

¹⁸F-FDG PET/CT 显像动态评估自然杀伤/T 细胞淋巴瘤(鼻型)治疗预后

王 瑾^{1,2}, 郭 睿^{1,2}, 李 彪^{1,2}, 张晓哲^{1,2}

(1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科, 上海 200025;

2. 分子影像精准诊疗省部共建协同创新中心瑞金中心, 上海 200025)

[摘要] 目的: 观察 ¹⁸ 氟-氟代脱氧葡萄糖-正电子发射计算机断层显像 (¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission computed tomography, ¹⁸F-FDG PET/CT) 在评估鼻型结外自然杀伤/T 细胞淋巴瘤(extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, ENKTL) 治疗预后的价值。方法: 回顾性分析 2014 年 10 月至 2021 年 6 月间在本院就诊并经病理证实的 41 例新诊断 ENKTL 患者。所有患者均接受氨甲蝶呤、依托泊苷、地塞米松和培门冬酶(methotrexate, etoposide, dexamethasone and pegaspargase, MESA) 方案治疗, 记录 ENKTL 患者治疗前、治疗中期、治疗结束后的 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像结果, 收集指标包括 Deauville 评分(Deauville score, DS)、最大标准化摄取值(maximal standardized uptake values, SUVmax) 和 SUVmax 变化 (Δ SUVmax)。采用单因素和多因素分析以评估这些指标对患者总生存期(overall survival, OS) 和无进展生存期(progression-free survival, PFS) 的预测价值。结果: 本研究中位随访期为 45 个月(3~64 个月), 患者 2 年的总生存率和无进展生存率分别为 83.0%±6.0% 和 76.0%±7.0%, 5 年的指标分别为 61.0%±12.0% 和 53.0%±10.0%。单因素分析显示, 治疗前 Ann Arbor 分期($P=0.002$), 治疗中期 DS($P=0.021$)、SUVmax ($P<0.001$)、 Δ SUVmax($P=0.007$), 和治疗结束后 DS($P=0.001$)、SUVmax ($P=0.017$) 和 Δ SUVmax($P=0.037$) 是治疗后总生存率的预后因素。治疗前 Ann Arbor 分期($P=0.006$)、治疗中期 DS($P=0.011$)、SUVmax($P=0.015$)、 Δ SUVmax($P=0.011$) 和治疗结束后 DS($P=0.018$) 是治疗后 PFS 的预后因素。多变量分析显示, 治疗结束时的 DS 是无进展生存率的唯一独立预测因子($P=0.019$), 低 DS 与高 DS 的 2 年无进展生存率分别为 90.3%±5.3% 和 50.0%±25.0% ($P=0.018$)。结论: ENKTL 患者治疗结束时, ¹⁸F-FDG PET/CT 显像的 DS 是唯一独立预后因素, 高 DS 提示 2 年无进展生存率低。

关键词: 结外自然杀伤细胞/T 细胞淋巴瘤; 预后; ¹⁸F-FDGPET/CT

中图分类号: R541.7 文献标志码: A 文章编号: 1671-2870(2022)06-0702-08

DOI:10.16150/j.1671-2870.2022.06.07

Prognostic evaluation of extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTL) with ¹⁸F-FDG PET/CT
WANG Jin^{1,2}, GUO Rui^{1,2}, LI Biao^{1,2}, ZHANG Xiaozhe^{1,2}. 1. Department of Nuclear Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2. Collaborative Innovation Center for Molecular Imaging of Precision Medicine, Ruijin Center, Shanghai 200025, China

[Abstract] Objective: To evaluate the prognostic significance of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission computed tomography (¹⁸F-FDG PET/CT) detection in extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTL). **Methods:** Forty-one pathologically confirmed ENKTL patients (from October, 2014 to June, 2021) received methotrexate, etoposide, dexamethasone and pegaspargase (MESA) regimen and pre-, mid-, and end-treatment ¹⁸F-FDG PET/CT scans were retrospectively analyzed. Deauville score (DS), maximal standardized uptake values (SUVmax) and the change of SUVmax (Δ SUVmax) were recorded for response assessment. Univariate and multivariate analysis were performed to assess the effects on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). **Results:** The median follow-up period was 45 months (range, 3–64 months). The rates of 2-year OS and PFS were 83.0%±6.0% and 76.0%±7.0%, respectively. The rates of 5-year OS and PFS were 61.0%±12.0% and 53.0%±10.0%, respectively. Univariate analysis revealed that pre-treatment Ann Arbor stage ($P=0.002$), mid-treatment DS ($P=0.021$), mid-SUVmax ($P<0.001$), mid- Δ SUVmax ($P=0.007$), end-treatment DS ($P=0.001$), end-SUVmax ($P=0.017$) and end- Δ SUVmax ($P=0.037$) were prognostic factors for OS. Pre-treatment

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82171975);上海市临床重点专科建设项目(shslczdzk03403)

通信作者: 张晓哲 E-mail: zxz40909@rjh.com.cn

Ann Arbor stage ($P=0.006$), mid-treatment DS ($P=0.011$), SUVmax ($P=0.015$), SUVmax ($P=0.011$) and end-treatment DS ($P=0.018$) were of prognostic significance for PFS. Multivariate analysis showed that DS at the end of treatment was the only significant independent predictor of PFS ($P=0.019$). The rates of 2-year PFS of low DS and high DS were $90.3\% \pm 5.3\%$ and $50.0\% \pm 25.0\%$, respectively ($P=0.018$). **Conclusions:** For ENKTL, DS by ^{18}F -fluoro at the end of treatment is the only significant independent predictor of PFS.

