

## 上海交通大学医学院



学者介绍

Author introduction



王 黎 博士

副教授、副主任医师、硕士生导师

ORCID ID: 0000-0003-2452-0169

WANG Li

Ph.D

Associate Professor, Associate Chief Physician, Master's Supervisor

ORCID ID: 0000-0003-2452-0169

**王 黎** (1977—), 上海交通大学医学院附属瑞金医院副主任医师。2008 年获上海交通大学医学院博士学位。2008—2010 年于法国巴黎第七大学血液研究所及圣路易医院进修。现任中国老年学学会淋巴血液肿瘤分委会青年委员、上海市抗癌协会血液肿瘤专业委员会委员、上海实验血液学会委员、上海市科委国际合作评审专家。

• 从事血液学的临床医学和研究工作 10 余年, 掌握各类血液疾病的诊断和治疗方法, 对淋巴瘤的发病及耐药机制等方面进行了深入研究, 尤其是疑难淋巴瘤的诊断和治疗。包括研究成果发现淋巴瘤的血管增生和微小 RNA 均可导致耐药, 通过靶向淋巴瘤的微环境可促进化疗药物对淋巴瘤的杀伤作用。以第一作者或通信作者在 *Blood*、*Leukemia* 等国内外专业杂志发表论文 50 余篇。承担国家自然科学基金及上海市科委等多项课题。入选上海市教育委员会高峰高原学科建设和上海市杰出青年医学人才培养资助计划。

WANG Li

born in 1977, associate chief physician of Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. She got her Ph.D from Shanghai Jiao Tong University School of Medicine in 2008. She had 2-year overseas experience in the Institution of Hematology in Paris Diderot University and Saint Louis Hospital. She is the member of Youth Commission of China Lymph Tumor Blood Institute of Gerontology Committee, the member of Shanghai City Specialized Committee Blood Tumor Cancer Association, the member of Shanghai Institute of Experimental Hematology Committee, and is also the expert of Shanghai Municipal Science and Technology Commission International Cooperation.

• As a clinician, she focuses on the translational research of chemoresistance and potential targeted treatment of lymphoma. The major research fields are tumor environment and epigenetic modulation, including aberrant angiogenesis and microRNA expression, which are associated with drug resistance and microenvironment-targeting therapy, in order to enhance the chemosensitivity to the lymphoma cells. More than 50 articles have been published in the international journals and Chinese journals, such as *Blood* and *Leukemia*. These researches were supported by National Natural Science Foundation of China and Shanghai Municipal Science and Technology Commission. She was enrolled into "Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support" and "Shanghai Excellent Young Medical Talent Training Funding Program".

## 综述

## PET/CT 不同判读方法对霍奇金淋巴瘤及弥漫大 B 细胞淋巴瘤的预后评估作用

谢 微<sup>1</sup>, 江旭峰<sup>2</sup>, 赵维莅<sup>1</sup>, 王 黎<sup>1</sup>

1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科, 上海血液学研究所, 医学基因组学国家重点实验室, 上海 200025; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科, 上海 200025

**[摘要]** 氟代脱氧葡萄糖正电子发射体摄影技术 - 计算机断层摄影技术 (<sup>18</sup>F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, <sup>18</sup>F-FDG PET/CT, 简称 PET/CT) 已成为淋巴瘤分期及预后评估的重要影像学方法。因淋巴瘤各亚型的生物学特性、治疗反应和预后差异较大, 该文主要对 PET/CT 在霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin lymphoma, HL)、弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffused large B-cell lymphoma, DLBCL) 中的预后评估进展进行综述, 阐述了治疗中期 PET/CT 在 HL 预后评估中的积极意义, 以及在 DLBCL 预后评估作用中存在的争议, 并论述了半定量法在未来应用的前景。

**[关键词]** 氟代脱氧葡萄糖正电子发射体摄影技术 - 计算机断层摄影技术; 淋巴瘤; 霍奇金淋巴瘤; 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 预后评估; 半定量法

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.08.016 **[中图分类号]** R445.6; R733.4 **[文献标志码]** A

## Prognostic evaluation of different PET/CT reading methods in Hodgkin lymphoma and diffused large B-cell lymphoma

XIE Wei<sup>1</sup>, JIANG Xu-feng<sup>2</sup>, ZHAO Wei-li<sup>1</sup>, WANG Li<sup>1</sup>

