

catalysis for therapeutic targeting of leukemia with mutations in genes encoding spliceosomal proteins[J]. Nat Med,2016,22:672-678.

[27] Prasad J, Colwill K, Pawson T, et al. The protein kinase Clk/Sty directly modulates SR protein activity: both hyper- and hypophosphorylation inhibit splicing [J]. Mol Cell Biol, 1999, 19: 6991-7000.

[28] Muraki M, Ohkawara B, Hosoya T, et al. Manipulation of alternative splicing by a newly developed inhibitor of Clks[J]. J Biol Chem, 2004, 279: 24246-24254.

[29] Araki S, Dairiki R, Nakayama Y, et al. Inhibitors of CLK protein kinases suppress cell growth and induce apoptosis by modulating pre-mRNA splicing[J]. PLoS One, 2015, 10: e116929.

[30] Havens MA, Hastings ML. Splice-switching antisense oligonucleotides as therapeutic drugs [J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44: 6549-6563.

(收稿日期:2018-02-06)

中期¹⁸F-FDG-PET/CT在弥漫大B细胞淋巴瘤中的疗效评价方法及临床价值*

李晓倩¹ 张利玲¹

[关键词] 中期 PET;弥漫大 B 细胞淋巴瘤;淋巴瘤;临床价值

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2018.11.019

[中图分类号] R733.4 [文献标志码] A

¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of diffuse large B-cell lymphoma

Summary ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET) is acting as a major role for staging, assessment of remission and recurrence, and therapeutic evaluation in diffuse large B cell lymphoma. Nowadays, response-adapted or risk-adapted chemotherapy which depends on interim PET (I-PET) has being studied. For the positive I-PET, early alternative therapeutic approaches may improve outcome. However, the role of I-PET is in controversy. Since I-PET has a high negative predictive value but low positive predictive value, results of studies for I-PET have yielded mixed and confusing results. One of the major reasons is that the interpretation methods of I-PET scan still need to be standardized, although the Deauville 5-point scale (5-PS) has been validated for use at the interim assessment. Here, we will review the assessment methods, including IHP, 5-PS and semi-quantitative measurements, and the current status and clinical value of I-PET.

Key words interim PET; diffuse large B cell lymphoma; lymphoma; clinical value

当今,正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)越来越受医学界的关注,作为一种新兴的影像学技术正在以迅猛的速度发展,它兼具解剖形态及功能影像学表现^[1],在淋巴瘤中的应用也日益广泛。目前指南多推荐 PET/CT 用于弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)的分期和疗效评价。DLBCL 作为非霍奇金淋巴瘤的一个亚型,占有成人非霍奇金淋巴瘤的 30%~40%^[2]。接受至少 6 周期利妥昔单抗联合 CHOP 方案(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼

松, R-CHOP)化疗是 DLBCL 的一线治疗方案。尽管利妥昔单抗的出现使 DLBCL 的疗效得到了极大改善,但是仍有近 1/3 的患者不能治愈。国际预后指数(IPI)、细胞起源(GCB 型和 non-GCB 型)、MYC/BCL2 双重打击以及 MYC/BCL2 双重表达均是我们对 DLBCL 进行预后评估、危险分层治疗的重要参数。

近年来越来越多的研究表明,早期 PET/CT 结果能准确预测 DLBCL 的疗效,被认为是与 DLBCL 患者无病进展生存率(PFS)和总生存率(OS)相关的独立预后指标^[3]。在临床实践中,中期 PET 通常在 2 周期(PET2)、3 周期(PET3)或者 4 周期(PET4)化疗后进行,并作为早期疗效评估的指标。然而,基于中期 PET 疗效评估的临床研究却呈现出矛盾、令人困惑的结果,这严重影响了中期 PET

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81672940);华中科技大学自主创新基金(No:HUST 2014KXYQ019)

¹ 华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心(武汉, 430022)

通信作者:张利玲, E-mail: lily1228@sina.com

在 DLBCL 中的应用价值。在应用中期 PET 的同时,我们一直要解决的问题是:中期 PET 是否能在化疗过程中准确地反应早期疗效? 早期疗效、疗效反应的程度是否能预测长期的 PFS 和 OS? 根据中期 PET 结果早期改变一线方案是否能够得到比挽救方案更好的预后? 最重要的是要确定统一的中期 PET 评价标准,虽然中期 PET 在 DLBCL 疗效评价存在争议,但中期 PET 的临床价值及以后的发展仍不能忽视。

