

^{18}F -FDG PET-CT评估在接受自体造血干细胞移植的弥漫大B细胞淋巴瘤患者中的预后意义

应志涛 米岚 王雪鹂 张玥伟 杨志 宋玉琴 王小沛 郑文
林宁晶 涂梅峰 谢彦 平凌燕 张晨 刘卫平 邓丽娟 朱军

【摘要】 目的 探讨 ^{18}F -FDG PET-CT评估在接受auto-HSCT的弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患者中的预后价值。方法 回顾性分析2010年11月至2014年12月在北京大学肿瘤医院接受auto-HSCT的48例DLBCL患者资料,所有患者移植前或者移植后行PET-CT检查,结合患者基本临床特征及生存进行相关性分析。结果 ①48例患者中,男27例,女21例,中位年龄为43(17~59)岁。②移植前PET-CT评估阴性和阳性患者的3年无进展生存(PFS)率分别为87.1%和53.3%($\chi^2 = 7.02, P = 0.019$),3年总生存(OS)率分别为90.3%和60.0%($\chi^2 = 6.51, P = 0.022$);移植后两组患者的3年PFS率分别为94.1%和30.0%($\chi^2 = 22.75, P = 0.001$),3年OS率分别为97.1%和40.0%($\chi^2 = 21.09, P = 0.002$)。③多因素分析结果显示,移植后PET-CT评估阳性是影响患者PFS($HR = 13.176, P = 0.005$)和OS($HR = 20.221, P = 0.007$)的预后不良因素;移植前治疗方案数与PFS相关($HR = 10.039, P = 0.040$)。④Harrell's C值显示移植后PET-CT评估与移植前治疗方案数联合使用预测PFS的价值优于单独使用(联合使用、移植前治疗方案数、移植后PET-CT评估的Harrell's C值分别为0.976、0.869、0.927);移植后PET-CT与ECOG体力状态评分联合使用能更好预测OS(联合使用、ECOG体力状态评分、移植后PET-CT评估的Harrell's C值分别为0.973、0.711、0.919)。结论 移植后PET-CT评估在接受auto-HSCT的DLBCL患者中有重要预后作用,移植后PET-CT评估联合移植前治疗方案数以及ECOG体力状态评分可能能够更好地预测患者预后。

【关键词】 氟脱氧葡萄糖F18; 正电子发射断层扫描及电脑断层扫描; 造血干细胞移植; 淋巴瘤,大B细胞,弥漫性

Prognostic significance of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with diffuse large B cell lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation Ying Zhitao, Mi Lan, Wang Xuejuan, Zhang Yuwei, Yang Zhi, Song Yuqin, Wang Xiaopei, Zheng Wen, Lin Ningjing, Tu Meifeng, Xie Yan, Ping Lingyan, Zhang Chen, Liu Weiping, Deng Lijuan, Zhu Jun. Department of Lymphoma, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China
Corresponding author: Zhu Jun, Email: zhu-jun2017@outlook.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the prognostic value of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) in patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT). **Methods** Forty-eight patients with DLBCL treated at Peking University Cancer Hospital between November 2010 and December 2014 were assessed. All patients underwent PET/CT scanning prior to or after auto-HSCT. Correlation analysis was done based upon patients characteristics, PET/CT scan results and survival. **Results** ①Among 48 patients, 27 was male, 21 female, median age was 43 (17-59) years old. ②Patients with negative pre-auto-HSCT PET/CT assessment demonstrated significantly better 3-year progression free survival (PFS) (87.1% vs 53.3%, $\chi^2 = 7.02, P = 0.019$) and overall survival (OS) (90.3% vs 60.0%, $\chi^2 = 6.51,$