Key words: Extranodal natural killer/T-cell lymphoma; Prognosis; ^{18}F -FDG PET/CT

鼻型结外自然杀伤/T 细胞淋巴瘤 (extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, ENKTL) 是一种全球相对少见且具有独特生物学性质的非霍奇金淋巴瘤,但在亚洲并不罕见^[1-3]。ENKTL 多发于鼻腔,少数发生在鼻外。作为一种结外型淋巴瘤,具有高度侵袭性,且目前尚无最佳治疗方案。因此,早期准确判断 ENKTL 患者治疗后的预后对随后的治疗策略选择非常重要。就此,学界提出了 NK/T 细胞淋巴瘤预后指数 (prognostic index for NK/T-cell lymphoma, PINK) 和 PINK Epstein-Barr (EB) 病毒 (PINK-E) 评分系统的预后指数 (危险因素包括年龄大于 60 岁、III/IV 期疾病、远处淋巴结受累、出现时的非鼻肿瘤和可量化的循环 EB 病毒 DNA), 对 ENKTL 的预后判断具有一定价值。然而,基于上述参数的预后模型存在缺陷,如缺乏淋巴瘤评估常用的 ^{18}F -FDG 糖代谢信息、没有考虑淋巴瘤对治疗过程的反应等。

^{18}F -氟代脱氧葡萄糖-正电子发射计算机断层显像 (^{18}F -fluoro deoxy glucose-positron emission computed tomography, ^{18}F -FDG PET/CT) 在 ENKTL 患者诊断和分期中的价值在过去几年中已被证实,其在 ENKTL 的预后判断中也发挥着重要作用^[4-6]。但由于多数关于 ENKTL 的研究由于样本量小、回顾性设计和治疗方案不一致等因素影响^[7], ^{18}F -FDG PET/CT 在 ENKTL 患者预后判断中的价值尚缺乏定论。如有研究^[8-9]报道,基于治疗前 ^{18}F -FDG PET/CT 显像的最大标准化摄取值 (maximum standard uptake value, SUVmax) 不能反映 ENKTL 的侵袭性,且不能反映预后,而有研究^[10-11]发现,高 SUVmax 与不良预后密切相关。Chang 等^[12]发现,其他显像参数,如基线全身病灶糖酵解总量 (whole-body total lesion glycolysis, TLG) 高,提示 ENKTL 患者预后差。然而,上述这些研究中的治疗方案并不统一,可能影响预后判断的准确性。虽然前瞻性及动态的研究方法也已用于评估 ^{18}F -FDG PET/CT 在 ENKTL 中的预后价值^[8],但存在病例数不足等问题。甲氨蝶呤、依托泊苷、地塞米松和培门冬酶的 (methotrexate,

etoposide, dexamethasone and pegaspargase, MESA) 方案源自于 SMILE (dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase and etoposide) (地塞米松、甲氨蝶呤、异环磷酰胺、L-天冬酰胺酶和依托泊苷) 方案,在既往研究中已被证实安全有效^[13],而目前缺乏基于 MESA 方案的较大样本疗效评估研究。本研究基于 MESA 治疗方案,研究 ^{18}F -FDG PET/CT 相关指标在较大样本 ENKTL 患者预后评估中的价值,为相关诊治提供参考。

资料与方法

一、资料

回顾性分析 2014 年 10 月至 2021 年 6 月,41 例活检病理证实为 ENKTL 的患者,其中男性 29 例,女性 12 例,中位年龄为 45.0 岁 (14.0~77.0 岁)。全部患者接受了治疗前 ^{18}F -FDG PET/CT 显像,部分患者接受了治疗中期 (30 例) 和治疗结束后 (35 例) ^{18}F -FDG PET/CT 显像。疾病分期是基于 ^{18}F -FDG PET/CT 显像根据 Ann Arbor 分期标准^[14],并通过临床随访或活检证实。ENKTL 预后指数的计算方法见参考文献^[15]。对于 I 期和 II 期患者,给予 MESA 加放疗方案,即先行 2 个周期的 MESA 方案化疗,21 d 后对受累病灶进行局部放疗,放疗方案为每次 50 Gy,每周 5 次,共 25 次;放疗结束后 28 d 开始剩余 2 个周期的 MESA 方案化疗。对于 III 期和 IV 期患者,给予 6 个周期的 MESA 方案化疗。

二、方法

观察 ^{18}F -FDG PET/CT 显像相关参数,包括 SUVmax、多维尔评分 (Deauville score, DS)、SUVmax 及 SUVmax 变化 (ΔSUVmax) 等参数与总生存期 (overall survival, OS) 和无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 的关系。