本文中,我们将回顾中期 PET 在 DLBCL 疗效评估中的几种方法及其相关研究,同时阐明目前中期 PET 在临床上对 DLBCL 疗效评价的意义及其临床价值。

1 中期 PET 的优越性和缺点

中期 PET/CT 比单纯的 CT 评估具有更高的灵敏度和特异度。Gomez Leon 等^[4] 研究对 64 排 PET/CT 与 64 排 CT 进行了比较,181 例初治患者分期时,91 例进行 PET/CT 分期,90 例进行 CT 分期,结果首次分期 PET/CT 与 CT 的准确性相似(98% vs 90%),但治疗结束后的再分期 PET/CT 明显优于 CT(98% vs 78%)。Kanemasa 等^[5] 研究发现,PET 评价为完全缓解(CR)的患者比 CT 评价为 CR 的患者有较好的预后(5 年 OS 87.5% vs 67.4%, $P=0.003$)。基于治疗结束后 PET 评估的国际协调专家组(IHP)疗效评价标准及 Deauville 5 分法已得到广泛认可,增加了治疗后疗效评估的确定性^[2],基于中期 PET 的 Deauville 5 分法、定量及半定量方法则更多用于早期疗效评估。Fan 等^[6] 研究发现,中期 PET 阴性者比中期 PET 阳性者有较好的预后(PFS 78.2% vs 19.9%,OS 86.4% vs 33.0%)。de Oliveira Costa 等^[7] 研究对进行中期 PET 的生发中心型患者治疗后随访 48 个月,比较中期 PET 阴性者与中期 PET 阳性者的 PFS 和 OS (PFS 100% vs 60.3%,OS 100% vs 61.2%),使生存状态上的差异更易识别。Zhu 等^[8] 对一些相关文章进行荟萃分析,在 1 081 例做过中期 PET 的患者中,比较中期 PET 阳性与中期 PET 阴性的 PFS 发现,中期 PET 阳性患者的 PFS 明显短于阴性患者,合并风险比是 2.96(95%CI 2.25~3.89);比较两者治疗结束时的 CR 率,中期 PET 阴性的患者有更高的 CR 率,相对危险度为 5.53(95%CI 2.59~11.8)。

但中期 PET/CT 同时存在一定的缺陷和局限性。中期 PET 在研究中出现过低的结果判定一致率,3 位核医学家对 38 份中期 PET 独立进行判断,根据 ECOG 标准和 LONDON 标准,一致率分别为 68% 和 71%,这一结果也反映了中期 PET 判断的规范化、标准化有待进一步提高^[9]。另外,中期 PET 的最佳评估时间未达成一致,目前研究多选择

1、2、3 或 4 个化疗周期后进行 PET 评估,Zhang 等^[10] 研究中,中期 PET 在 4 周期化疗后进行,经单因素和多因素分析发现 PET4 是 DLBCL 患者的独立预后因素,但是中期 PET 在几个周期治疗后进行更有意义,目前仍没有定论,比较不同时间进行中期 PET 是否有差异的研究相对缺乏。中期 PET 的阳性预测值较低,根据不同的评估标准,2 周期或 4 周期化疗后 PFS 的阴性预测值为 67%~100%,而阳性预测值为 36%~100%^[11]。Moskowitz 等^[12] 研究对 38 例中期 PET 阳性的患者进行组织活检,33 例活检结果阴性,仅有 5 例活检阳性,表明中期 PET 存在较高的假阳性率。Pregno 等研究同样对中期 PET 阳性的患者进行活检验证,有 85% 的患者活检为阴性。目前,中期 PET 过高的假阳性发生的主要原因包括化疗或放疗后的坏死或炎症反应,造血因子的骨髓刺激,增生的胸腺组织,某些摄取 FDG 的良性疾病,免疫细胞的影响,不规范的操作和图像的解读等^[2,9]。

2 中期 PET 的评估方法

2.1 IHP 标准

2007 年,继国际工作组标准(IWC)之后^[13],IHP 制定了 IHP 评价共识:将阳性定义为高于正常生理摄取的局灶或弥漫的氟脱氧葡萄糖摄取,病灶大于 2 cm 且摄取大于纵膈血池以及病灶小于 2 cm 且摄取大于周围背景摄取定义为异常^[3]。IHP 标准对 CR、部分缓解、疾病稳定、疾病进展的疗效标准进行了修订,提出中期 PET 中的病灶摄取和残留肿块大小共同决定疗效,这很大程度上消除了处于 CR 与部分缓解之间的不确定的完全缓解这一中间疗效。在临床上,IHP 标准主要用于观察治疗后的反映,而不是中期评估,虽然许多研究利用 IHP 标准解释中期 PET 结果来评价预后的研究,但是他们之间并没有可比性^[3,6]。