1. State Key Laboratory of Medical Genomics, Shanghai Institute of Hematology, Department of Hematology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2. Department of Nuclear Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

**[Abstract]** <sup>18</sup>F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (<sup>18</sup>F-FDG PET/CT) has been used as a crucial imaging modality for staging and prognosis evaluation in the patients with lymphoma. Since biological characteristics, treatment responses and prognosis vary in different subtypes of lymphoma, this review mainly focused on progress of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT evaluation in prognosis of Hodgkin lymphoma (HL) and diffused large B-cell lymphoma (DLBCL). The significance in prognostic evaluation of interim <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in HL is well-known, but it still remains controversy in DLBCL. Moreover, the semi-quantitative method of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT evaluation in lymphoma has bright future.

**[Key words]** <sup>18</sup>F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (<sup>18</sup>F-FDG PET/CT); lymphoma; Hodgkin lymphoma (HL); diffused large B-cell lymphoma (DLBCL); prognostic evaluation; semi-quantitative method

淋巴瘤是一组原发于淋巴结或结外淋巴组织的恶性肿瘤; 其病理分型多, 各亚型的生物学特性、临床治疗反应和预后差异均较大<sup>[1]</sup>。选择合适的评估方法对于淋巴瘤的治疗及预后的判断非常重要。氟代脱氧葡萄糖正电子发射体摄影技术 - 计算机断层摄影技术 (<sup>18</sup>F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, <sup>18</sup>F-FDG PET/CT, 简称 PET/CT) 现已成为淋巴瘤早期诊断、指导治疗、治疗后再分期、疗效预后评估的重要手段<sup>[2-3]</sup>。PET/CT 利用正电子核素标记药物如

氟代脱氧葡萄糖 (<sup>18</sup>F-FDG, 简称 FDG) 的示踪作用进行代谢显像, 能够识别治疗后常见的残余病灶是仍然具有活性的肿瘤组织, 还是坏死、纤维化的组织, 相对于 CT、MRI 等常规显像技术的单纯显示包块更具有临床指导意义<sup>[4]</sup>。按照 PET/CT 相对于化学治疗 (简称化疗) 的检查时间, 其又可被分成基线 PET (baseline PET, PET0)、治疗中期 PET (interim PET, iPET) 及治疗末期 PET (end-of-treatment PET, ePET)。其中, iPET 和 ePET 可以帮助临床医师进行治疗效果及预后的评估。

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (81325003, 81520108003, 81670716); 上海市科学技术委员会项目 (14430723400, 14140903100, 16JC1405800); 上海市杰出青年医学人才培养资助计划; 上海交通大学 SMC-晨星青年学者奖励计划; 上海市教育委员会高峰高原学科建设项目 (20152206, 20152208) (National Natural Science Foundation of China, 81325003, 81520108003, 81670716; Project of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality, 14430723400, 14140903100, 16JC1405800; Shanghai Outstanding Youth Medical Talents Training Funding Program; Shanghai Jiao Tong University SMC-Morning Star Young Scholars; Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support, 20152206, 20152208)。

**[作者简介]** 谢 微 (1994—), 女, 硕士生; 电子信箱: xieweimed1994@outlook.com。

**[通信作者]** 王 黎, 电子信箱: wl\_wangdong@126.com。



## 1 PET/CT 的不同判读方法

### 1.1 视觉判断法

PET/CT 在 2007 年首次被列入判断淋巴瘤治疗效果的标准中,其阳性结果被定义为正常解剖或生理学位置上的异常 FDG 摄取,没有特定的标准摄取阈值<sup>[1]</sup>,即视觉判断法。

### 1.2 Deauville 评分法

由于视觉判断法本身存在一定局限性,如重复性差、指标未量化等;且后期研究表明,一部分淋巴瘤组织治疗后会出现坏死或纤维化,造成一定的假阳性。因此,国际上制定了新的淋巴瘤分期——卢加诺(Lugano)分期,并采用 Deauville 标准进行疗效评价<sup>[5]</sup>;无论是在治疗中期或治疗结束后,该评分法均可显示出更高的敏感性和特异性。具体定义如下:1分,无摄取;2分,摄取 $\leq$ 纵隔血池;3分,纵隔血池 $<$ 摄取 $\leq$ 肝脏本底;4分,摄取轻度高于肝脏本底;5分,摄取明显高于肝脏本底或有新病灶出现;X,出现与淋巴瘤无关的新的摄取灶。在 Deauville 评分法中,1、2分被认为是完全代谢缓解(complete metabolic response, CMR);3分在治疗结束也被认为是 CMR,但若发生在中期评价而后期希望以减少治疗强度为目的的临床研究中,3分不应视为 CMR,否则有可能会治疗不足;与基线比较后,若 FDG 代谢降低但评分结果为4分或5分者被认为是部分代谢缓解(partial metabolic response, PMR);代谢升高或有新病灶出现的5分被认为是疾病进展(progressive metabolic disease, PMD)<sup>[6]</sup>。通常将 Deauville 评分1~3分者定义为阴性结果,4~5分者为阳性结果。