1. ^{18}F -FDG PET/CT 显像方法及时间: 显像在 Discovery VCT 系统 (GE Healthcare) 上进行,显像剂 ^{18}F -FDG 的放射化学纯度大于 95%。患者检查前禁食至少 6 h,血糖控制在 11.1 mmol/L 以下。每公

斤体重静脉注射 4.4~5.6 MBq 的 ^{18}F -FDG, 约 1 h 后行全身显像, 显像范围包括颅顶到股骨上 1/3, 一般 6~7 个床位。CT 扫描参数为电压 140 kV, 电流 120~180 mAs, 机架转速 0.5 s。

在治疗开始前对患者进行基线显像, 在行 MESA 方案化疗的 2 个 (I~II 期) 或 3 个 (III~IV 期) 周期后的第 3 周行中期显像, 在治疗完成后 6 周行治疗结束后显像。

在 Advantage 工作站 (GE Healthcare) 上获得集成的 PET 和 CT 图像并进行图像处理分析。所有图像均由 2 位经验丰富的核医学医师进行分析, 任何意见分歧均以协商一致方式解决。

2. DS: 对于治疗中期和治疗结束后显像结果评估, 根据 DS 使用以下 5 分法标准^[6], 1 分为无摄取; 2 分为摄取小于等于纵隔; 3 分为摄取大于纵隔但小于等于肝脏; 4 分为摄取略高于肝脏; 5 分为摄取明显高于肝脏 (2 倍以上) 或出现新病灶。1~3 分定义为阴性, 4~5 分定义为阳性。

3. $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$: 沿病变边缘绘制感兴趣区以测量 SUV_{max} , 对于有多个病变的患者, 测量摄取最高病变部位的 SUV_{max} 。对于治疗中期和治疗结束后扫描, 计算相应位置病灶与治疗前的 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ 。如治疗后病变消失, 则在治疗前 PET 显像原病变相同的区域绘制感兴趣区。 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ 计算公式为, $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} = (\text{治疗前 } \text{SUV}_{\text{max}} - \text{中期或治疗后 } \text{SUV}_{\text{max}}) / \text{治疗前 } \text{SUV}_{\text{max}}$ 。

4. Ann Arbor 分期和 ENKTL 预后指数 (prognostic index of natural killer cell lymphoma, PINK): Ann Arbor 分期分为 4 期, I 期为, 侵及一个淋巴结区, 或侵及一个单一的淋巴结外器官或部位; II 期为, 在横膈的一侧, 侵及二个或更多的淋巴结区或外加局限侵犯一个结外器官或部位; III 期为, 受侵犯的淋巴结区在横膈的两侧或外加局限侵犯一个结外器官或部位或脾或二者均有; IV 期为, 弥漫性或播散性侵犯一个或更多的结外器官, 同时伴有或不伴有淋巴结侵犯。PINK 包括 4 个提示预后差的指标, 即年龄大于 60 岁、Ann Arbor 分期为 III~IV 期、远端淋巴结受累、非鼻型。

三、统计学分析

采用生存分析方法评估各显像参数与 2 年总生存率和 2 年无进展生存率的相关性。OS 定义为从诊断到死亡或最后一次随访的时间; PFS 定义为从疾病诊断到复发、进展、死亡或最后一次随访的时间。 SUV_{max} 以平均值 \pm 标准差的方式表示。先

用 Kaplan-Meier 法对选用的临床相关变量进行单因素分析。根据受试者操作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线确定的界值划分不同组之间总生存率或无进展生存率的差异。使用 Cox 比例风险模型进行多因素分析, $P < 0.05$ 时认为差异有统计学意义。采用 SPSS 软件 (23.0 版) 和 GraphPad Prism 软件 (8.0) 进行统计分析。

结 果

一、临床资料

患者的临床特征见表 1。41 例患者中有 34 例 (82.9%) 原发肿瘤部位为鼻腔, 其余为咽部 (5 例)、肺 (1 例) 和结肠 (1 例)。Ann Arbor 分期显示, 41 例患者有 36 例是早期 (I~II 期), 5 例是晚期 (III~IV 期); ENKTL 预后指数显示, 36 例是中低危, 5 例是高危。

表 1 患者临床特征 (N=41)

指标	病例数 (n)	百分比 (%)
性别		
男	29	70.7
女	12	29.3
年龄 (岁)		
≤60	32	70.0
>60	9	30.0
Ann Arbor 分期		
I	24	58.5
II	12	29.3
III	0	0
IV	5	12.2
肿瘤原发部位		
鼻腔	34	82.9
其他部位	7	17.1
累及淋巴结		
是	13	31.7
否	28	68.3
骨髓浸润		
是	3	7.3
否	38	92.7
ENKTL 预后指数 (PINK)		
低危 (0 分)	26	63.4
中危 (1 分)	10	24.4
高危 (2~4 分)	5	12.2

二、随访

41 例患者的中位随访时间为 45 个月 (3~64 个月), 其中 26 例患者在最后一次随访时仍处于缓解状态, 另 15 例患者出现疾病进展、复发或死亡。2 年总生存率和无进展生存率分别为 83.0% \pm 6.0% 和 76.0% \pm 7.0%, 5 年总生存率和无进展生存率分别为 61.0% \pm 12.0% 和 53.0% \pm 10.0%。