2.2 Deauville 标准

Deauville 5 分法(1 分:无摄取;2 分:摄取 \leq 纵膈血池;3 分:摄取 $>$ 纵膈血池,但 \leq 肝脏;4 分:摄取略 $>$ 肝脏;5 分:摄取显著 $>$ 肝脏,或出现新病灶;1~3 分为阴性,4 分或 5 分为阳性),是 2009 年制定的一种视觉评估方法,5 分法与 IHP 标准相比,旨在提高对中期 PET 解释的准确性,根据受累淋巴结的基线 PET 摄取和中期 PET 摄取而进行评分^[9,13]。5 分法的优点是简单、重复性好、能够保存反应程度的数据,从而获得前瞻性验证,能够在不同的预后组中灵活地确定界值,成为现在最常用的方法。结合 5 分法,刘辉等(2015)在 2013 年的国际淋巴瘤会议上对 IWC 2007 疗效评价标准进行了修订,制定了 Lugano 疗效评价标准,这一标准能够更详细、更直观地评价疗效。目前 5 分法已普遍应用于临床并得到认可^[7,14-17]。

2.3 定量、半定量方法

标准摄取值(SUV)是指局部组织摄取的显像剂的放射性活度与全身平均注射活度之比, $SUV = \text{病灶的放射性浓度 (kBq/ml)} / [\text{注射剂量 (MBq)} / \text{体重 (kg)}]$ 。SUV 是常用的半定量方法。

2.3.1 SUVmean、SUVmax SUVmean 是局部组织(残余病灶)摄取的平均值,而 SUVmax 则是局部组织摄取的最大值,SUVmean 和 SUVmax 都是通过兴趣体积(VOI)来获取。在 PET0 中,从摄取最强的 VOI 获取 SUVmean 和 SUVmax;在 PET2 中,如果有残留病灶,就选取摄取最强的 VOI;如果没有残留病灶,就将治疗前的最大摄取部位作为 VOI。选择一定参考背景(如纵膈血池、肝脏),并对残余病灶的 SUVmean、SUVmax 和所选参考背景的 SUVmean、SUVmax 进行比较,来判读 PET 的结果。例如,在 Itti 的研究中,将残留病灶的 SUVmean、SUVmax 分别是纵膈血池或肝脏的 SUVmean、SUVmax 的 125% 作为 PET 阳性标准,其实验结果显示两种参考值均有意义^[18]。在选择肝脏做参考背景时,通过病灶的 SUVmax 与肝脏 SUVmax 之间的比值来确定 PET 阳性或阴性,这种方法被称为 SUV 比值法。虽然 SUV 比值法较少用,但白洁菲等(2015)研究中,通过在骨髓受累的患者中比较 SUV 比值法、视觉法及 SUVmax 法,发现 SUV 比值法在 DLBCL 患者骨髓受累中具有较好的诊断价值,可作为骨髓穿刺活检的重要补充。

2.3.2 Δ SUVmax 法 Δ SUVmax 法是指计算从基线 PET 到中期 PET SUVmax 的变化值。用 Δ SUVmax 来评价疗效能够帮助降低中期 PET 的假阳性率并促进观察者之间的可重复性。但是,对于不同治疗周期后的 PET 评估所选取的 Δ SUVmax 阈值有所不同,利用阈值为 66% 的 PET0-2 Δ SUVmax、阈值为 80% 的 PET0-3 Δ SUVmax 以及阈值为 72.9% 的 PET0-4 Δ SUVmax 来分析 2 年 PFS 均能够得出有意义的结论^[19-20]。在基线 PET 存在的情况下, Δ SUVmax 比 Deauville 显示出更好的可重复性和预测能力^[14]。但是到底 SUVmax 下降多少能够准确的评估预后,目前还缺乏国际统一标准^[15]。