### 1.3 半定量法

半定量法通过对肿瘤代谢体积等进行计算来评估治疗效果,最早是在实体肿瘤中被提出<sup>[2,7]</sup>;但越来越多的研究开始探讨该方式在血液肿瘤中应用的效果与可能性,主要包含标准摄取值(standard uptake value, SUV)、肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)、糖酵解总量(total glycolytic volume, TGV)等参数。

SUV 表示肿瘤组织葡萄糖代谢摄取值<sup>[2,8]</sup>。公式:  $SUV = \text{病灶放射性活度 (kBq/mL)} / [\text{注射的放射剂量 (MBq)} / \text{患者身体质量 (kg)}]$ 。SUV 为半定量指标,用于 PET 及单光子发射计算机断层成像术(single-photon emission computed tomography, SPECT)的半定量分析。其分母是一个常数,可视为全身平均的均匀本底,不受

其他因素影响;分子是 SUV 值的核心,受许多因素影响,如患者体质量及血糖水平、PET/CT 扫描仪器相关因素、图像算法、扫描持续时间、FDG 活性等<sup>[9-10]</sup>。

最大标准化摄取值( $SUV_{max}$ )为感兴趣容积(volume of interest, VOI)内的最大值。该指标简单、易于测量并能够提供有关最活跃的肿瘤病灶的信息。其测定对应于三维图像中的单个体素,因此易受成像噪声干扰。

平均标准化摄取值( $SUV_{mean}$ )为所有 VOI 值的平均值。该指标评估肿瘤的平均代谢活性,其不那么容易受到图像噪声的影响,而在很大程度上取决于绘制 VOI 的描述方法。

其中, $SUV_{max}$ 是目前应用最广泛的半定量指标。但  $SUV_{max}$  表示的是病灶中单个体素的功能代谢程度,无法评估肿瘤总体的代谢情况;而由表示肿瘤原发灶 FDG 摄取量的肿瘤体积,即肿瘤代谢体积及糖酵解总量,是定量衡量具有较高糖代谢活性的肿瘤细胞参数,可能在反映肿瘤的恶性程度上更具临床价值<sup>[11-12]</sup>。

MTV<sup>[9,13]</sup>通过使用计算机软件自动分割结合人工手动调整绘制单个病变三维区域,然后添加所有病变的体积得出全身范围 VOI 内的代谢活性肿瘤的总容积,以  $cm^3$  或 mL 为单位,常用于测量 FDG 亲和性淋巴瘤的体积。该指标评估疾病是基于肿瘤组织的代谢活动高于周围的健康组织,通过测量肿瘤体积来获得。MTV 包含了数百或数千个体素,测量不易受其他因素影响。

TGV 又称病灶总糖酵解值(total lesion glycolysis, TLG),由以下关系定义:  $TGV = SUV_{mean} \times MTV$ 。其原理是结合肿瘤负荷(体积)及其代谢活动(摄取)以评估肿瘤侵袭性。全身 MTV 和 TGV 可以作为全身恶性病变的指标,其通过将原发性肿瘤、淋巴结转移和远处转移的 MTV 或 TGV 相加确定全身的肿瘤负荷。

## 2 PET/CT 与霍奇金淋巴瘤

霍奇金淋巴瘤(hodgkin lymphoma, HL)是一种可治愈的血液恶性肿瘤,通常阿霉素、博来霉素、长春花碱、氮烯咪胺(adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine, ABVD)为其首选化疗方案。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南已明确推荐将 PET/CT 应用于 HL 初始分期及治疗结束后评估残余肿瘤;而许多研究均证实,对于 HL 患者2~4个化疗周期后用基于 Deauville 评分法的 PET/CT 来评估中期治疗效果及再分期,具有良好的预后意义。



