

## ·临床研究·

# $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 联合改良国际预后指标 (NCCN-IPI) 对弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后评估的价值分析

赵曼 吴翼伟

苏州大学附属第一医院核医学科, 215000

通信作者: 吴翼伟, Email: [wuyiwei3988@gmail.com](mailto:wuyiwei3988@gmail.com)

**【摘要】目的** 探讨改良国际预后指标(NCCN-IPI)对治疗结束后 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 评价为阴性的弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者的预后分层价值。**方法** 回顾性分析 2013 年 4 月至 2017 年 8 月在苏州大学附属第一医院经过 6~8 周期 R-CHOP 类方案化疗后, 并经 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 评价为阴性的 60 例 DLBCL 患者的临床资料, 其中男性 28 例、女性 32 例, 中位年龄 51 岁(16~81 岁)。采用 NCCN-IPI 进行危险度分层, 采用 *Log-rank* 检验比较各组间无进展生存(PFS)期和总生存(OS)期的差异。**结果** 所有患者 2 年 PFS 率为 83.33%(50/60), 2 年 OS 率为 96.67%(58/60)。根据 NCCN-IPI 评分, 低危组占 35.0%(21/60), 低中危组占 41.7%(25/60), 中高危组占 18.3%(11/60), 高危组占 5.0%(3/60)。低危组与其他组间 PFS 差异有统计学意义( $P=0.0272$ 、 $0.0143$ 、 $<0.0001$ ), 高危组与其他组间 OS 差异有统计学意义( $P=0.0098$ 、 $0.0166$ 、 $0.0045$ ), 余各组间 PFS 及 OS 差异无统计学意义(均  $P>0.05$ )。**结论** 应用 NCCN-IPI 可以对治疗结束后 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 评价为阴性的 DLBCL 患者进行进一步的预后分层。

**【关键词】** 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 正电子发射断层显像计算机体层摄影术; 国际预后指数  
DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.05.008](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.05.008)

## Prognostic value of $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT combined with an enhanced international prognostic index (NCCN-IPI) in diffuse large B cell lymphoma

Zhao Man, Wu Yiwei

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, China

Corresponding author: Wu Yiwei, Email: [wuyiwei3988@gmail.com](mailto:wuyiwei3988@gmail.com)

**【Abstract】Objective** To investigate the prognostic stratification value of an enhanced international prognostic index (NCCN-IPI) in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are negative at the end of treatment with positron emission tomography computed tomography (PET/CT). **Methods** A retrospective analysis was conducted on 60 patients with DLBCL from April 2013 to August 2017 in the first affiliated hospital of Soochow university. There were 28 males and 32 females, with a median age of 51 years (16–81 years). Baseline characteristics were collected from all the patients who underwent six- to eight-cycle R-CHOP regimen chemotherapy and were negative by  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT. The risk stratification was performed by NCCN-IPI, *Log-rank* test was used for comparison of the differences in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) between groups. **Results** The patients featured a median follow-up of 34 months (14–69 months). The two-year PFS and OS rates reached 83.33% (50/60) and 96.67% (58/60), respectively. On the basis of NCCN-IPI risk categorization, 35.0% (21/60), 41.7% (25/60), 18.3% (11/60) and 5.0% (3/60) patients belonged to the low-, low-intermediate-, high-intermediate-, and high-risk subgroups, respectively. A statistically significant difference was observed in the PFS between the low-risk group and the other

groups ( $P=0.0272, 0.0143, <0.0001$ ) and in the OS between the high-risk group and the other groups ( $P=0.0098, 0.0166, 0.0045$ ). The difference between the PFS and OS of other components showed no statistical significance (all  $P>0.05$ ). **Conclusion** Further prognostic stratification can be performed by NCCN-IPI in patients with DLBCL who are negative at the end of treatment by PET/CT.

