表达率越高,肿瘤细胞增殖越旺盛^[3]。高 Ki-67 表达率是一种不良的独立预后标志^[4]。由于恶性肿瘤细胞增殖活性增加,核抗原和蛋白质的代谢增加,恶性肿瘤细胞需要更多的葡萄糖提供能量,因此,恶性肿瘤细胞对葡萄糖的类似物 FDG 的摄取就会增加,导致相应的 SUV 升高。Papajik 等^[3]研究纳入 149 例 NHL(包括侵袭性淋巴瘤和惰性淋巴瘤),结果显示 SUVmax 和 Ki-67 表达呈正相关($r=0.41$),进一步将 30 设为 SUVmax 的界值,发现 SUVmax<30 和 SUVmax ≥ 30 两组患者的 CR 率(分别为 79%和 34%)和 3 年 OS 率(分别为 86%和 71%)差异均有统计学意义($P<0.05$),提示 SUVmax 可能是患者预后的不良因素。Chihara 等^[5]的研究得出相同的结论,并且发现在 DLBCL 中,SUVmax 是独立于 IPI 的预后因子,即 SUVmax 明显增高提示患者预后不良。应志涛等^[6]的研究中,分别设定 10、15、20 为 SUVmax 的界值点,分析显示低 SUVmax 与高 SUVmax 患者间完全缓解率、有效率、2 年 PFS 率及 OS 率差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。本组患者中,取

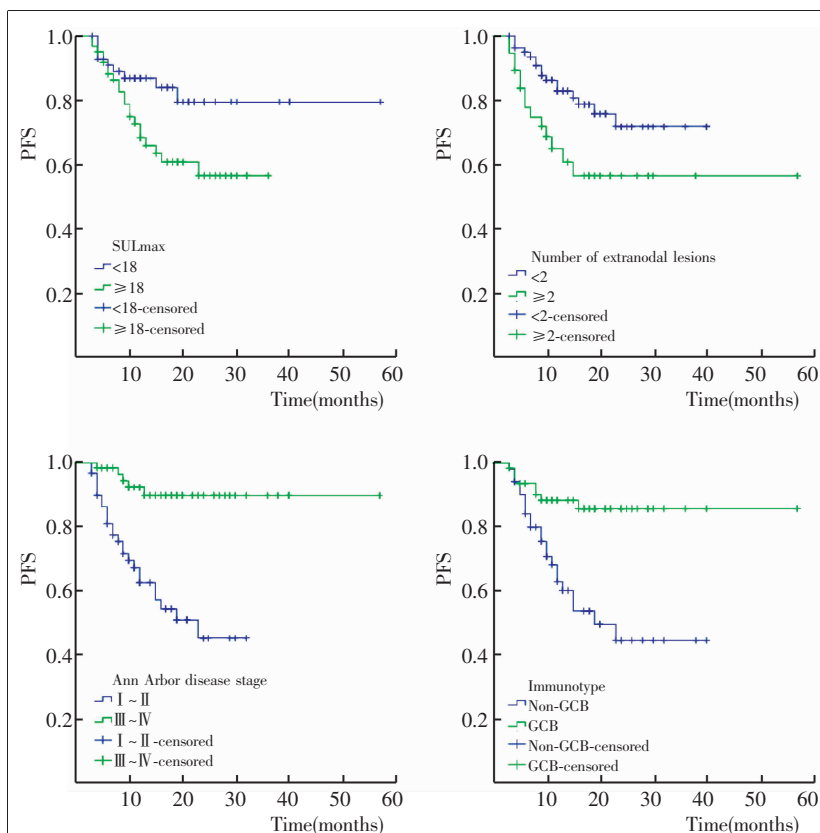


Figure 1 The PFS of patients with different SULmax, number of extranodal lesions, Ann Arbor disease stage and immunotype

SUVmax、SULmax 的中位数(分别为 19、18)为界值,分析发现低 SUVmax 组和高 SUVmax 组 2 年 PFS 率差异无统计学意义($P>0.05$),而低 SULmax 组和高 SULmax 组 2 年 PFS 率差异有统计学意义($P<0.05$),可能是因为 SULmax 消除了如患者血糖水平、病灶的血流量、显像剂的注射剂量及仪器的衰减校正等因素的影响。

LDH 被认为是 IPI 中具有独立性的重要预后因素之一。LDH 水平可反映淋巴瘤的增殖活性和肿瘤负荷^[7]。¹⁸F-FDG 是目前最常用的 PET 显像剂,恶性肿瘤细胞受局部缺氧及肿瘤生物行为改变的影响,糖代谢异常增高,在 ¹⁸F-FDG PET 显像时表现为恶性肿瘤摄取明显增高。有研究发现,在淋巴瘤患者中,治疗后的 SUVmax 与治疗后的 LDH 呈正相关($r=0.453, P=0.007$)^[8]。Ji 等^[9]研究显示血清 LDH 水平与 PET/CT 的 FDG 摄取呈正相关($r=0.78, P<0.01$)。