## 2.1 Deauville 评分法对 HL 的预后评估

Adams 等<sup>[14]</sup>对 10 项包括共 1 389 例 HL 患者的研究进行系统性回顾和 meta 分析, 包括曲线下面积分析、使用随机效应模型计算汇总灵敏度和特异度。iPET 预测治疗失败人群的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 0 ~ 81.5%、72.2% ~ 96.6%、0 ~ 86.0% 和 84.4% ~ 98.6%, 曲线下面积为 0.877, 合并灵敏度和特异度分别为 70.8% (95% CI 为 64.7% ~ 76.4%) 和 89.9% (95% CI 为 88.0% ~ 91.6%), 提示 iPET 在 HL 患者中确实能比较好地识别治疗失败的人群。

随着 iPET 对 HL 的疗效及预后评估作用逐渐被认可, 最近多项大样本多中心的前瞻性研究探讨了其在 I / II 期及 III / IV 期 HL 治疗后再分期及指导治疗上的意义。

一项随机试验<sup>[15]</sup>共招募了 1 950 例 I / II 期 HL 患者, 1 925 例在 2 个 ABVD 化疗周期后进行 PET/CT 检查 (简称 PET2); 其中, 1 564 例 (81.2%) 阴性患者继续进行 ABVD 治疗, 361 例 (18.8%) 阳性患者进行剂量递增的博来霉素、依托泊苷、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、甲基苄肼、泼尼松 (escalated bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone, eBEACOPP) 化疗及受累野的放射治疗 (简称放疗)。PET2 阳性患者接受了 eBEACOPP 治疗, 研究组的 5 年无进展生存率 (progression-free survival, PFS) 为 90.6%, 而对照组标准 ABVD 方案联合放疗的 5 年 PFS 则为 77.4% ( $P=0.002$ )。美国西南肿瘤学组 S0816 招募了 358 名 HIV 阴性的晚期 HL 患者, 其中 III 期占 52%, IV 期占 48%; 也是 ABVD 治疗 2 个周期后进行 PET2 检测。在 331 名可评估患者中, 271 名 (82%) PET2 阴性患者继续进行 4 个周期的 ABVD 治疗; 60 名 (18%) PET2 阳性患者中, 49 名接受了 6 个周期的 eBEACOPP 治疗, 所有 PET2 阳性患者 2 年 PFS 为 64% (95% CI 为 50% ~ 75%), 超过了目标方案中预期的 48%<sup>[16]</sup>。

另外, Zinzani 等<sup>[17]</sup>对接受 ABVD 初始治疗的 519 名 III / IV 期 HL 患者进行 PET2 检查, 512 例可评估患者中有 103 例阳性患者, 其中 81 例接受了异环磷酰胺补救治疗后进行干细胞移植。PET2 阳性患者的 2 年 PFS 为 76%, PET2 阴性患者 (接受 6 个周期的 ABVD 治疗) 为 81%。III / IV 期 HL 患者的治疗失败风险较高, 而在这个研究中通过 PET2 检查并对阳性患者进行自体移植等早期强化治疗, 可改善此类患者预后, 使 PET2 阳性患者 2 年 PFS 提高并接近于 PET2 阴性患者。

因此, 在 HL 的治疗领域中达成共识: PET2 对 ABVD 治疗 HL 患者的效果评估, 以及对阳性患者的再分期和后

续治疗方案的调整均可使患者获益。

## 2.2 半定量法的应用及其与 Deauville 评分法的比较

许多研究通过与 Deauville 评分法比较来探索半定量法, 尤其是 SUV 在治疗后再分期及预后评估方面的潜力。Rossi 等<sup>[18]</sup>在一个回顾性单中心研究中, 根据 Deauville 标准和  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$  标准对 59 例诊断原发性 HL 患者的 PET/CT 检查结果进行了分析。PET/CT 分别在化疗前 (PET0) 和化疗 2 个周期后 (PET2) 进行, 治疗方案未根据 PET2 结果进行修改。PET0 和 PET2 之间的  $\text{SUV}_{\text{max}}$  差值 (PET0 - PET2) 为  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ , 大于 71% 即认为化疗反应良好。那么 PET2 对于患者 ePET 为阴性的预测情况 (称为阴性预测值), 是应用  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$  好还是 Deauville 评分法好? 有一项研究比较了这 2 种方法的 PET2 阴性预测值。当使用 Deauville 评分法时, 46 例患者 (78%) 为 PET2 阴性, 其中仅 7 例治疗失败, 因此 PET2 的阴性预测值为 85% (39/46)。在应用  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$  时, 49 例患者 (83%) 的  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$  大于 71%, 其中 6 例治疗失败, 因此阴性预测值为 88% (43/49)。在该研究中, 应用 Deauville 评分法为 PET2 阳性的 13 例患者中有 6 例应用  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$  法可以重新分类为良好的反应者, 并且这些患者在后期的随访中未观察到进展或复发情况, 因此 PET2 采用 Deauville 评分法有假阳性存在。因此认为, 与 Deauville 评分法相比, 半定量分析可以更准确地预测 HL 患者的结局。