**【Key words】** Diffuse large B-cell lymphoma; Positron emission tomography computed tomography; national comprehensive cancer network-international prognostic index

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.05.008

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是成人非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 中最常见的一种类型, 占全部 NHL 的 30%~40%<sup>[1-2]</sup>。近年来, <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 作为一种全身、无创的功能代谢显像方法, 对 DLBCL 患者预后评估的价值已得到公认<sup>[3-4]</sup>。但仍有约 14% 的治疗结束后 PET/CT (end of treatment PET/CT, ePET/CT) 评价为阴性的患者会出现疾病复发<sup>[5]</sup>, 因此, 需要对这些患者进行进一步的风险分层, 以制定更加具体化的治疗方案。本研究回顾性分析 60 例 ePET/CT 评价为阴性的患者, 探究改良国际预后指标 (national comprehensive cancer network-international prognostic index, NCCN-IPI) 对这 60 例患者进一步预后分层的价值。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

收集 2013 年 4 月至 2017 年 8 月在苏州大学附属第一医院行 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 检查的经病理确诊的 DLBCL 患者 60 例, 其中男性 28 例、女性 32 例, 中位年龄 51 岁 (16~81 岁)。所有患者的具体临床资料结果及患者 NCCN-IPI 分组情况详见表 1。

NCCN-IPI 包括 8 个计分点: III~IV 期、美国东部肿瘤协作组体力状况 (estern cooperative oncology group performance status, ECOG PS) 评分  $\geq 2$  分以及骨髓、中枢神经系统、肝/胃肠道或肺侵犯, 每项计 1 分; 年龄 40~60 岁, 计 1 分, 60~75 岁, 计 2 分, > 75 岁, 计 3 分; 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 比率 1~3, 计 1 分, >3, 计 2 分。总分为 0~1 分为低危; 2~3 分为中低危; 4~5 分为中高危;  $\geq 6$  分为高危。

患者入组标准: (1) 临床资料完整, 无并发其他恶性肿瘤; (2) 经 R-CHOP (利妥昔单抗+环

磷酰胺+多柔比星+长春新碱+强的松) 类方案化疗 6 周期以上; (3) ePET/CT 评价为阴性的患者。

**表 1** 60 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的临床特征

**Table 1** Clinical characteristics of 60 patients with diffuse large B-cell lymphoma

临床特征	病例数(例)	百分比(%)
性别		
男	28	46.7
女	32	53.3
年龄		
$\leq 60$ 岁	43	71.7
$> 60$ 岁	17	28.3
Ann Arbor分期		
I ~ II 期	32	53.3
III ~ IV 期	28	46.7
B 症状		
有	18	30.0
无	42	70.0
ECOG PS 评分		
$< 2$ 分	55	91.7
$\geq 2$ 分	5	8.3
LDH 水平(U/L)		
$\leq 250$	40	66.7
$> 250$	20	33.3
累及重要脏器		
是	24	40.0
否	36	60.0
NCCN-IPI 分组		
低危(0~1分)组	21	35.0
中低危(2~3分)组	25	41.7
中高危(4~5分)组	11	18.3
高危( $\geq 6$ 分)组	3	5.0

注: 表中, B 症状: 不能解释的发热, 体温  $> 38$  °C; 反复夜间盗汗; 半年内不明原因体重减轻 10%; ECOG PS: 美国东部肿瘤协作组体力状况; LDH: 乳酸脱氢酶; 重要脏器包括骨髓、中枢神经系统、肝/胃肠道、肺; NCCN-IPI: 改良国际预后指标。

## 1.2 影像学检查

扫描仪为美国 GE 公司 Discovery STE16 PET/CT 仪, 患者检查前禁食 4~6 h 以上, 检查当日空腹血糖, 控制在 11.0 mmol/L 以下, 按 3.7~7.4 MBq/kg 体重静脉注射<sup>18</sup>F-FDG, 该显像剂由南京安迪科正电子技术有限公司提供, 放化纯>95%。静卧休息 1 h, 期间嘱患者多饮水, 检查前 20 min 排空膀胱, 再饮水 250 mL 后开始检查。扫描范围自大腿中上段至颅顶(共 6~8 个床位)。CT 扫描条件: 电压 120 kV, 电流 150 mA, 层厚 3.75 mm。PET 扫描条件: 3 min/床位, 三维模式采集。扫描完成后基于 CT 图像对 PET 图像进行衰减校正, 采用迭代法重建获得横断面、冠状面、矢状面影像及 PET 和 CT 的融合图像。