三、生存分析

1. 治疗前:每例患者治疗前显像中测得的 ¹⁸F-FDG 摄取最高病灶 SUV_{max} 范围为 4.6~22.8(均值为 11.9±5.3)。因通过 ROC 曲线分析未找到最佳 SUV_{max} 界值来区分不同预后组,因此采用中位数(SUV_{max} 为 11.1)进行生存分析。在低 SUV_{max} 组(SUV_{max} ≤ 11.1)患者中,平均 SUV_{max} 为 7.7±2.2(4.6~10.6),而在高 SUV_{max} 组(SUV_{max} > 11.1)患者中,平均 SUV_{max} 为 15.8±4.1(11.1~22.8)。ENKTL 患者根据 SUV_{max} 和基于 ¹⁸F-FDG PET/CT 的 Ann Arbor 分期获得的 OS 和 PFS 信息如图 1。Ann Arbor 分期与 OS 及 PFS 均有关,而 SUV_{max} 与 OS 及 PFS 均无关。

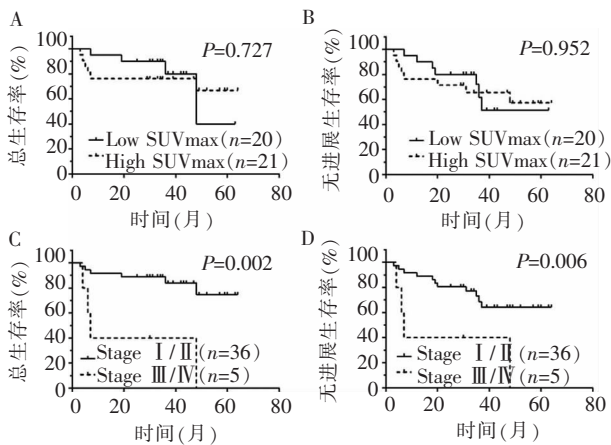


图 1 ENKTL 治疗前 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像参数与总生存率及无进展生存率的关系

2. 治疗中期:41 例患者中,30 例进行了治疗中期显像,35 例进行了治疗结束后显像。其显像的 DS 见表 2。在这些患者中,1 例治疗中期 DS 为 4 分,而在治疗结束时 DS 为 1 分。治疗中期 DS 为 1~3 分的患者无一例在治疗结束时 DS 变为 4~5 分。治疗中期和治疗结束后显像的病灶 SUV_{max}(±SD)分别为 2.2±1.5 和 1.9±1.8。治疗前和治疗中期显像之间的 ΔSUV_{max} 为 51.4%±43.9%,治疗前和治疗结束后显像之间的 ΔSUV_{max} 为 62.8%±22.4%。

治疗中期显像结果提示,OS 和 PFS 基于 ROC 曲线的最佳 SUV_{max} 界值分别为 6.1 和 3.25 (图

2A、2B)。因无法得出最佳 ΔSUV_{max} 界值,采用了中位数 41.65%(见表 3)。在单因素分析中,治疗中期 DS ($P=0.021$)、中期 SUV_{max} ($P<0.001$) 和中期 ΔSUV_{max} ($P=0.007$) 是总生存率的预后影响因素,DS 评分低(1~3 分),SUV_{max} 值低(<6.1)、ΔSUV_{max} 值高(>41.65%)提示总生存率高,预后佳。而治疗中期 DS ($P=0.011$)、中期 SUV_{max} ($P=0.015$) 和中期 ΔSUV_{max} ($P=0.011$) 是无进展生存率的预后影响因素,DS 评分低(1~3 分),SUV_{max} 值低(<3.25)、ΔSUV_{max} 值高(>41.65%)提示无进展生存率高,预后佳(见图 3)。

表 2 治疗中期及治疗结束后显像的 DS[n(%)]

DS(分)	中期显像(n=30)	治疗结束后显像(n=35)
1	18(60.0)	22(62.9)
2	3(10.0)	4(11.4)
3	5(16.7)	4(11.4)
4	2(6.7)	1(2.9)
5	2(6.7)	4(11.4)