一项纳入 108 名儿童 HL 患者的研究通过 Deauville 评分法和半定量方法分别分析了 54 名儿童的 PET2 数据, 并获取了对应的  $\text{SUV}_{\text{max}}$ 、 $\text{SUV}_{\text{mean}}$ 、MTV 和 TLG 值, 发现所有 PET2 半定量参数均显著优于对应的 Deauville 评分法; 而  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$  为最佳预测指标, 曲线下面积为 0.92 ( $P<0.001$ ), 灵敏度为 100.0%, 特异度为 85.4%, 阳性预测值为 46.2%, 阴性预测值为 100.0%, 准确度为 87.0%;  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$  (PET0 - PET2) 的预测效果与 PET2 的  $\text{SUV}_{\text{max}}$  以及  $\Delta\text{TLG}_{\text{max}}$  (PET0 - PET2) 的预测效果相当<sup>[19]</sup>。由于半定量法还缺乏前瞻性的大规模数据, 因此指南中尚不推荐半定量法作为 HL 的评估。

## 3 PET/CT 与弥漫大 B 细胞淋巴瘤

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffused large B-cell lymphoma, DLBCL) 具有高度的生物异质性, 利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松龙联合的生物免疫治疗 (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, RCHOP) 是 DLBCL 患者的一线治疗方案。





但该方案治疗后有 30% ~ 40% 的患者出现复发<sup>[20]</sup>。国际预后指数 (international prognostic index, IPI) 对 DLBCL 患者的预后评估具有一定作用, 但具有相同 IPI 危险分层的患者, 对 RCHOP 治疗的反应仍可能存在较大差异<sup>[21]</sup>。在治疗早期区分不同预后的患者对于预测患者复发风险和疾病管理非常重要。与 HL 相同, PET/CT 已被明确推荐用于 DLBCL 初始分期以及治疗结束后的反应评估<sup>[1]</sup>。虽然以 Deauville 评分法为标准的 iPET 对 DLBCL 患者的反应及其预后能力的评估效果得到了初步肯定, 许多研究也开始探索以半定量法提高其应用价值, 但以 iPET 结果作为依据更改后续治疗方案的做法仍存在争议<sup>[10, 22]</sup>。

### 3.1 Deauville 评分法对 DLBCL 的评估作用

一项国际多中心前瞻性研究<sup>[23]</sup>纳入了 327 例 DLBCL 患者, 分别于 RCHOP 化疗 3 个周期进行 iPET 和化疗结束后进行 ePET 检查。中位随访时间 35 个月, 2 年无事件生存率 (event-free survival, EFS) 和总生存率 (overall survival, OS) 分别为 79% 和 86%。210 例患者 (64%) 为 iPET 阴性, 117 名 (36%) 为 iPET 阳性。iPET 阴性患者的 2 年 EFS 为 90%, iPET 阳性患者为 58%, 危险比为 5.31。iPET 阴性患者的 2 年 OS 为 93%, iPET 阳性患者为 72%, 危险比为 3.86。而对 312 例患者的后续观测却显示, 其 107 例 iPET 阳性患者中 58 例为 ePET 阴性, 49 例为 ePET 阳性, 2 组患者 2 年 EFS 分别为 86% 和 35%。这说明虽然 iPET 具有一定的预后评估作用, 但单独以 iPET 阳性为指标不能区分化疗耐药及有效的患者, 且以此为依据更改后续治疗策略、增强化疗剂量的做法对一部分患者来说并不妥当。

