

· 论 著 ·

弥漫性大B细胞淋巴瘤基因变异特征与¹⁸F-FDG PET/CT SUV_{max}的关系解析及其临床意义

田 田¹, 陈 晨¹, 魏 然¹, 包龙龙¹, 顾丙新², 张群岭³, 曹军宁³, 于宝华¹, 李小秋¹,
周晓燕¹

1. 复旦大学附属肿瘤医院病理科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 复旦大学病理研究所, 上海 200032;
2. 复旦大学附属肿瘤医院核医学科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032;
3. 复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 背景与目的: 弥漫性大B细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 分子遗传学特征和患者治疗前¹⁸F-FDG PET/CT检查评估的SUV_{max}值均与患者预后密切相关, 但两者的关系及其与R-CHOP治疗方案治疗反应的相关性尚不清楚。本研究旨在分析DLBCL分子遗传学特征与治疗前经¹⁸F-FDG PET/CT检测的SUV_{max}值的关系及其与临床病理学特征、R-CHOP治疗反应的相关性。方法: 回顾性收集复旦大学附属肿瘤医院2022—2023年同时经淋巴瘤481基因DNA panel二代测序 (next-generation sequencing, NGS) 和治疗前经PET/CT检查的DLBCL患者225例, 本研究通过复旦大学附属肿瘤医院医学伦理委员会的审查 (伦理批号: 050432-4-2307E) 并获得患者知情同意; 除基因突变特征外, 同时收集荧光原位杂交法检测的*BCL2*、*BCL6*和*MYC*基因易位情况; 另收集该组病例的临床病理学参数以及经R-CHOP治疗后的PET/CT检查结果。结果: 总计191例DLBCL患者纳入最终分析, 重要基因*MYD88*突变、*TP53*突变、*CDKN2A/2B*拷贝数异常、*CD79B*突变发生率分别为24.6%、27.2%、32.5%和16.8%。治疗前SUV_{max}值范围是5.10~63.10 (24.44±10.70, 中位22.80)。*MYD88*^{L265P}突变型DLBCL的治疗前SUV_{max}值显著高于*MYD88*野生型DLBCL ($P=0.039$), SUV_{max}值与DLBCL其他基因变异类型包括*TP53*突变、*CDKN2A/B*拷贝数减少、*CD79B*突变、*KMT2D*突变、*TNFAIP3*突变、*B2M*突变、*EZH2*突变、*BTG1/2*突变、*CREBBP*突变, 以及*MYC*、*BCL2*、*BCL6*基因重排之间无显著的相关性。治疗前高SUV_{max}值与高血清乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 水平 ($P=0.012$) 及非生发中心 (non-germinal center B-cell-like, non-GCB) 亚型显著相关 ($P=0.040$), 但与R-CHOP治疗反应无显著的相关性 ($P=0.714$)。DLBCL中*TP53*基因突变与R-CHOP治疗反应差显著相关 ($P=0.001$), 是R-CHOP治疗后非完全代谢缓解的独立预测因子。联合*TP53*基因突变、Ann Arbor分期、国际预后指数 (International Prognostic Index, IPI) 及血清LDH水平能够更好地预测患者对R-CHOP治疗的反应。结论: 在DLBCL中, *MYD88*^{L265P}突变型患者具有较高的治疗前SUV_{max}值。DLBCL治疗前SUV_{max}值与R-CHOP治疗反应无关, 而*TP53*基因突变与R-CHOP的治疗反应差显著相关, 并且是独立的预测因子。*TP53*基因突变联合临床病理学参数可更好地预测R-CHOP治疗反应。关于各基因变异特征及SUV_{max}值与患者预后的关系尚需作进一步随访研究。

[关键词] 弥漫性大B细胞淋巴瘤; 基因变异特征; ¹⁸F-FDG PET/CT; SUV_{max}; R-CHOP; 治疗反应

中图分类号: R733.4 文献标志码: A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.06.002

基金项目: 上海市协同创新集群 (2019CXJQ03); 上海市科学技术委员会“科技创新行动计划”医学创新研究专项 (20Z11900300)。

利益冲突: 作者声明无利益冲突。

伦理批件: 050432-4-2307E。

知情同意: 已获得。

引用本文: 田 田, 陈 晨, 魏 然, 等. 弥漫性大B细胞淋巴瘤基因变异特征与¹⁸F-FDG PET/CT SUV_{max}的关系解析及其临床意义 [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(6): 531-542.