DS:Deauville 评分。

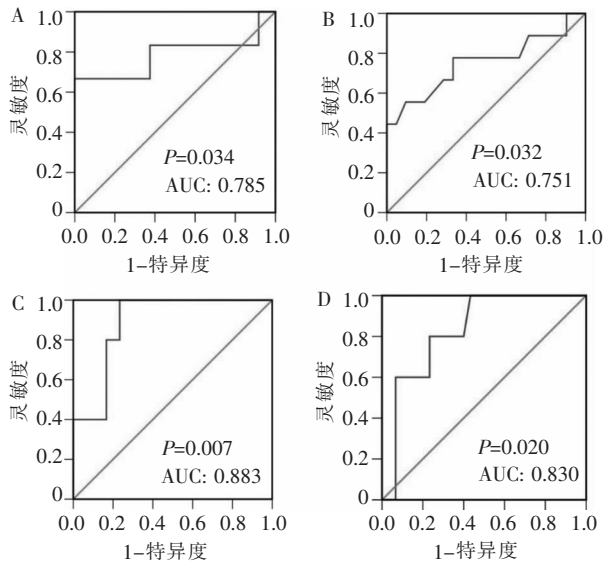
3. 治疗结束后:治疗结束后显像结果的 ROC 曲线(见图 2C、2D)提示,预测 OS 的最佳 SUV_{max} 和 ΔSUV_{max} 临界值分别为 3.45 和 68.50%。因无法得出预测 PFS 的最佳临界值,为保持一致,PFS 分析中仍采用 3.45 和 68.50%作为界值(见表 3)。在单因素分析中,治疗结束后 DS、结束后 SUV_{max} 和结束后 ΔSUV_{max} 是总生存率的预后影响因素(P 值分别为 0.001、0.017、0.037),DS 评分低(1~3 分),SUV_{max} 值低(<3.45)、ΔSUV_{max} 值高(>68.5%)提示总生存率高,预后佳。只有治疗结束后 DS ($P=0.018$) 是无进展生存率的预后影响因素,DS 评分低(1~3 分)提示无进展生存率高,预后佳(见图 4)。¹⁸F-FDG PET/CT 显像各种参数对应的患者的 2 年总生存率和无进展生存率见表 4。

4. 多因素分析:选择单因素分析中具有统计学意义的参数进行多因素分析。结果发现,治疗结束后 DS 是影响无进展生存率的唯一独立预测因子($P=0.019$)。治疗结束后低 DS 与高 DS 的 2 年无进展生存率分别为 90.3%±5.3%和 50.0%±25.0% ($P=$

表 3 ROC 曲线分析治疗中期和治疗结束后 ¹⁸F-FDG PET 显像参数

参数	OS 的 ROC 曲线			PFS 的 ROC 曲线		
	AUC(95% CI)	P 值	界值	AUC(95% CI)	P 值	界值
中期 SUV _{max}	0.785(0.506~1.000)	0.034	6.1	0.751(0.530~0.972)	0.030	3.25
中期 ΔSUV _{max}	0.694(0.376~1.000)	0.147	41.65%	0.683(0.433~0.932)	0.254	41.65%
治疗结束后 SUV _{max}	0.887(0.766~1.000)	0.023	3.45	0.655(0.415~0.895)	0.511	3.45
治疗结束后 ΔSUV _{max}	0.830(0.671~0.989)	0.066	68.50%	0.681(0.463~0.898)	0.188	68.50%

*: P 值基于 Kaplan-Meier 单因素分析。ROC 曲线:受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve);95% CI:95% 置信区间(95% confidence interval);AUC:曲线下面积(area under curve);OS:总生存期;PFS:无进展生存期;SUV_{max}:最大标准摄取值。



A: 治疗中期显像中与 OS 相关的 SUV_{max} 临界值为 6.1; B: 治疗中期显像中 PFS 相关的 SUV_{max} 临界值为 3.25; C: 治疗结束后显像中与 OS 相关的 SUV_{max} 临界值为 3.45; D: 治疗结束后显像中与 OS 相关 Δ SUV_{max} 临界值为 68.50%。

图 2 基于 ROC 曲线的单因素分析参数临界值

0.018)。¹⁸F-FDG PET/CT 显像参数中未发现与 OS 相关的独立预测因子。

表 4 ¹⁸F-FDG PET 显像参数与 2 年总生存率及 2 年无进展生存率 (%)

参数	2 年总生存率 (%)	2 年无进展生存率 (%)
Ann Arbor 分期		
I ~ II 期	88.9±5.2	64.0±9.1
III ~ IV 期	40.0±21.9	40.0±21.9
中期 DS		
1~3	88.0±6.5	76.0±8.5
4~5	40.0±21.9	40.0±21.9
中期 SUV _{max}		
<6.1 (OS), <3.25 (PFS)	92.3±5.2	86.7±8.8
≥6.1 (OS), ≥3.25 (PFS)	0	53.3±12.9
中期 Δ SUV _{max}		
≥41.65%	91.3±5.9	82.6±7.9
<41.65%	42.9±18.7	28.6±17.1
治疗结束后 DS		
1~3	96.8±3.2	90.3±5.3
4~5	50.0±25.0	50.0±25.0
治疗结束后 SUV _{max}		
<3.45	100	91.3±5.9
≥3.45	75.0±12.5	75.0±12.5
治疗结束后 Δ SUV _{max}		
≥68.50%	100	94.1±5.7
<68.50%	83.3±8.8	77.8±9.8

OS: 总生存期; PFS: 无进展生存期; DS: Deauville 评分; SUV_{max}: 最大标准化摄取值; Δ SUV_{max}: 最大标准化摄取值差值。