而最近一项研究<sup>[24]</sup>关注了对 iPET 阳性界值的探讨, 研究者对 115 例 RCHOP 治疗的 DLBCL 患者于 2 ~ 3 个周期后行 iPET 及 ePET 检查, 并使用 Deauville 标准进行风险分层评估。若将阳性标准设为 4 ~ 5 分, 则 iPET 阴性和阳性患者的 PFS 差异无统计学意义; 而当阳性标准设为 5 分时, iPET 阳性患者的 PFS 较阴性患者显著降低 (28.6% vs 78.7%,  $P=0.0001$ )。此时的阳性预测值也由界值为 4 ~ 5 分时的 34.9% 提高到 71.4%。

### 3.2 半定量法对 DLBCL 的评估作用

有部分研究显示,  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$  与 Deauville 评分法相比, 前者对于 DLBCL 具有更良好的预后评估意义, 能更好地降低视觉评估法的假阳性率; 但对于少部分基线 SUV 值较低以及 IPI 危险度低的患者群体, Deauville 评分法或许更占优势。最近, 一些研究开始探索 MTV 等半定量法参

数在 DLBCL 上的应用意义。

Miyazaki 等<sup>[25]</sup>回顾性分析了 50 名新发 DLBCL 患者, 并评估基线  $\text{SUV}_{\text{max}}$  与疾病进展之间的关系。结果显示, 对于  $\text{SUV}_{\text{max}} < 15$  (低  $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) ( $n=10$ ) 和  $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 15$  (高  $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) ( $n=40$ ) 的患者, 其 3 年 OS 分别为 90% 和 72% ( $P=0.255$ ), 3 年 PFS 分别为 90% 和 39% ( $P=0.012$ )。因此认为, DLBCL 患者的基线  $\text{SUV}_{\text{max}}$  可以预测患者的 PFS。

2014 年的一项研究<sup>[26]</sup>将 119 例患者的 PET2 检查分别用肝脏  $\text{SUV}_{\text{max}}$  ( $\text{SUV}_{\text{max-liver}}$ )、Deauville 评分法、 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$  评估。这 3 种方法的阴性及阳性患者的 3 年 PFS 分别为 78.2% vs 19.9%、77.3% vs 33.7% 和 72.8% vs 28.1% (均  $P<0.001$ )。  $\text{SUV}_{\text{max-liver}}$  法在此次调查中表现最佳, 被认为是 PFS 和 OS 的独立预测因子。

另一项研究<sup>[27]</sup>对 114 例新诊断 DLBCL 的患者进行基线 PET/CT 检查并应用  $\text{SUV}_{\text{max}}$  的 41% 作为阈值计算总 MTV (total metabolic tumor volume, TMTV), 得出治疗前 TMTV 是 DLBCL 患者预后的独立预测因子。其中, 低代谢负荷组的 3 年预计 PFS 为 77%, 高代谢负荷组为 60%, 预计 OS 分别为 87% 和 60%; Cox 回归分析显示, TMTV 与肿瘤负荷的其他临床预后指标 (如肿瘤体积和 IPI) 相比, 对 OS 的预测价值更大 ( $P=0.002$ )。

## 4 总结与展望

在 HL 和 DLBCL 中, 基线和末期 PET/CT 检查已基本成为常规检查。总体而言, 治疗中期 PET/CT 的预后评估以及指导治疗作用已被许多研究证明具有临床意义。然而一部分学者仍认为 iPET 对 DLBCL 患者的疗效预测具有一定的假阳性率<sup>[28]</sup>, 对化疗敏感人群的区分度有限, 限制了其在 DLBCL 患者中的应用。但从统计数据上看, DLBCL 患者根据 iPET 结果调整方案后, 其 PFS 与 OS 均较未调整者更长, 且半定量法的应用可在一定程度上减少假阳性率。因此, 研究者在后续探索中, 首先需要更多前瞻性大样本的对照研究来阐明 iPET 在指导后续治疗方案调整中的意义; 其次, 也需要针对 iPET 的假阳性预测问题增加研究, 使用病理活检或结合半定量法来分辨那部分被假阳性预测的患者, 并更好地定义良性阳性病灶与恶性阳性病灶的区别。

总之, PET/CT 在 DLBCL 以及 HL 中的预后预测作用已基本得到认可; 研究和探讨更好的评估参数及方法, 更精确地分析 PET/CT 结果, 确定其临床意义, 使之能够更好地指导治疗、改善预后将会成为今后研究的一个必然趋势。