Funding: Shanghai Collaborative Innovation Cluster (2019CXJQ03); Special Program for Medical Innovation Research (Science and Technology Innovation Action Plan, Shanghai Municipal Science and Technology Commission) (20Z11900300).

Conflicts of interest: authors declare no conflicts of interest.

Ethical approval: 050432-4-2307E.

Informed consent: available.

Cite this article: TIAN T, CHEN C, WEI R, et al. The research on the association between genetic alterations of DLBCL and ¹⁸F-FDG PET/CT SUV_{max} and their clinical significance [J]. Chin Oncol, 2025, 35(6): 531-542.

The research on the association between genetic alterations of DLBCL and ¹⁸F-FDG PET/CT SUV_{max} and their clinical significance TIAN Tian¹, CHEN Chen¹, WEI Ran¹, BAO Longlong¹, GU Bingxin², ZHANG Qunling³, CAO Junning³, YU Baohua¹, LI Xiaoqiu¹, ZHOU Xiaoyan¹ (1. Department of Pathology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University; Institute of Pathology, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Nuclear Medicine, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 3. Department of Medical Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: ZHOU Xiaoyan E-mail: xyzhou100@163.com

[**Abstract**] **Background and purpose:** Next generation sequencing-identified genetic alterations of diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) and baseline SUV_{max} detected by ¹⁸F-FDG PET/CT were correlated with patients' prognosis. However, their relationship and the associations with R-CHOP response of DLBCL are still unclear. This study aimed to analyze the association between genetic alterations and ¹⁸F-FDG PET/CT SUV_{max} and their correlations with clinicopathological characteristics and R-CHOP response of DLBCL. **Methods:** A total of 225 cases of primary DLBCL detected by next generation sequencing using 481 lymphoma gene panel and examined by ¹⁸F-FDG PET/CT before treatment between 2022 and 2023 were collected. This study was approved by the Ethics Committee of Fudan University Shanghai Cancer Center (Ethical No.: 050432-4-2307E) and acquired the informed consent of the patients. The translocations of *BCL2*, *BCL6* and *MYC* were identified by fluorescence *in situ* hybridization. The clinicopathological characteristics and the PET/CT scan after R-CHOP chemotherapy were collected. **Results:** Finally, 191 patients were enrolled in this study. The frequency of *MYD88* mutation, *TP53* mutation, copy number variations of *CDKN2A/2B*, *CD79B* mutation in the 191 DLBCL patients were 24.6%, 27.2%, 32.5% and 16.8%, respectively. The range of baseline SUV_{max} was 5.10-63.10 (24.44±10.70, median 22.80). The baseline SUV_{max} of *MYD88*^{L265P} DLBCL was significantly higher than that of *MYD88* wild type (*P*=0.039). There were no significant associations of SUV_{max} with other gene alterations including *TP53* mutation, *CDKN2A/B* loss, *CD79B* mutation, *KMT2D* mutation, *TNFAIP3* mutation, *B2M* mutation, *EZH2* mutation, *BTG1/2* mutation, *CREBBP* mutation, gene translocations of *MYC*, *BCL2* and *BCL6*. The higher SUV_{max} before treatment was correlated with higher serum lactate dehydrogenase (LDH) level (*P*=0.012) and non-germinal center B-cell-like (non-GCB) DLBCL (*P*=0.040). However, there was no significant association of SUV_{max} with R-CHOP response (*P*=0.714). *TP53* mutation was significantly associated with the poor response of R-CHOP (*P*=0.001) and was an independent predictor of non-complete metabolic response (non-CMR). *TP53* mutation combined with Ann Arbor stage, International Prognostic Index (IPI) score and serum LDH level could better predict R-CHOP response than each factor alone. **Conclusion:** *MYD88*^{L265P} DLBCL had higher baseline ¹⁸F-FDG PET/CT SUV_{max}. The baseline SUV_{max} was not associated with R-CHOP response. However, *TP53* mutation was significantly correlated with poor response of R-CHOP in DLBCL patients. *TP53* mutation combined with clinicopathological characteristics could better predict R-CHOP response. The associations of gene alterations and SUV_{max} with prognosis of DLBCL patients needed to be explored in the future.