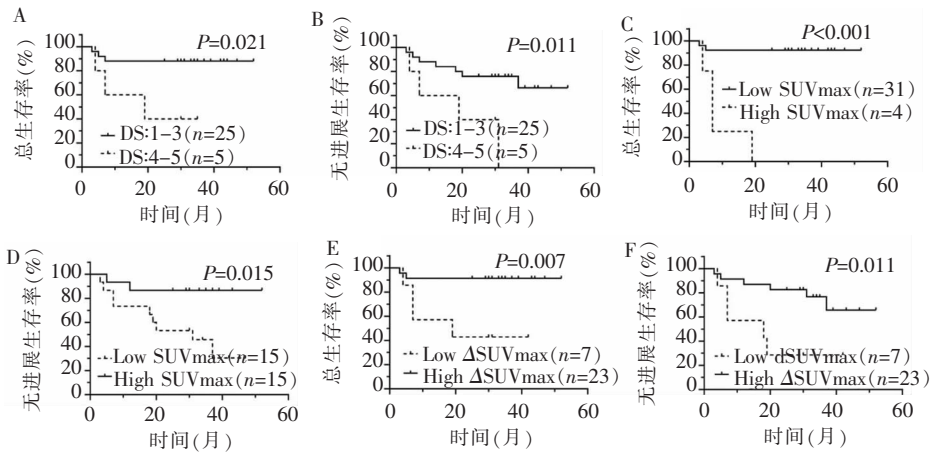


图 3 ENKTL 治疗中期 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像参数与总生存率及无进展生存率的关系

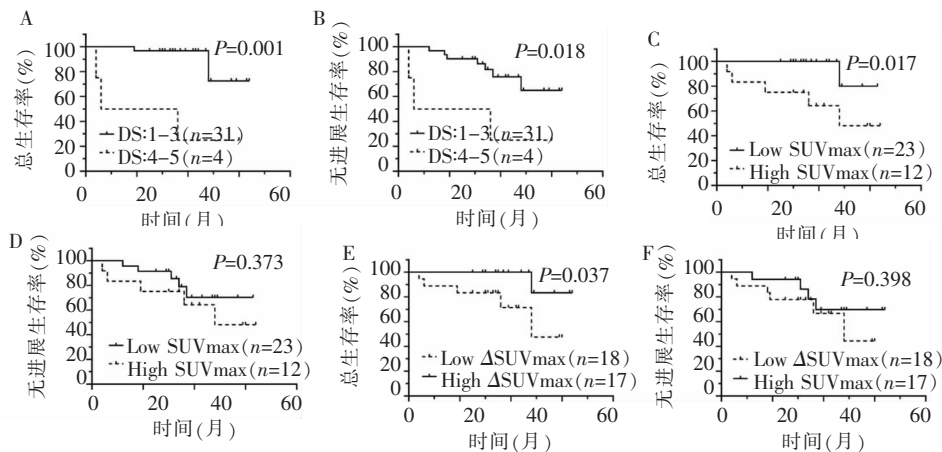


图 4 ENKTL 治疗结束后 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像参数与总生存率及无进展生存率的关系

表 5 ¹⁸F-FDG PET 显像各相关参数对与 2 年 OS 及 2 年 PFS 的预测价值 (%)

参数	预测 2 年 PFS 的效能			预测 2 年 OS 的效能		
	灵敏度 (%)	特异度 (%)	准确率 (%)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	准确率 (%)
Ann Arbor 分期	80.0	69.4	70.7	80.0	86.1	75.6
中期 DS	80.0	72	73.3	60.0	88.0	83.3
中期 SUV _{max}	80.0	68.4	73.3	66.7	100	93.3
中期 ΔSUV _{max}	45.5	89.5	73.3	66.7	87.5	83.3
治疗结束后 DS	30.0	96.0	77.1	50.0	96.6	88.6
治疗结束后 SUV _{max}	50.0	72.0	65.7	83.3	75.9	77.1
治疗结束后 ΔSUV _{max}	60.0	52.0	54.3	83.3	44.8	51.4

讨 论

¹⁸F-FDG PET/CT 显像是目前包括 ENKTL 在内的亲 FDG 淋巴瘤显像分期最灵敏的方法,已取得共识并被纳入了淋巴瘤诊治指南^[17]。ENKTL 预后指数和 ¹⁸F-FDG PET/CT 判断的预后可以有重叠,但并不是完全一样的。既往研究也已显示了 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像对 ENKTL 的预后价值^[18],但由于这些研究纳入的病例数有限、病例种类不单一、治疗方案不统一等问题,不足以确定 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像对 ENKTL 的预后价值。本研究纳入了较多 ENKTL 病例,且所有病例均采用了基于 MESA 方案的化疗或化疗+放疗,该方案以天冬酰胺酶为主,源自经典 SMILE 方案,旨在保持疗效的同时将毒性降至最低^[19-20]。

一、¹⁸F-FDG PET/CT 显像动态参数与 ENKTL 患者预后的关系

本研究证实 ENKTL 具有 FDG 高摄取的性质,与既往研究结果一致,反映了其高侵袭性^[21]。基于治疗前 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像参数确定的 Ann Arbor 分期,可预测 ENKTL 患者的 OS 和 PFS。因此,在 ENKTL 的诊断明确后,进一步确定分期非常重要。别于传统的基于解剖影像的分期,¹⁸F-FDG PET/CT 可更准确地探测到 ENKTL 患者更多的淋巴结病变及结外病变,这一点已得到证实^[4]。而 Khong 等^[8]对 24 例接受单一 SMILE 方案治疗的 ENKTL 患者进行的一项前瞻性研究发现,治疗前显像的 SUV_{max} 对患者预后并无预测价值,与本研究结果一致,但 Khong 等研究的病例数较少。然而,也有不少研究的结果相反^[22-23],认为治疗前显像的 SUV_{max} 对 ENKTL 患者具有预后预测价值,高 SUV_{max} 预示着预后不良。但这些研究纳入患者间的治疗方案并不统一,这可能会影响疗效和预测价值。本研究具有更大的样本量和统一的治疗计划,这可能解释这些差异。