2.3.3 代谢肿瘤体积 代谢肿瘤体积(MTV)也是 PET 中的一种定量参数,基线代谢肿瘤体积(MTV-0)在 DLBCL 中具有重要的预测价值。有研究认为它是比单独的 Deauville 5 分法和 Δ SUVmax 更好的预测指标^[21],对评估疾病的预后也有很大的潜在价值。在研究中通常应用的是总的代谢肿瘤体积即全身病灶 MTV 的总和,MTV 的确定有两种方法,一种方法是将 $SUV_{max} > 2.5$ 的区域定义为 MTV^[16,22],另一种方法是以 SUVmax 的

41% 或 37% 作为阈值来确定 MTV^[23-24],两种方法均可在研究中见到,但是两者在研究中差别还没有给出明确的解释。由于在不同研究中研究对象的特征(如淋巴瘤分期、肿块大小、IPI 评分等)存在较大的差异,所以得出不同的 MTV-0 阈值,范围从 220~625 cm^3 ^[17,22-23,25]。根据 MTV,我们可以计算出肿瘤病灶糖酵解(TLG),方法为 MTV 乘以 SUVmean,TLG 能够同时反映代谢和肿瘤体积在治疗过程中的变化,在预后评估方面存在极大的潜在价值。Zhou 等^[17]研究采用 TLG 对 R-CHOP 方案治疗后的 DLBCL 患者进行疗效评价,发现低 TLG 组比高 TLG 组患者有较好的预后(PFS 83% vs 34%; OS 92% vs 67%; 复发率 9% vs 40%),TLG 是 PFS 及 OS 的独立预测指标。另外,通过 MTV-0 与 I-MTV 计算出肿瘤代谢体积的变化 Δ MTV 以及肿瘤病灶糖酵解的变化 Δ TLG,两者都属于半定量方法,但是其预测性还不明确^[16]。

3 中期 PET 的临床价值

中期 PET 逐渐运用于临床实践和实验中,对治疗后患者进行疗效评估,早期识别预后较差的患者组以及根据中期 PET 结果来指导治疗。一些研究表明中期 PET 比国际预后评分(IPS)、IPI 更具有预测价值^[3,26-27]。在 DLBCL 中,由于对进展及复发患者进行挽救治疗效果不佳,因此早期识别预后较差的患者十分重要。在根据中期 PET 的评价结果指导治疗策略相关研究中,根据中期 PET 结果调整后续治疗策略一般有两种路径:一是对中期 PET 阴性的患者进行降级治疗,二是对中期 PET 阳性的患者进行强化治疗。在霍奇金淋巴瘤的 RATHL 研究中 2 周期 ABVD 方案(阿霉素、博来霉素、长春新碱、氮烯咪胺)化疗后,中期 PET 评估阴性的患者则减去博来霉素,而 PET 阳性的患者则升级成更强烈的 BEACOPP(博来霉素、依托泊甙、阿霉素、环磷酰胺、长春新碱、甲基苄肼、泼尼松)方案^[28]。然而在 DLBCL 中,目前的临床研究多是探讨中期 PET 阳性的患者原则强化治疗方案能否改善不良预后。

部分研究报道根据中期 PET 强化治疗方案可以使 PET 阳性患者得到较好的预后,2 年的 PFS 可以达到与 PET 阴性患者相似^[15,26,29]。Hertzberg 等^[30]研究中,143 例 DLBCL 患者接受 R-CHOP 方案治疗后,对中期 PET 阳性的患者进行 3 周期 R-ICE 化疗,Z-BEAM(替伊莫单抗+卡莫司汀+依托泊甙+阿糖胞苷+马法兰)化疗,发现强化治疗方案能使中期 PET 阳性患者的 2 年 PFS 从 40% 提高到 65%,随访 35 个月,中期 PET 阳性患者与中期 PET 阴性患者预后相似(2 年 PFS 67% vs 74%, $P = 0.11$; OS 78% vs 88%, $P = 0.11$)。在 Cancer Research Group Study(E3404)

中,新诊断为 DLBCL 的 76 例患者接受一线 R-CHOP 方案治疗 3 周期后,对中期 PET 阳性的 13 例患者改变治疗方案进行 4 个周期的 R-ICE(利妥昔单抗+异环磷酰胺+卡铂+依托泊甙)治疗,发现在 13 例中期 PET 阳性的患者中有 7 例在治疗结束后的 PET 转为阴性,随访 2 年后 3 例患者进展,其余患者仍处于缓解期^[31]。