[**Key words**] Diffuse large B cell lymphoma; Genetic alterations; ¹⁸F-FDG PET/CT; SUV_{max}; R-CHOP; Therapeutic response

弥漫性大B细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 最常见的组织学类型, 也是成年人最常见的淋巴瘤类型^[1]。DLBCL具有高度侵袭性, 在临床病理学特征、免疫表型、基因异常、化疗反应性及患者预后方面具有显著的异质性^[1]。接近40%的患者对现有的利妥昔单抗与环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松 (rituximab combined with cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, oncovin, and prednisone, R-CHOP) 治疗方案不敏感, 预后较差^[1]。因此, 早期预测R-CHOP治疗效果差的患者, 对于及时更换治疗方案、应用其他的靶向治疗药物以及指导分层治疗等具有重要意义。

PET/CT是DLBCL诊断过程中不可或缺的影像学检查手段, 在DLBCL的诊断、分期、

疗效评估及预后预测中发挥着重要作用^[2]。放射性标记葡萄糖类似物¹⁸F-FDG (氟代脱氧葡萄糖) 是目前应用最广泛的示踪剂。PET/CT显示的¹⁸F-FDG摄取水平可反映肿瘤细胞的糖代谢水平, 标准化摄取值 (standard uptake value, SUV) 是评估¹⁸F-FDG摄取水平的半定量指标。SUV_{max}值是病灶中的最大摄取值。已有研究^[3]显示, 治疗前高的SUV_{max}值与DLBCL患者接受R-CHOP治疗和嵌合抗原受体T细胞疗法 (chimeric antigen receptor T-cell therapy, CAR-T) 后的预后差相关。R-CHOP治疗结束后的PET/CT结果可以预测患者的无病生存和总体生存情况^[4]。然而, DLBCL治疗前SUV_{max}值与R-CHOP治疗效果的关系尚不清楚。

有研究^[1]表明, DLBCL在分子遗传学特征上具有高度异质性。通过基因表达谱分析, 根

据恶性B细胞的起源可以将DLBCL分为生发中心B细胞样（germinal center B-cell-like, GCB）型和活化的B细胞（activated B cell, ABC）型。此外，DLBCL包含多种多样的基因突变类型，GCB型DLBCL主要富含染色质修饰相关基因突变，如*EZH2*、*CREBBP*等，而ABC型则富含具有活化核因子 κ B（nuclear factor kappa-B, NF- κ B）信号转导通路和B细胞受体信号转导通路相关的基因突变，如*MYD88*、*CD79B*等。每种DLBCL平均有7~17种突变类型，多种突变类型会聚类出现^[1]。近年来，多项研究^[5-6]通过分析DLBCL的基因变异谱特征，包括基因突变、体细胞拷贝数变异及结构变异，将DLBCL分成不同的分子分型。DLBCL中的基因变异特征是否与治疗前SUV_{max}及治疗后代谢缓解相关值得深入研究。