$P=0.022$) than patients with positive pre-auto-HSCT PET/CT assessment. Three-year PFS (94.1% vs 30.0%, $\chi^2=22.75$, $P=0.001$) and OS (97.1% vs 40.0%, $\chi^2=21.09$, $P=0.002$) were also significantly different between patients with negative and positive post-auto-HSCT PET/CT assessment. ③ Multivariate analysis indicated a significant association of PFS ($HR=13.176$, $P=0.005$) and OS ($HR=20.221$, $P=0.007$) with post-auto-HSCT PET/CT assessment. Number of prior treatment regimens was associated with PFS ($HR=10.039$, $P=0.040$). ④ Harrell's C index revealed that the value of combined use of number of prior treatment regimens and post-auto-HSCT PET/CT assessment was superior to either one used alone in PFS (Harrell's C values were 0.976, 0.869 and 0.927 in combined use, number of prior treatment regimens and post-auto-HSCT PET/CT assessment, respectively), and the combined use of ECOG performance status and post-auto-HSCT PET/CT assessment significantly increased the Harrell's C index in OS (Harrell's C values were 0.973, 0.711 and 0.919 in combined use, ECOG performance status and post-auto-HSCT PET/CT assessment, respectively). **Conclusions** Post-auto-HSCT PET/CT assessment is the main predictor of outcomes in DLBCL patients receiving auto-HSCT. Combined use of post-auto-HSCT PET/CT assessment and number of prior treatment regimens and ECOG performance status is a better prognostic tool in patients with DLBCL undergoing transplantation.

【Key words】 Fluorodeoxyglucose F18; Positron-emission tomography and computed tomography; Hematopoietic stem cell transplantation; Lymphoma, large B-cell, diffuse

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 是最常见的淋巴瘤亚型。尽管随着利妥昔单抗的应用, DLBCL 患者的预后有了明显改善, 但仍有 30%~40% 的患者会复发进展^[1-3]。多个研究已经证实大剂量化疗联合 auto-HSCT 在 DLBCL 患者中的价值^[4-5]。¹⁸F 脱氧葡萄糖 (¹⁸F-FDG) PET-CT 是一种代谢显像方法, 已经在 DLBCL 的分期、疗效评价及预后判断中发挥越来越重要的作用^[6-8]。然而, ¹⁸F-FDG PET-CT 能否预测 DLBCL 患者接受 auto-HSCT 后的预后仍然存在争议。在本研究中我们拟探讨 DLBCL 患者接受 auto-HSCT 前后 ¹⁸F-FDG PET-CT 的预后价值。

病例与方法

1. 病例: 2010 年 11 月至 2014 年 12 月, 65 例 DLBCL 患者在我院接受 auto-HSCT, 所有患者按 2008 年 WHO 造血与淋巴组织分类标准进行诊断。51 例患者在移植前或者移植后行 PET-CT 检查, 排除其中的 1 例原发中枢神经系统淋巴瘤患者和 2 例在移植前或者移植后超过 3 个月行 PET-CT 检查的患者, 余 48 例患者纳入研究。收集患者人口学特征、临床特征、移植前或移植后 PET-CT 检查结果, 与移植后疗效持续时间进行相关性分析。本研究获得北京大学肿瘤医院伦理委员会批准, 所有患者签署知情同意书。

2. 治疗方法: 48 例患者中, 25 例预处理方案为 BEAM (卡莫司汀+依托泊苷+阿糖胞苷+美法仑) 方案, 18 例为 BEAC (卡莫司汀+依托泊苷+阿糖胞苷+环磷酰胺) 方案, 5 例为 CBV (环磷酰胺+卡莫司汀+依托泊苷) 方案。预处理化疗后间隔 1 d 回输自体

造血干细胞, 细胞输注数 $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ 。

3. ¹⁸F-FDG PET-CT 评估: 所有患者均采用荷兰飞利浦公司生产的 Gemini TF 16 PET-CT 扫描仪进行显像。每例患者先注射 ¹⁸F-FDG (按 0.1 mCi/kg), 暗室平静休息 1 h, 排尿后行常规 PET-CT 检查。扫描范围头顶到大腿中段 (必要时再加做双下肢扫描)。CT 扫描电压为 120 keV, 电流为 100 mAs。PET 扫描通常 7~8 个床位 (双下肢近 5 个床位), 每个床位采集时间为 1 min, 采集方式 3D 模式。应用 CT 数据进行衰减校正, 迭代法重建, 得全身 PET 图像、CT 图像及 PET-CT 融合图像。所有图像通过 EBW 工作站显示。