## 参·考·文·献

- [1] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5): 579-586.
- [2] Gallamini A, Zwarthoed C, Borra A. Positron emission tomography (PET) in oncology[J]. *Cancers (Basel)*, 2014, 6(4): 1821-1889.
- [3] Cheson BD. PET/CT in lymphoma: current overview and future directions[J]. *Semin Nucl Med*, 2018, 48(1): 76-81.
- [4] Valls L, Badve C, Avril S, et al. FDG-PET imaging in hematological malignancies[J]. *Blood Rev*, 2016, 30(4): 317-331.
- [5] 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): 3059-3067.
- [6] Barrington SF, Mikhael NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27): 3048-3058.
- [7] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3): 205-216.
- [8] Chauvie S, Bergesio F. The strategies to homogenize PET/CT metrics: the case of onco-haematological clinical trials[J]. *Biomedicine*, 2016, 4(4).
- [9] Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, et al. Tumor treatment response based on visual and quantitative changes in global tumor glycolysis using PET-FDG imaging. The visual response score and the change in total lesion glycolysis[J]. *Clin Positron Imaging*, 1999, 2(3): 159-171.
- [10] Pregno P, Chiappella A, Bellò M, et al. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP[J]. *Blood*, 2012, 119(9): 2066-2073.
- [11] Obara P, Pu Y. Prognostic value of metabolic tumor burden in lung cancer[J]. *Chin J Cancer Res*, 2013, 25(6): 615-622.
- [12] Bai B, Bading J, Conti PS. Tumor quantification in clinical positron emission tomography[J]. *Theranostics*, 2013, 3(10): 787-801.
- [13] Kostakoglu L, Chauvie S. Metabolic tumor volume metrics in lymphoma[J]. *Semin Nucl Med*, 2018, 48(1): 50-66.
- [14] Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC. Prognostic value of interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Haematol*, 2015, 170(3): 356-366.
- [15] André MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(16): 1786-1794.
- [16] Press OW, Li H, Schöder H, et al. US intergroup trial of response-adapted therapy for stage III to IV Hodgkin lymphoma using early interim fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging: Southwest Oncology Group S0816[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(17): 2020-2027.
- [17] Zinzani PL, Broccoli A, Gioia DM, et al. Interim positron emission tomography response-adapted therapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma: final results of the phase II part of the HD0801 study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(12): 1376-1385.
- [18] Rossi C, Kanoun S, Berriolo-Riedinger A, et al. Interim  $^{18}\text{F}$ -FDG PET SUV<sub>max</sub> reduction is superior to visual analysis in predicting outcome early in Hodgkin lymphoma patients[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(4): 569-573.
- [19] Hussien AE, Furth C, Schnberger S, et al. FDG-PET response prediction in pediatric Hodgkin's lymphoma: impact of metabolically defined tumor volumes and individualized SUV measurements on the positive predictive value[J]. *Cancers (Basel)*, 2015, 7(1): 287-304.
- [20] Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20<sup>+</sup> B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60)[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(2): 105-116.
- [21] Lossos IS, Morgensztern D. Prognostic biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(6): 995-1007.
- [22] Le Gouill S, Casasnovas RO. Interim PET-driven strategy in de novo diffuse large B-cell lymphoma: do we trust the driver?[J]. *Blood*, 2017, 129(23): 3059-3070.
- [23] Carr R, Fanti S, Paez D, et al. Prospective international cohort study demonstrates inability of interim PET to predict treatment failure in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(12): 1936-1944.
- [24] Kim J, Song YS, Lee JS, et al. Risk stratification of diffuse large B-cell lymphoma with interim PET-CT based on different cutoff Deauville scores[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(2): 340-347.
- [25] Miyazaki Y, Nawa Y, Miyagawa M, et al. Maximum standard uptake value of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography is a prognostic factor for progression-free survival of newly diagnosed patients with diffuse large B cell lymphoma[J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(2): 239-244.
- [26] Fan Y, Zhang Y, Yang Z, et al. Evaluating early interim fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography with the SUV<sub>max</sub>-liver-based interpretation for predicting the outcome in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(9): 1-9.
- [27] 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.
- [28] Adams HJA, Kwee TC. Proportion of false-positive lesions at interim and end-of-treatment FDG-PET in lymphoma as determined by histology: systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Radiol*, 2016, 85(11): 1963-1970.

[ 收稿日期 ] 2017-11-17

[ 本文编辑 ] 瞿麟平