## 1.3 ePET/CT 显像结果及随访方法

所有患者 ePET/CT 检查结果由一位有经验的核医学科主治医师进行阅片, 由一位高年资主任医师审核, ePET/CT 显像结果的判读方法采用 Deauville 标准<sup>[6]</sup>, 其定义如下: 1 分, 无摄取或摄取不超过本底; 2 分, 摄取≤纵隔血池; 3 分, 纵隔血池<摄取≤肝脏本底; 4 分, 任何病灶部位的摄取值轻度高于肝脏本底; 5 分, 任何病灶的摄取值明显高于肝脏本底(>2~3 倍)或有任何新的病灶出现。依据上述方法, ePET/CT 显像结果中, 1~3 分为阴性, 4~5 分为阳性。

通过门诊及电话随访患者生存情况, 随访终点为 2018 年 8 月, 中位随访时间 34 个月(14~69 个月)。根据病理学、多种影像学检查及临床随访结果明确是否有肿瘤复发或进展。无进展生存(progression-free survival, PFS)时间为疾病确诊至首次出现疾病进展、复发或随访截止的时间。总生存(overall survival, OS)时间为疾病确诊至任何原因导致的死亡或随访截止的时间。生存时间以“月”计算。

## 1.4 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计学软件进行生存曲线勾画及统计分析, 预后分析及组间 PFS 和 OS 的比较采用 Log-rank 检验,  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者生存及预后情况

截止随访结束, 60 例患者中 10 例出现疾病进

展或复发, 4 例死亡, 未达到中位 PFS 时间, 平均 PFS 为(56.50±2.73)个月, 未达到中位 OS 时间, 平均 OS 为(61.98±1.92)个月, 所有患者的 2 年 PFS 率为 83.33%(50/60), 2 年 OS 率为 96.67%(58/60)。预后分析结果显示, Ann Arbor 分期、ECOG PS 评分、NCCN-IPI 影响患者 PFS(均  $P<0.05$ ); 年龄、Ann Arbor 分期、ECOG PS 评分和 NCCN-IPI 影响患者 OS(均  $P<0.05$ )(表 2)。

**表 2** 60 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的相关预后因素分析  
**Table 2** Analysis of prognostic factors in 60 patients with diffuse large B-cell lymphoma

相关因素	P值	
	PFS	OS
性别	0.260	1.000
年龄	0.373	0.016
Ann Arbor分期	0.002	0.019
B症状	0.514	0.450
ECOG PS评分	0.001	0.010
LDH水平	0.644	0.424
累及重要脏器	0.162	0.604
NCCN-IPI	0.005	0.001

注: 表中, PFS: 无进展生存; OS: 总生存; B 症状: 不能解释的发热, 体温>38 ℃; 反复夜间盗汗; 半年内不明原因体重减轻 10%; ECOG PS: 美国东部肿瘤协作组体力状况; LDH: 乳酸脱氢酶; 重要脏器包括骨髓、中枢神经系统、肝/胃肠道、肺; NCCN-IPI: 改良国际预后指标。

### 2.2 NCCN-IPI 评分结果

NCCN-IPI 评分结果显示, 低危(0~1 分)组占 35.0%(21/60), 中低危(2~3 分)组占 41.7%(25/60), 中高危(4~5 分)组占 18.3%(11/60), 高危(≥6 分)组占 5.0%(3/60)。在 60 例患者的 ePET/CT 评价均为阴性的情况下, 低危组与中低危组、中高危组、高危组之间 PFS 差异均具有统计学意义( $P=0.0272$ 、 $0.0143$ 、 $<0.0001$ ), 余各组 PFS 差异无统计学意义(均  $P>0.05$ ); 高危组与低危组、低中危组、中高危组之间 OS 差异均具有统计学意义( $P=0.0098$ 、 $0.0166$ 、 $0.0045$ ), 余各组 OS 差异无统计学意义(均  $P>0.05$ )(图 1)。

## 3 讨论

多项研究已证实 DLBCL 在完成化疗后经<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 评价为阴性的患者预后明显好于阳性患者<sup>[7-9]</sup>, 但在这些阴性患者中仍有部分患者会出