¹⁸F-FDG摄取反映肿瘤细胞糖代谢的状态，与肿瘤的增殖能力和恶性程度密切相关。肿瘤细胞中不同的遗传学改变可能进一步导致代谢活性的不同，因此肿瘤细胞¹⁸F-FDG摄取可能与肿瘤相关基因异常相关^[4]。有研究^[7-8]证实，SUV_{max}值与肿瘤中特定的基因异常相关。然而，DLBCL中的分子遗传学特征与¹⁸F-FDG PET/CT SUV_{max}值的相关性以及R-CHOP治疗反应的相关性尚不清楚。本研究旨在分析DLBCL的分子遗传学特征与治疗前¹⁸F-FDG PET/CT检测的基线SUV_{max}值之间的相关性，及其与临床病理学特征、R-CHOP治疗反应的相关性，并探讨其潜在的临床意义。

1 资料和方法

1.1 病例选择和临床资料收集

收集复旦大学附属肿瘤医院2022年1月—2023年12月淋巴瘤481基因panel DNA二代测序（next-generation sequencing, NGS）检测的DLBCL患者。该组病例的入组标准为：①经2位病理科医师根据2022年第5版世界卫生组织（World Health Organization, WHO）造血与淋巴瘤组织肿瘤分类标准诊断为DLBCL，主要为非特指型（DLBCL not specified, DLBCL NOS），少部分为双打击高级别B细胞淋巴瘤；②治疗前经淋巴瘤481基因panel DNA NGS检测；③治疗前接受影像学¹⁸F-FDG PET/CT检查；④未接受化疗、放疗或靶向治疗的初治患者。排除标准为：①未收集到临床病理学资料的患者；②病理学诊断不是DLBCL；③PET/CT检查前接受过化疗的患者。收集该组病例的临床病理学参数，

包括患者年龄、性别、血清乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）水平、原发部位、Ann Arbor分期、国际预后指数（International Prognostic Index, IPI）结外器官累犯情况以及免疫组织化学检测结果。收集该组病例治疗前经PET/CT检查的¹⁸F-FDG摄取SUV_{max}值以及经R-CHOP治疗后PET/CT的检查结果。样本的采集经由复旦大学附属肿瘤医院医学伦理委员会批准（伦理批号：050432-4-2307E）并获得患者知情同意。

1.2 NGS和生物信息学分析

福尔马林固定石蜡包埋（formalin-fixed paraffin-embedded, FFPE）组织用于基因组DNA提取。组织脱蜡后，采用QIAamp DNA FFPE组织试剂盒[凯杰企业管理（上海）有限公司]提取DNA。测序文库制备使用KAPA Hyper Prep文库构建试剂盒（美国KAPA Biosystems公司），靶向富集使用针对481个淋巴血液系统肿瘤相关基因定制的xGen锁定探针（美国Integrated DNA Technologies公司）来富集DNA文库并进行杂交，在Illumina NextSeq 550平台（美国Illumina公司）上进行双末端读取测序，平均测序深度大于1 000倍。使用Trimmomatic处理FASTQ文件以进行质量控制，使用Burrows-Wheeler Aligner将测序数据对应到人类基因组hg19版本。所有突变均使用IGV（Integrative Genomics Viewer v2.3, RRID:SCR_011793）确认。对于*MYC*、*BCL2*和*BCL6*基因重排，荧光原位杂交（fluorescence *in situ* hybridization, FISH）检测或NGS有任意一种方法检测结果为阳性，则判定为重排阳性。

1.3 FISH检测

在FFPE切片上进行FISH检测。探针分别使用Vysis LSI MYC、BCL2或BCL6双色分离探针（美国Abbott Molecular公司）。采用Bioview软件进行图像捕获。由2位病理科医师对每个病例选取至少50个分裂间期细胞核进行独立评分。大于15%的肿瘤细胞内可见红绿信号分离定义为重排阳性。

1.4 PET/CT检查

所有患者均在复旦大学附属肿瘤医院核医学科接受PET/CT检查。患者禁食6 h以上，空腹血糖控制在10 mmol/L以内，静脉注射¹⁸F-FDG（3.7 MBq/kg），休息1 h后使用Biograph mCT Flow PET/CT机（德国Siemens公司）进行全身扫描（从头颅顶部至股中上段）。采用低剂量CT扫描用于衰减和散射校正，并在低剂量CT扫