根据阴性的中期 PET 评估,高危患者同样可以避免强化治疗方案,在 LNH2007-3B 实验中,101 例 IPI 评分 2~3 分的患者进行 4 周期的 R-ACVBP(利妥昔单抗+阿霉素+环磷酰胺+长春新碱+博来霉素+泼尼松)方案化疗后,对中期 PET 阴性的患者避免高剂量化疗和自体干细胞移植,这些患者的预后与 GELA 实验中 155 例 4 周期 R-ACVBP 方案化疗后行自体干细胞移植的患者相似,进而预测中期 PET 阴性的患者有望避免高剂量化疗,进而避免过度治疗所带来的较多不良反应^[26]。

虽然上述研究得出了根据中期 PET 结果调整治疗方案能够改善中期 PET 阳性患者的预后,对中期 PET 阴性者也可以避免强化治疗,但是也有部分研究认为根据中期 PET 评估调整治疗方案并不合适,对于中期 PET 阳性的患者,即使改用了强化挽救治疗方案,仍然不能改善预后。在 GELTAMO 试验中,Pardal 等^[32]对纳入的 71 例高危患者根据危险度调整治疗,患者 R-megaCHOP 方案治疗 3 周期后进行 PET 评估,而 PET 阴性的患者继续 3 周期 R-megaCHOP 方案的治疗,而 PET 阳性的患者则改为 2 周期的 R-IFE(利妥昔单抗+异环磷酰胺+依托泊甙)治疗方案,结果显示中期 PET 阴性的患者 PFS 仍明显优于 PET 阳性的患者(81% vs 57%, $P=0.023$)。Swinnen 等^[33]研究对 76 例 3 周期 R-CHOP 方案化疗后的患者进行中期评估,中期 PET 阴性者继续 2 周期 R-CHOP 方案化疗,中期 PET 阳性者改为 R-ICE 方案化疗,发现改变方案并没有改善中期 PET 阳性患者的预后(2 年 PFS 76% vs 42%; 2 年 OS 93% vs 77%; 3 年 OS 93% vs 69%; 4 年 OS 90% vs 69%)。Stewart 等^[34]研究中根据中期 PET 强化治疗方案后,对中期 PET 评价为预后不良者进行高剂量化疗和自体干细胞移植,经随访发现,与中期 PET 评价预后良好者相比,强化治疗并没有改善他们的预后(3 年 PFS 65.2% vs 52.7%)。

总而言之,虽然上述结果存在争议,但不能忽视中期 PET 对 DLBCL 疗效评估仍具有重要的临床意义,多数研究得出中期 PET 阴性患者的预后优于中期 PET 阳性患者。在临床工作中,根据中期 PET 结果早期识别预后较差者,并对其进行强化治疗,有望延长患者的生存期。

4 总结

中期 PET 的评估方法中,IHP、5 分法以及定量半定量方法中的 SUV_{mean}、SUV_{max}、MTV、TLG 等都是 DLBCL 患者重要的预测指标。Casasnovas 等^[15]对 IHP、5 分法和定量及半定量这 3 种方法进行比较发现定量及半定量法与预后的相关性最强,但是将半定量方法作为中期 PET 的统一标准仍然存在许多问题,需要进一步探讨。

中期 PET 作为诊断工具或者用来检测治疗的敏感性,在临床实验中应该得到提倡。由于根据中期 PET 的结果来调整化疗方案或者强化治疗的证据依然不够充分,目前各指南并不推荐中期 PET 用于 DLBCL 治疗的临床实践^[31]。因此,我们需要进一步完善中期 PET 的评估方法,进行更多前瞻性临床研究明确它在 DLBCL 中的预后价值及对治疗策略制定的指导意义。

参考文献

- [1] 周慧星,陈文明. 18F-FDG PET/CT 在多发性骨髓瘤疗效及预后评价的应用[J]. 临床血液学杂志,2018,31(3):227-231.
- [2] Bolshinsky M,Nabhan C. Interim PET scans in diffuse large B-cell lymphoma: is it ready for prime time? [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk,2016,16:655-661.
- [3] Han EJ,O JH,Yoon H,et al. FDG PET/CT response in diffuse large B-cell lymphoma: Reader variability and association with clinical outcome [J]. Medicine,2016,96:e4983.
- [4] Gomez Leon N,Delgado-Bolton RC,Del Campo Del Val L,et al. Multicenter comparison of contrast-enhanced FDG PET/CT and 64-slice multi-detector-row CT for initial staging and response evaluation at the end of treatment in patients with lymphoma [J]. Clin Nucl Med,2017,42:595-602.
- [5] 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,2017,34:29.
- [6] Fan Y,Zhang Y,Yang Z,et al. Evaluating early interim fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography with the SUV_{max}-liver-based interpretation for predicting the outcome in diffuse large B cell lymphoma [J]. Leuk Lymphoma,2017,58:1-9.
- [7] de Oliveira Costa R,Hallack Neto A,Siqueira S,et al. Interim fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET-computed tomography and cell of origin by immunohistochemistry predicts progression-free and overall survival in diffuse large B-cell lymphoma patients in the rituximab era [J]. Nucl Med Commun,2016,37:1095-1101.