所有患者影像学资料均经过 2 名有经验的 PET-CT 医师读片。分析 PET 全身图像 ¹⁸F-FDG 分布、Deauville 标准 (5 分法) 用于判断患者的 PET-CT 结果。通过 CT 图像观察相应病变的大小、形态、与周围组织的关系。最后通过融合图像判断肿瘤浸润及治疗后病灶变化情况。

4. 疗效及生存评价: 按照 Lugano 疗效评价标准^[9]评价本组患者的疗效, Deauville 1~3 分定义为阴性, 4~5 分定义为阳性。无进展生存 (PFS) 时间为从自体造血干细胞回输起至首次发现肿瘤进展、患者死亡或随访终点的间隔时间。总生存 (OS) 时间为从自体造血干细胞回输之日起至任何原因导致的死亡或随访终点的间隔时间。患者接受 auto-HSCT 后 2 年内每 3 个月随访 1 次, 此后 3 年每 6 个月随访 1 次, 此后每年随访, 至少 5 年。

5. 随访: 采用电话联系方式进行随访。随访截至 2017 年 1 月 4 日。中位随访 44 (40~48) 个月。

6. 统计学处理:采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。研究中连续变量以均数±标准差表示,分类变量以率表示,以方差分析检验连续变量组间差异,以卡方检验分析分类变量组间差异。采用Kaplan-Meier法计算入组患者3年PFS与OS,Log-rank进行组间比较,同时绘制生存曲线。采用Cox回归模型对预后影响因素进行单因素与多因素分析,采用Logistic回归模型Harrell's C值评价预后影响因素的协同性。所有检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者特征:48例患者中,男27例,女21例,中位年龄43(17~59)岁。28例患者一线治疗后接受auto-HSCT作为巩固治疗,20例复发难治患者挽救治疗后再行auto-HSCT。所有患者均根据Ann Arbor分期系统确定初诊时(一线巩固患者)或挽救治疗前(复发难治患者)分期。根据美国东部肿瘤协作组体力状态(ECOG PS)评分、LDH水平、Ann Arbor分期计算继发年龄调整的国际预后指数(aa-IPI)。22例患者有大肿块(肿块直径 ≥ 7.5 cm,或者纵隔肿物超过胸腔横径1/3)。患者临床特征见表1。

表1 患者临床特征

变量	例(%)	变量	例(%)
性别		脾脏受累	
男	27(56.2)	是	6(12.5)
女	21(43.8)	否	42(87.5)
Ann Arbor分期		移植前治疗方案数	
I~II期	12(25.0)	1	28(58.3)
III~IV期	36(75.0)	≥ 2	20(41.7)
ECOG PS评分		aaIPI评分	
0~1分	46(95.8)	0~1分	26(55.3)
≥ 2 分	2(4.2)	≥ 2 分	21(44.7)
结外受累部位		大肿块	
0~1	24(50.0)	是	22(45.8)
≥ 2	24(50.0)	否	26(54.2)
LDH			
<240 U/L	25(54.3)		
≥ 240 U/L	21(45.7)		

注:ECOG PS评分:美国东部肿瘤协作组体力状态评分;aaIPI:年龄调整的国际预后指数

2. 影响患者预后的因素分析:移植前PET-CT阴性(评分1~3分)和阳性(评分4~5分)组患者的

3年PFS率分别为87.1%和53.3%($\chi^2 = 7.02, P = 0.019$),3年OS率分别为90.3%和60.0%($\chi^2 = 6.51, P = 0.022$)(图1)。移植后两组患者的3年PFS率分别为94.1%和30.0%($\chi^2 = 22.75, P = 0.001$),3年OS率分别为97.1%和40.0%($\chi^2 = 21.09, P = 0.002$)(图2)。