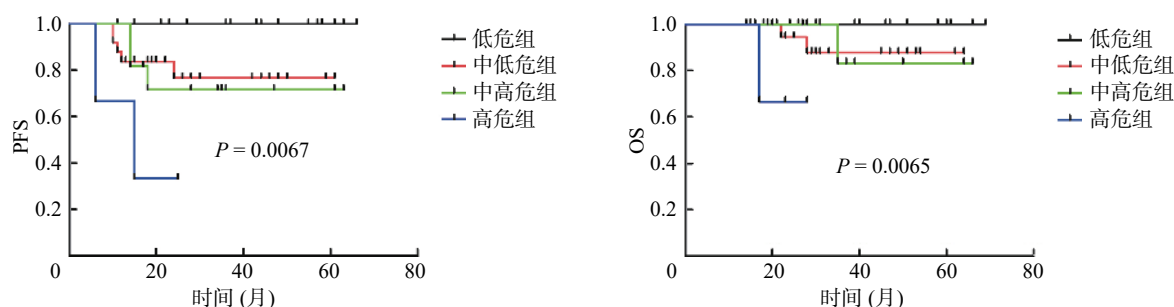


图1 不同NCCN-IPI分组患者的无进展生存和总生存时间 图中, PFS: 无进展生存; OS: 总生存。

Fig. 1 Progression-free survival and total survival time in patients with different NCCN-IPI groups

现疾病进展或复发, 成为患者死亡的主要原因。因此, 需要结合临床、影像学甚至组织学上的相关预后因素对 ePET/CT 评价为阴性的患者进行进一步的预后分层。国际预后指数 (IPI) 评分系统自 1993 年被提出以来, 一直是判断 NHL 尤其是 DLBCL 预后的公认指标, 它包括年龄 >60 岁、ECOG PS 评分  $\geq 2$  分、Ann Arbor 分期为 III~IV 期、LDH 超过正常水平和结外器官受累数目 >2 个等 5 个计分点, 每个项目计 1 分, 将 DLBCL 患者分为 4 个独立的危险组 (低危、低中危、中高危、高危)<sup>[10]</sup>。在利妥昔单抗加入 CHOP 化疗方案后, 大样本研究表明 IPI 仅能区分低危与高危患者, 而对于低危与低中危、中高危与高危患者的区别价值不高<sup>[11]</sup>。2014 年, Zhou 等<sup>[12]</sup> 提出了关于利妥昔单抗的新的预后模型 NCCN-IPI, 此模型细化了 IPI 预后因素中的年龄和 LDH, 指出了更准确的结外受累部位, 其区分各个危险组的能力及预后价值优于 IPI, 宋腾等<sup>[13]</sup> 也证实了 NCCN-IPI 对于 DLBCL 患者预后的预测价值优于 IPI。

Bihston 等<sup>[14]</sup> 对 121 例 ePET/CT 评价为完全缓解的 DLBCL 患者的研究显示, NCCN-IPI 评价为高危组患者的 5 年 PFS 率及 OS 率均为 38.5%, 而其他组患者 5 年 PFS 率及 OS 率介于 75.9%~94.1% 之间, 高危组患者预后明显较其他组患者差。Kanemasa 等<sup>[15]</sup> 通过 NCCN-IPI 及组织学类型对 ePET/CT 评价为阴性的患者进行预后分层, 发现 NCCN-IPI 评价为高危、组织学类型为非生发中心亚型的患者预后不良。另一项研究<sup>[16]</sup> 也证实了 NCCN-IPI 对于 ePET/CT 评价为完全缓解的 DLBCL 患者仍具有预后价值。

本研究回顾性分析了 60 例 DLBCL 患者的临床资料, 所有患者均完成 6~8 周期的 R-CHOP 方案化疗, 且经 ePET/CT 评价为阴性。NCCN-IPI 评