本研究发现,中期 DS 和治疗结束后 DS 可预测 ENKTL 患者的 OS 和 PFS,这与 Khong 等^[8]的研究结果一致。而 Jiang 等^[24]发现,中期 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像参数与 ENKTL 患者预后无关,与本研究结果相反。分析其原因可能是,由于淋巴瘤患者在放疗后 2~3 个月可检测到炎症等与治疗相关的变化^[25],而在 Jiang 等的研究中,放疗是在中期显像之前进行的,而放疗可能会影响显像结果并增加假阳性率。本研究结果提示,中期 SUV_{max} 和 ΔSUV_{max} 可预测 ENKTL 患者的 OS 和 PFS,但治疗结束后 SUV_{max} 和 ΔSUV_{max} 却不能预测其 OS 和 PFS。然而,Jiang 的研究结果正相反,认为中期 SUV_{max} 和 ΔSUV_{max} 不能预测 PFS 和 OS,而治疗结束后则可判定预后。造成这些差异的部分原因可能为,Jiang 的研究中治疗中期及结束后 PET/CT 的阳性率高于本研究;且其采用的 LVP(L-天冬酰胺酶,长春新碱和强的松)方案有别于本研究的 MESA 方案;此外,关于预测 ENKTL 患者预后临界值的定义不统一也是许多研究中需要解决的问题,且某些界值无法通过 ROC 曲线计算,DS 比 SUV_{max} 使用更方便。

二、本研究的不足及展望

目前,对于 ENKTL 尚无基于大样本的前瞻性随机临床试验结果的标准治疗方案,基于《中国淋巴瘤诊治专家共识(2016 年版)》^[26],我院采用以培门冬酶为主导的方案,即 I 期和 II 期患者,给予 MESA 加放疗方案;III 期和 IV 期患者,只给予 6 个周期的 MESA 方案化疗。本研究的中期 PET 评估是选在化疗 2 个疗程后,放疗尚未开始前进行的,末次 PET 评估在结束治疗 6 周后,尽量避免放疗对 PET 图像的影响。尽管如此,放疗是对总体疗效有影响,作为回顾性研究,这是本文的一个不足之处。部分临床特征,如年龄、分期、肿瘤原发部位、骨髓浸润与否、PINK 评分等会影响预后,在既往研究中已有大量报道,并得到了证实。本研究是基于 PET/CT 影像数据进行分析的一个新的预后体系,受病

例数所限,未能加入上述临床指标进行多因素分析,也是本研究的一个不足。对于 ENKTL 患者,治疗前显像的 SUV_{max} 与其预后无关;而 Ann Arbor 分期、治疗中和治疗结束后的 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像参数与其预后相关。多因素分析提示,治疗结束后的 DS 是 PFS 的唯一重要独立预测因子。

[参考文献]