单因素分析结果显示移植前化疗方案数、移植前和移植后PET-CT评估是影响患者PFS率(P 值分别为0.007、0.019、0.001)和OS率(P 值分别为0.015、0.022、0.002)的重要因素。

将单因素分析中与PFS和OS相关的因素纳入多因素分析,结果显示移植后PET-CT评估阳性是影响患者PFS率($HR = 13.176, 95\% CI 2.183 \sim 79.525, P = 0.005$)和OS率($HR = 20.221, 95\% CI 2.310 \sim 176.983, P = 0.007$)的预后不良因素;移植前治疗方案数与PFS相关($HR = 10.039, 95\% CI 1.117 \sim 90.250, P = 0.040$)。ECOG PS评分与OS相关,但差异未达到统计学意义($HR = 5.890, 95\% CI 0.958 \sim 36.218, P = 0.056$)。

3. 联合预测患者预后的评价:采用Logistic回归模型中Harrell's C值评价预后影响因素的协同性。结果显示,移植后PET-CT评估与移植前治疗方案数联合使用预测PFS的价值优于单独使用:联合使用、移植前治疗方案数、移植后PET-CT评估的Harrell's C值分别为0.976(0.627~1.000)、0.869(0.690~0.958)、0.927(0.705~0.986);移植后PET-CT与ECOG PS评分联合使用能更好预测OS:联合使用、ECOG PS评分、移植后PET-CT评估的Harrell's C值分别为0.973(0.844~1.000)、0.711(0.576~0.789)、0.919(0.678~0.936)。

讨 论

已有Meta分析显示移植前PET-CT评估在不同类型淋巴瘤(霍奇金淋巴瘤、B细胞非霍奇金淋巴瘤、T细胞非霍奇金淋巴瘤)中具有预后价值^[10]。Sauter等^[11]对129例接受auto-HSCT的复发难治DLBCL患者进行研究,结果显示挽救化疗后PET-CT评估阴性患者的3年PFS和OS率分别为77%和86%,明显优于PET-CT阳性患者的49%和54%。在本研究中,单因素分析结果显示移植前PET-CT评估结果是影响患者3年PFS和OS率的重要因素,移植前PET-CT评估阴性组患者的3年PFS和OS率分别为87.1%和90.3%,阳性组患者分别为