- [8] Zhu D, Xu XL, Fang C, et al. Prognostic value of interim (18)F-FDG-PET in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-based immune-chemotherapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8: 15340—15350.
- [9] Horning SJ, Juweid ME, Schoder H, et al. Interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma: an independent expert nuclear medicine evaluation of the Eastern Cooperative Oncology Group E3404 study[J]. *Blood*, 2010, 115: 775—777.
- [10] Zhang Y, Fan Y, Ying Z, et al. Can the SUVmax-liver-based interpretation improve prognostic accuracy of interim and posttreatment ¹⁸F-FDG PET/CT in patient with diffuse large B-cell lymphoma? [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 3: 1—10.
- [11] Le Gouill S, Casasnovas RO, et al. Interim PET-driven strategy in de novo diffuse large B-cell lymphoma: do we trust the driver? [J]. *Blood*, 2017, 129: 3059—3070.
- [12] Moskowitz CH, Schoder H, Teruya-Feldstein J, et al. Risk-adapted dose-dense immunochemotherapy determined by interim FDG-PET in Advanced-stage diffuse large B-Cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 1896—1903.
- [13] Mikhael NG. Interim fluorodeoxyglucose positron emission tomography for early response assessment in diffuse large B-cell lymphoma: where are we now? [J]. *Leuk Lymphoma*, 2009, 50: 1931—1936.
- [14] 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: 1312—1320.
- [15] Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, et al. SUVmax reduction improve early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2011, 118: 37—43.
- [16] 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: 1209—1219.
- [17] Zhou MG, Chen YM, Huang HH, et al. Prognostic value of total lesion glycolysis of baseline ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *OncoTarget*, 2016, 7: 83544—83553.
- [18] Cheson BD, Kostakoglu L. FDG-PET for early response assessment in lymphomas: Part 2-diffuse large B-cell lymphoma, use of quantitative PET evaluation [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2017, 31: 71—76.
- [19] Moskowitz CH. Interim PET-CT in the management of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012, 2012: 397—401.
- [20] 黄洪辉, 肖菲, 韩晓凤, 等. 治疗中期¹⁸F-FDG PET/CT与初诊弥漫大B淋巴瘤患者疗效及预后的相关性 [J]. *肿瘤*, 2016, 36(2): 194—201.
- [21] Casasnova RO, Sasanelli M, Berriolo-Riedlinger A, et al. Baseline metabolic tumour volume is predictive of patient outcome in diffuse large B cell lymphoma [J]. *Blood*, 2012, 120: 1598—1599.
- [22] Song MK, Chung JS, Shin HJ, et al. Clinical significance of metabolic tumor volume by PET/CT in stage II and III of diffuse large B cell lymphoma without extranodal site involvement [J]. *Ann Hematol*, 2012, 91: 697—703.
- [23] Meignan M, Sasanelli M, Casasnovas RO, et al. Metabolic tumour volumes measured at staging in lymphoma: methodological evaluation on phantom experiments and patients [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41: 1113—1122.
- [24] Malek E, Sendilnathan A, Yellu M, et al. Metabolic tumor volume on interim PET is a better predictor of outcome in diffuse large B-cell lymphoma than semi-quantitative methods [J]. *Blood Cancer J*, 2015, 5: e326.
- [25] 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: 2017—2022.
- [26] Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, et al. Early interim PET scans in diffuse large B-cell lymphoma: Can there be consensus about standardized reporting, and can PET scans guide therapy choices? [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2012, 7: 193—199.
- [27] Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[¹⁸F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 3746—3752.
- [28] Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374: 2419—2429.
- [29] Kasamon YL, Wahl RL, Ziessman HA, et al. Risk-adapted therapy of aggressive lymphoma based on FDG-PET performed after 2 or 3 cycles of initial chemotherapy [J]. *Blood*, 2007, 110: 562A—562A.
- [30] Hertzberg M, Gandhi MK, Trotman J, et al. Early treatment intensification with R-ICE and 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin)-BEAM stem cell transplantation in patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients and positive interim PET after 4 cycles of R-CHOP-14 [J]. *Haematologica*, 2017, 102:

- 356—363.
- [31] Ladetto M, Buske C, Hutchings M, et al. ESMO consensus conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for prognostic tools in mature B-cell lymphomas and chronic lymphocytic leukaemia[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27: 2149—2160.
- [32] Parda E, Coronado M, Martin A, et al. Intensification treatment based on early FDG-PET in patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma: a phase II GELTAMO trial[J]. *Br J Haematol*, 2014, 167: 327—336.
- [33] Swinnen LJ, Li H, Quon A, et al. Response-adapted therapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma based in early [18F] FDG-PET scanning; ECOG-ACRIN Cancer Research Group study (E3404) [J]. *Br J Haematol*, 2016, 170: 56—65.
- [34] Stewart DA, Kloiber R, Owen C, et al. Results of a prospective phase II trial evaluating interim positron emission tomography-guided high dose therapy for poor prognosis diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55: 2064—2070.

(收稿日期: 2017-10-09)

血栓性血小板减少性紫癜发病机制及诊疗进展*

赵丽东¹ 王梅芳¹ 陈珂¹ 常姝婷¹ 呼小茹¹ 程芳芳¹ 杨林花¹

[关键词] 血栓性血小板减少性紫癜; 发病机制; 诊断; 治疗

doi: 10.13201/j.issn.1004-2806.2018.11.020

[中图分类号] R558.2 [文献标志码] A

Update on the diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura

Summary Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a disease characterized by thrombocytopenia and microvascular thrombosis. The disease is acute, the condition is dangerous, and the early death rate can reach 90%. This article intends to review the pathogenesis, diagnosis and treatment progress of TTP in order to improve the understanding and treatment of TTP among clinicians and improve the prognosis of patients with TTP.

Key words thrombotic thrombocytopenic purpura; pathogenesis; diagnosis; treatment

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)临床较少见,发病率约为3.7/100万,发病年龄多为10~40岁,女性较多见,男女比例约1:2。该病起病急骤,未及时治疗致死率可达90%^[1]。TTP发病机制主要由于ADAMTS13基因突变或产生抗ADAMTS13自身抗体导致ADAMTS13活性降低,体内形成的超大分子量vWF无法被裂解,并通过介导血小板粘附、聚集形成微血管血栓。随着对该病发病机制研究的深入,诊断已经由基于临床特征的五联征表现,发展为微血管病性溶血性贫血(microangiopathic hemolytic anemia, MAHA)和血小板减少的临床表现以及ADAMTS13活性<10%等实验室检查进行综合诊断^[2]。既往经典的TTP治疗包括血浆置换、糖皮质激素、静脉输注丙种球蛋白、利妥昔单抗

等免疫抑制剂以及切脾疗法,近年来涌现出的新药和靶向药包括重组ADAMTS13、N-乙酰半胱氨酸、硼替佐米、抗vWF-GPIb抗体等。本文拟对TTP发病机制及诊疗进展做一综述。

1 发病机制

1924年Eli Moschowitz首次报道了1例患有血栓性微血管病的16岁女性患者,表现为乏力、发热、严重血小板减少、MAHA和意识障碍,且上述表现与体内终末动脉、微血管血栓形成有关;1982年发现vWF在血流高剪切力下对血小板粘附及聚集起作用,提出TTP患者血浆中超大分子量vWF多聚体对血小板有高粘附力;1985年发现1例TTP患者血小板血栓中存在大量vWF多聚体分子^[3]。随着血浆置换用于TTP的治疗,人们逐渐认识到血浆中存在裂解vWF多聚体的蛋白,而这种蛋白的缺失可能会导致TTP的发生;1996年人们发现人类血浆中存在特异性剪切vWF分子的一种金属蛋白,称之为血管性血友病因子水解蛋白酶(von Willebrand factor-cleaving protease, vWF-

*基金项目:山西省科技创新团队(No: 201605D131044-05);山西医科大学大学生创新创业校级项目(No: 20160256)

¹山西医科大学第二医院血液科(太原, 030001)

通信作者:杨林花, E-mail: Yanglh5282@163.com