- [1] Tse E, Kwong Y L. NK/T-cell lymphomas [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*,2019,32(3):253-261.
- [2] Wang H, Fu B B, Gale R P, et al. NK-/T-cell lymphomas [J]. *Leukemia*,2021,35(9):2460-2468.
- [3] 李小秋,李甘地,高子芬,等.中国淋巴瘤亚型分布:国内多中心性病例 10002 例分析[J]. *诊断学理论与实践*,2012,11(2):111-115.
Li X Q, Li G D, Gao Z F, et al. Distribution pattern of lymphoma subtypes in China: A nationwide multicenter study of 10002 cases[J]. *J Diagn Concepts Pract*,2012;11: 111-115.
- [4] Moon S H, Cho S K, Kim W S, et al. The role of ¹⁸F-FDG PET/CT for initial staging of nasal type natural killer/T-cell lymphoma: a comparison with conventional staging methods[J]. *J Nucl Med*,2013,54(7):1039-1044.
- [5] 冯国伟,张晓娟,郭睿,等.治疗前 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像对结外 NK/T 细胞淋巴瘤的预后判断价值[J]. *诊断学理论与实践*,2021,20(6):533-539.
Feng G W, Zhang X J, Guo R, et al. The prognostic value of pretreatment ¹⁸F-FDG PET/CT in extranodal natural killer/T-cell lymphoma[J]. *J Diagn Concepts Pract*,2021, 20(6):533-539.
- [6] 汤泊,周锦,郭喆,等.治疗前 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像代谢参数判断早期结外自然杀伤/T 细胞淋巴瘤的预后价值[J]. *中华核医学与分子影像杂志*,2019,39(12):732-738.
Tang B, Zhou J, Guo Z, et al. Prognostic value of pretreatment ¹⁸F-FDG PET/CT imaging metabolic parameters in patients with early-stage extranodal natural killer/T cell lymphoma [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*,2019, 39(12):732-738.
- [7] Zhou X, Lu K, Geng L, et al. Utility of PET/CT in the diagnosis and staging of extranodal natural killer/T-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*,2014,93(28):e258.
- [8] Khong P L, Huang B, Lee E Y, et al. Midtreatment ¹⁸F-FDG PET/CT Scan for Early Response Assessment of SMILE Therapy in Natural Killer/T-Cell Lymphoma: A Prospective Study from a Single Center[J]. *J Nucl Med*, 2014,55(6):911-916.
- [9] Guo R, Xu P, Xu H, et al. The predictive value of pretreatment ¹⁸F-FDG PET/CT on treatment outcome in early-stage extranodal natural killer/T-cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*,2020,61(11):2659-2664.
- [10] Suh C, Kang Y K, Roh J L, et al. Prognostic value of tumor ¹⁸F-FDG uptake in patients with untreated extranodal natural killer/T-cell lymphomas of the head and neck[J]. *J Nucl Med*,2008,49(11):1783-1789.
- [11] Bai B, Huang H Q, Cai Q C, et al. Predictive value of pretreatment positron emission tomography/computed tomography in patients with newly diagnosed extranodal natural killer/T-cell lymphoma[J]. *Med Oncol*,2013,30(1): 339.
- [12] Chang Y, Fu X, Sun Z, et al. Utility of baseline, interim and end-of-treatment ¹⁸F-FDG PET/CT in extranodal natural killer/T-cell lymphoma patients treated with L-asparaginase/pegaspargase[J]. *Sci Rep*,2017,7:41057.
- [13] Xu P P, Xiong J, Cheng S, et al. A Phase II Study of Methotrexate, Etoposide, Dexamethasone and Pegaspargase Sandwiched with Radiotherapy in the Treatment of Newly Diagnosed, Stage IE to IIE Extranodal Natural-Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal-Type [J]. *EBioMedicine*, 2017,25:41-49.
- [14] Carbone P P, Kaplan H S, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification[J]. *Cancer Res*,1971,31(11):1860-1861.
- [15] Kim S J, Yoon D H, Jaccard A, et al. A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline-based treatment: a multicentre, retrospective analysis[J]. *Lancet Oncol*,2016,17(3):389-400.
- [16] 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.
- [17] 中华医学会核医学分会.淋巴瘤 ¹⁸F-FDG PET/CT 及 PET/MR 显像临床应用指南(2021 版) [J]. *中华核医学与分子影像杂志*,2021,41(3):161-169.
Chinese Society of Nuclear Medicine. Clinical practice guideline of ¹⁸F-FDG PET/CT and PET/MR in lymphoma (2021 edition)[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*,2021,41 (3):161-169.
- [18] 彭攀,吴宁,陶秀丽,等. ¹⁸F-脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层扫描对结外 NK/T 细胞淋巴瘤的疗前评估价值[J]. *中华肿瘤杂志*,2022,44(4):370-376.
Peng P, Wu N, Tao X L, et al. Pretreatment evaluation of ¹⁸F-FDG PET-CT in extranodal NK/T-cell lymphoma[J]. *Chin J Oncol*,2022,44(4):370-376.
- [19] Ding H, Chang J, Liu L G, et al. High-dose methotrexate, etoposide, dexamethasone and pegaspargase (MEDA)

- combination chemotherapy is effective for advanced and relapsed/refractory extranodal natural killer/T cell lymphoma: a retrospective study[J]. *Int J Hematol*,2015, 102(2):181-187.
- [20] Liang R, Gao G X, Chen J P, et al. A phase 2 study of methotrexate, etoposide, dexamethasone, and pegaspargase chemotherapy for newly diagnosed, relapsed, or refractory extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: a multicenter trial in Northwest China[J]. *Hematol Oncol*,2017,35(4):619-629.
- [21] Schöder H, Noy A, Gönen M, et al. Intensity of (18)fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. *J Clin Oncol*,2005,23(21):4643-4651.
- [22] Jiang C, Su M, Kosik R O, et al. The Deauville 5-point scale improves the prognostic value of interim FDG PET/CT in extranodal natural killer/T-cell lymphoma [J]. *Clin Nucl Med*,2015,40(10):767-773.
- [23] Li Y X, Fang H, Liu Q F, et al. Clinical features and treatment outcome of nasal-type NK/T-cell lymphoma of Waldeyer ring[J]. *Blood*,2008,112(8):3057-3064.
- [24] Jiang C, Zhang X, Jiang M, et al. Assessment of the prognostic capacity of pretreatment, interim, and post-therapy (18)F-FDG PET/CT in extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type[J]. *Ann Nucl Med*,2015,29: 442-451.
- [25] Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Br J Haematol*,2001,115(4):793-800.
- [26] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会.《中国淋巴瘤诊治专家共识(2016年版)》[M].北京:人民卫生出版社,2016.
- Cancer Clinical Chemotherapy Committee of China Anti-Cancer Association. Experts consensus on diagnosis and treatment of lymphoma in China (2016 version)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House,2016.

(收稿日期:2022-06-24)

(本文编辑:张 宁)