价为低危 21 例、低中危 25 例、中高危 11 例、高危 3 例, 组间 PFS 及 OS 比较显示, 低危组与其他组间 PFS 差异有统计学意义, 高危组与其他组间 OS 差异有统计学意义, 余各组间 PFS 及 OS 差异无统计学意义。未比较出低中危与中高危、中高危与高危组间 PFS 以及低危与低中危、低危与中高危、低中危与中高危组间的 OS 差异, 考虑可能与样本量较少有关, 且本研究中 NCCN-IPI 评价为高危患者的数量较少, 也可能影响到最终结果。但本研究结果仍表明在 ePET/CT 评价为阴性的 DLBCL 患者中, 应用 NCCN-IPI 可以进行进一步的预后分层, 因此对于预后较差的高危患者可以采取多种治疗方法相结合, 尽可能改善患者预后。

**利益冲突** 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

**作者贡献声明** 赵曼负责论文数据获取、论文撰写及修改; 吴翼伟负责论文审阅。

## 参 考 文 献

- [1] Tilly H, Vitolo U, Walewski J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(S7): vii78-vii82. DOI: 10.1093/annonc/mds273.
- [2] Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C, et al. Diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013, 87(2): 146-171. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2012.12.009.
- [3] Mylam KJ, El-Galaly TC, Hutchings M, et al. Prognostic impact of clinician-based interpretation of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography reports obtained in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(7): 1563-1569. DOI: 10.3109/10428194.2013.850165.
- [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): 3059-3067. DOI:



- 10.1200/JCO.2013.54.8800.
- [5] Adams HJA, Nievelstein RAJ, Kwee TC. Prognostic value of complete remission status at end-of-treatment FDG-PET in R-CHOP-treated diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Haematol*, 2015, 170(2): 185–191. DOI: 10.1111/bjh.13420.
- [6] 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.
- [7] 应志涛, 王雪鹃, 宋玉琴, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者规范治疗后行<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 检查的预后意义[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(10): 810–813. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.10.005.
- Ying ZT, Wang XJ, Song YQ, et al. Prognostic value of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT after first-line treatment in patients with diffuse large B cell lymphoma[J]. *Chin J Hematol*, 2012, 33(10): 810–813. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.10.005.
- [8] 丁重阳, 李天女, 孙晋, 等. 化疗中期及终末期<sup>18</sup>F-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 <sup>18</sup>F-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.
- [9] Pregno P, Chiappella A, Bellò M, et al. Interim <sup>18</sup>F-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.
- [10] The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(14): 987–994. DOI: 10.1056/NEJM199309303291402.
- [11] Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised international prognostic index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP[J]. *Blood*, 2007, 109(5): 1857–1861. DOI: 10.1182/blood-2006-08-038257.
- [12] Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced international prognostic index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era[J]. *Blood*, 2014, 123(6): 837–842. DOI: 10.1182/blood-2013-09-524108.
- [13] 宋腾, 王华庆, 张会来, 等. 改良国际预后指数(NCCN-IPI)对 R-CHOP 方案治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤的预后评估(附 168 例临床分析)[J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(21): 1050–1055. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2015.21.977.
- Song T, Wang HQ, Zhang HL, et al. Prognostic significance of an enhanced international prognostic index(NCCN-IPI)for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: a case report of 168 patients[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2015, 42(21): 1050–1055. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2015.21.977.
- [14] Bishton MJ, Hughes S, Richardson F, et al. Delineating outcomes of patients with diffuse large b cell lymphoma using the national comprehensive cancer network-international prognostic index and positron emission tomography-defined remission status; a population-based analysis[J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(2): 246–254. DOI: 10.1111/bjh.13831.
- [15] Kanemasa Y, Shimoyama T, Sasaki Y, et al. Analysis of prognostic value of complete response by PET-CT and further stratification by clinical and biological markers in DLBCL patients[J]. *Med Oncol*, 2017, 34(2): 29. DOI: 10.1007/s12032-017-0885-6.
- [16] Adams HJA, de Klerk JMH, Fijnheer R, et al. Residual anatomical disease in diffuse large B-cell lymphoma patients with FDG-PET-based complete response after first-line R-CHOP therapy: does it have any prognostic value?[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2015, 39(5): 810–815. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000270.

(收稿日期: 2018-07-20)



欢迎投稿、欢迎订阅