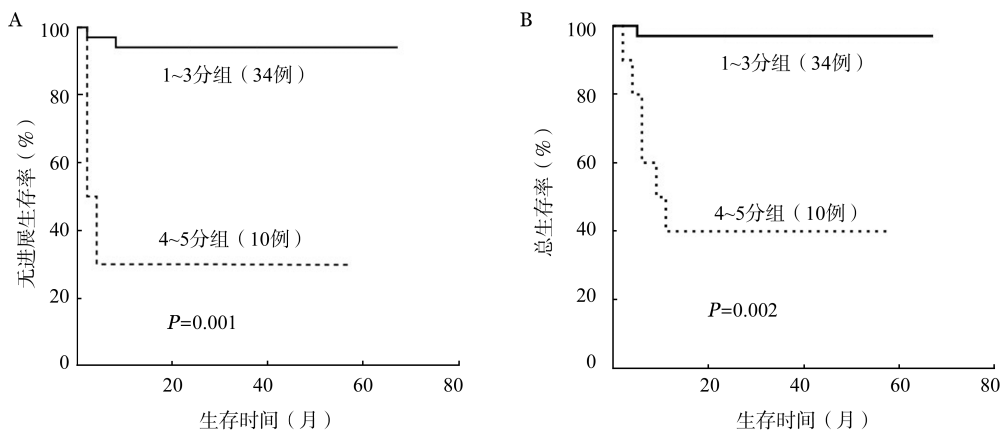


图1 移植前不同PET-CT评估结果患者的无进展生存(A)和总生存(B)生存曲线

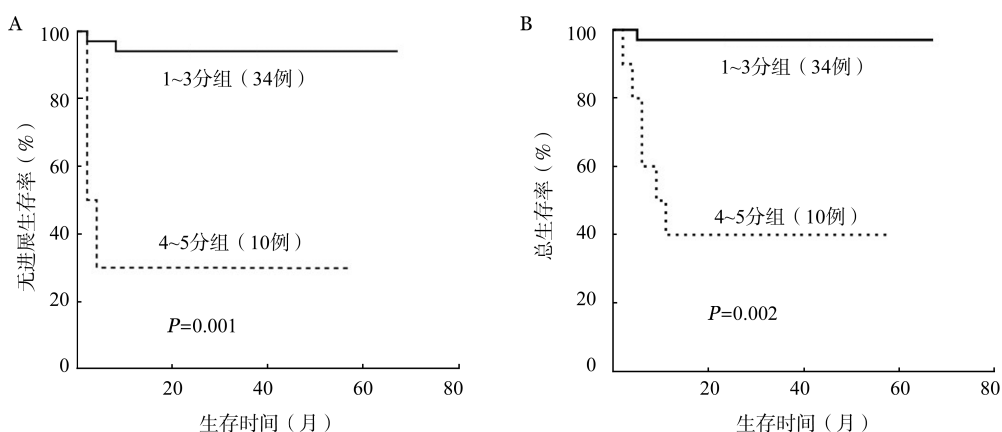


图2 移植后不同PET-CT评估结果患者的无进展生存(A)和总生存(B)生存曲线

53.3%和60.0%。

我们在本研究中也探讨了移植后PET-CT评估结果的预测价值,单因素分析结果显示移植后PET-CT评估阴性组患者的3年PFS和OS率明显优于阳性组患者,多因素分析结果证实移植后PET-CT评估对患者的3年PFS和OS率仍有预测价值;然而,多因素分析结果显示移植前PET-CT评估并无预测价值。我们进一步通过Logistic回归模型中Harrell's C值对预后影响因素的协同性进行评价,发现联合移植后PET-CT评估与移植前治疗方案数能够更好地预测患者的PFS,联合移植后PET-CT和ECOG PS评估能够更好地预测患者的OS。该结果证实了移植后PET-CT评估在预测患者预后中的重要意义。另外,已有研究者证实DLBCL患者一线接受auto-HSCT,预后要优于复发难治患者^[4-5],而DLBCL患者预后因素aa-IPI评分系统中包括ECOG PS评估。这些都与本研究结果一致。

多项研究探讨了治疗中期PET-CT评估在DLBCL中的预测价值^[12-15]。我们在以往对32例

DLBCL患者的回顾性研究中发现,中期PET-CT阴性和阳性组患者的2年PFS率差异有统计学意义($P=0.039$)^[13]。一项以接受R-CHOP方案治疗的138例DLBCL患者为对象的前瞻性研究结果显示,中期PET-CT评估阴性组患者的2年无事件生存率明显优于阳性组患者(74%对48%, $P<0.05$),但两组患者的2年OS率差异无统计学意义(91%对88%, $P>0.05$)^[14]。另外一项回顾性研究中,88例DLBCL患者接受R-CHOP方案治疗,中期PET-CT评估阴性和阳性组患者的2年PFS率分别为84%和72%,差异无统计学意义($P>0.05$),而治疗结束后PET-CT评估阴性和阳性组患者的2年PFS率差异有统计学意义(83%对64%, $P<0.05$)^[15]。因此,治疗中期PET-CT评估在DLBCL中的预后价值仍然存在争议。如果将一线治疗联合auto-HSCT或者挽救治疗联合auto-HSCT作为一个整体,移植前PET-CT评估可以作为治疗中期检查。这可以解释为什么移植前PET-CT评估在DLBCL中的预后价值不明确,而移植后PET-CT作为治疗结束后的

检查更有预后价值。

Deauville 标准用于评判 PET-CT 结果已经在多个研究中证实,并被临床广泛接受^[9, 16-18]。然而,目前仍没有太多数据验证 DLBCL 患者接受 auto-HSCT 期间是否可以应用 Deauville 标准评判 PET-CT 结果。我们在研究中采用 Deauville 标准判断 PET-CT 结果,可以预测 DLBCL 患者接受 auto-HSCT 的预后。Deauville > 3 分作为判断 PET-CT 阳性的界限值,这与既往研究结论一致。