目前认为肿瘤负荷与疾病预后相关,Ann Arbor 分期可粗略评估肿瘤负荷,也是 IPI 评分中的一项指标。病灶 SUVmax、SULmax 可反映肿瘤细胞的增

殖程度,但不能反映肿瘤负荷,预测价值有一定局限性。近年来,新的 PET 代谢参数,如 MTV、TLG 成为研究的热点,MTV 是 SUV 在某一范围内 PET 图像上全部像素的体积,是一种基于肿瘤负荷参数,TLG 则是 MTV 与平均 SUV 的乘积,既包含了肿瘤的 ¹⁸F-FDG 代谢活跃程度,又兼顾了肿瘤的代谢体积,更接近于 PET 成像原理和肿瘤负荷的概念。近期多项研究^[10-12]发现在霍奇金淋巴瘤中,基线 MTV 和 TLG 可以预测患者 PFS。另有研究发现,在外周 T 细胞淋巴瘤中,基线 MTV 可以预测患者的预后^[13]。但是 MTV、TLG 在 DLBCL 患者中的预测价值目前存在争议。Adams 等^[14]研究纳入了 73 例 I~IV 期 DLBCL 患者,多因素生存分析结果显示治疗前 ¹⁸F-FDG PET/CT 得出的 SUV、MTV、后 TLG 均与患者的预后无关。Mikhael 等^[2]研究纳入 147 例 DLBCL 患者,多因素分析显示只

有基线 MTV 是影响患者预后的独立危险因素。Chang 等^[15]研究纳入 118 例 DLBCL 患者,高 MTV 组和低 MTV 组 5 年 PFS 率和 5 年 OS 率有显著性差异,提示 MTV 是影响患者生存的预后因素。本研究结果显示,高 MTV 与低 MTV、高 TLG 与低 TLG 的 PFS 期差异无统计学意义,可能与取材部位、研究入组患者数量少和随访时间短有关。未来可以进一步设计前瞻性研究,并通过增加样本量及延长随访时间进一步证实。

参考文献:

- [1] Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors [J]. J Nucl Med, 2009, 50 (Suppl 1): 122S-150S.
- [2] Mikhael NG, Smith D, Dunn JT, et al. Combination of baseline metabolic tumour volume and early response on PET/CT improves progression-free survival prediction in DLBCL [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(7):

- 1209–1219.
- [3] Papajik T, Mysliveček M, Sedová Z, et al. Standardised uptake value of ^{18}F -FDG on staging PET/CT in newly diagnosed patients with different subtypes of non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Eur J Haematol*, 2015, 86(1):32–37.
 - [4] Wang M, Wang LR. Research progress of Ki-67 in acute myeloid leukemia [J]. *Chinese Journal of Experimental Hematology*, 2016, (4):1264–1268. [王敏, 王立茹. Ki-67 在急性髓系白血病中的研究进展[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, (4):1264–1268.]
 - [5] Chihara D, Oki Y, Onoda H, et al. High maximum standard uptake value (SUVmax) on PET scan is associated with shorter survival in patients with diffuse large B cell lymphoma[J]. *Int J Hematol*, 2011, 93(4):502–508.
 - [6] Ying ZT, Wang XJ, Song YQ, et al. Prognostic value of maximum standard uptake on pretreatment ^{18}F -FDG PET / CT scan in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Chinese Medical Journal*, 2012, 92 (46):3246 – 3249. [应志涛, 王雪鹃, 宋玉琴, 等. 治疗前 ^{18}F -FDG PET/CT 最大标准摄取值在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的意义[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(46):3246–3249.]
 - [7] Qi H, Cao YQ, Xiao JJ, et al. Clinical significance of detection of lactate dehydrogenase, β 2-microglobulin and serum carcinoembryonic antigen in the diagnosis and treatment of non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Journal of Chinese Physician*, 2011, 13(7):979–981. [齐慧, 曹永清, 肖劲军, 等. 乳酸脱氢酶、 β 2-微球蛋白和血清癌胚抗原检测在非霍奇金淋巴瘤诊疗中的临床意义[J]. *中国医师杂志*, 2011, 13(7):979–981.]
 - [8] Ucar E, Yalcin H, Kavvasoglu GH, et al. Correlations between the maximum standard uptake value of positron emission tomography/computed tomography and laboratory parameters before and after treatment in patients with lymphoma[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2018, 131(15):1776–1779.
 - [9] Ji H, Niu X, Yin L, et al. Ratio of immune response to tumor burden predicts survival via regulating functions of lymphocytes and monocytes in diffuse large B-Cell lymphoma[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(3):951–961.
 - [10] Akhtari M, Milgrom SA, Pinnix CC, et al. Reclassifying patients with early-stage Hodgkin lymphoma based on functional radiographic markers at presentation[J]. *Blood*, 2018, 131(1):84–94.
 - [11] Moskowitz AJ, Schöder H, Gavane S, et al. Prognostic significance of baseline metabolic tumor volume in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2017, 130 (20):2196–2203.
 - [12] Cottreau AS, Versari A, Loft A, et al. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in early-stage Hodgkin lymphoma in the standard arm of the H10 trial[J]. *Blood*, 2018, 131(13):1456–1463.
 - [13] Cottreau AS, Becker S, Broussais F, et al. Prognostic value of baseline total metabolic tumor volume (TMTV0) measured on FDG-PET/CT in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL)+[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27:719–724.
 - [14] Adams HJA, De Klerk JMH, Fijnheer R, et al. Prognostic superiority of the National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index over pretreatment whole-body volumetric-metabolic FDG-PET/CT metrics in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Eur J Haematol*, 2015, 94(6):532–539.
 - [15] Chang CC, Cho SF, Chuang YW, et al. Prognostic significance of total metabolic tumor volume on ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab-containing chemotherapy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(59):99587–99600.