移植前 PET-CT 评估的预后价值已经被多个研究证实。因此,临床实践中通常根据移植前 PET-CT 评估结果判断 DLBCL 患者能否从 auto-HSCT 中获益。我们在研究中发现移植后 PET-CT 联合移植前治疗方案数以及 ECOG PS 评估能够更好地预测 DLBCL 患者预后。未来的研究方向需要将上述因素与移植前 PET-CT 结合,为 DLBCL 患者提供更加精准的治疗。

参考文献

- [1] Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the Mab Thera International Trial (MinT) Group [J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7 (5): 379-391. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70664-7.
- [2] 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+ B-cell lymphomas: a randomized controlled trial (RICOVER-60) [J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(2): 105-116. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70002-0.
- [3] Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe de l'Etudes des Lymphomes de l'Adulte [J]. *Blood*, 2010, 116(12): 2040-2045. DOI: 10.1182/blood-2010-03-276246.
- [4] Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(18): 1681-1690. DOI: 10.1056/NEJMoa1301077.
- [5] Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(27): 4184-4190. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.1618.
- [6] 李群华, 赵珍品, 唐安戊, 等. 18F-氟代脱氧葡萄糖-正电子发射断层扫描技术在恶性淋巴瘤临床分期及疗效随访中的应用 [J]. *中华医学杂志*, 2003, 83(5): 437. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2003.05.023.
- [7] 应志涛, 王雪鹃, 宋玉琴, 等. 治疗前 18F-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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.46.003.
- [8] 李蕙旨, 吴湖炳, 王全师, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤化疗中后期用 ¹⁸F-FDG PET-CT 显像预测预后是否优于化疗中期? [J]. *南方医科大学学报*, 2015, 35(02): 208-212. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2015.02.10.
- [9] 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.
- [10] Poulou LS, Thanos L, Ziakas PD. Unifying the predictive value of pretransplant FDG PET in patients with lymphoma: a review and meta-analysis of published trials [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37(1): 156-162. DOI: 10.1007/s00259-009-1258-y.
- [11] Sauter CS, Matasar MJ, Meikle J, et al. Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2015, 125(16): 2579-2581. DOI: 10.1182/blood-2014-10-606939.
- [12] Dupuis J, Itti E, Rahmouni A, et al. Response assessment after an inductive CHOP or CHOP-like regimen with or without rituximab in 103 patients with diffuse large B-cell lymphoma: integrating 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to the International Workshop Criteria [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(3): 503-507. DOI: 10.1093/annonc/mdn671.
- [13] Ying Z, Wang X, Song Y, et al. Prognostic value of interim ¹⁸F-FDG PET-CT in diffuse large B cell lymphoma [J]. *Chin J Cancer Res*, 2013, 25(1): 95-101. DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2013.01.08.
- [14] Mamot C, Klingbiel D, Hitz F, et al. Final results of a prospective evaluation of the predictive value of interim positron emission tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP-14 (SAKK 38/07) [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(23): 2523-2529. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.9846.
- [15] 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. DOI: 10.1182/blood-2011-06-359943.
- [16] Nols N, Mounier N, Bouazza S, et al. Quantitative and qualitative analysis of metabolic response at interim positron emission tomography scan combined with International Prognostic Index is highly predictive of outcome in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(4): 773-780. DOI: 10.3109/10428194.2013.831848.
- [17] Fuertes S, Setoain X, Lopez-Guillermo A, et al. Interim FDG PET-CT as a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(4): 496-504. DOI: 10.1007/s00259-012-2320-8.
- [18] Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, et al. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET-CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and Δ SUVmax [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(9): 1312-1320. DOI: 10.1007/s00259-013-2435-6.

(收稿日期: 2017-11-30)

(本文编辑: 刘志红)