描的同时进行覆盖相同空间范围的PET扫描;使用高斯滤波器迭代重建图像并进行分析。PET/CT显像结果由2位经验丰富的核医学科医师进行独立评估,每位医师都具有5年以上的工作经验。使用Syngo PET/CT工作站(德国Siemens公司)处理和分析图像;应用三维感兴趣区体积(volume of interest, VOI)技术测定病灶的SUV_{max}值。收集治疗前基线的SUV_{max}值,以及6~8个周期R-CHOP治疗后的PET/CT检查结果,根据Deauville五分量表和Lugano 2014淋巴瘤治疗效果评价标准评估R-CHOP治疗反应:PET/CT检查结果评分1、2、3分伴或不伴有残存肿块影为完全代谢缓解(complete metabolic response, CMR);评分4或5分,与基线相比摄取降低,影像残存病灶可为任意大小为部分代谢缓解(partial metabolic response, PMR);评分为4或5分,与基线相比摄取值无明显变化为疾病稳定(stable disease, SD);评分4或5分,摄取较基线升高和(或)在中期或治疗结束评价时出现新的FDG摄取增高病灶为疾病进展(progressive disease, PD)。

1.5 统计学处理

SUV_{max}值作为连续性变量进行分析,为计量资料;DLBCL基因变异特征及临床病理学参数作为分类变量进行分析,为定性资料。对于组间比较,如独立样本数据符合正态分布且方差齐,则采用 t 检验;如方差不齐,则采用校正 t 检验;非正态分布则采用Mann-Whitney U 检验比较两组分类变量间的差异。使用卡方检验分析分类变量间相关性。DLBCL基因变异特征及SUV_{max}值与治疗反应的关系采用二元logistic回归模型。使用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)法分析基因变异特征及临床病理学参数预测R-CHOP治疗反应的能力。上述统计学分析使用SPSS 29.0软件及GraphPad Prism 10.0软件。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者临床病理学资料

总计191例DLBCL按照纳入和排除标准筛选后入组本研究的分析(图1)。患者的平均年龄为56岁(范围16~85岁),男性占55.0%

(105/191),女性占45.0%(86/191)。有的病例没有收集到原发部位、Ann Arbor分期或血清LDH水平等临床病理学参数,因此,不同的临床病理学参数对应的病例数不同(图1)。原发部位位于淋巴结内的病例有56例(31.1%, 56/180),位于淋巴结外的有124例(68.9%, 124/180);Ann Arbor分期为I、II期的有70例(39.1%, 70/179),III、IV期的有63例(60.9%, 109/179);IPI指数为0~2分(低危)的有106例(59.6%, 106/178),3~5分(高危)的有72例(40.4%, 72/178);血清LDH水平正常(< 250 U/L)的有106例(59.6%, 106/178),高于正常(≥ 250 U/L)的有72例(40.4%, 72/178)。根据Hans法则将DLBCL分为GCB型和非GCB(non-GCB)型,其中GCB型占47.7%(84/176),non-GCB型占52.3%(92/176)。超过2个(≥ 2)个结外器官受累的病例有115例(64.6%, 115/178), < 2 个结外器官受累的有63例(35.4%, 63/178,表1)。

2.2 DLBCL NGS检测和¹⁸F-FDG PET/CT SUV_{max}结果及两者的相关性

在本组191例经NGS检测的DLBCL中,发生频率较高的基因变异特征依次是*CDKN2A/B*拷贝数减少(62/191, 32.5%)、*BCL6*基因重排(61/191, 31.9%)、*TP53*突变(52/191, 27.2%)、*MYD88*^{L265P}突变(47/191, 24.6%)、*KMT2D*突变(42/191, 22.0%)、*CD79B*突变(32/191, 16.8%)、*MYC*基因重排(25/191, 13.1%)、*BTG1/2*突变(23/191, 12.0%)、*TNFAIP3*突变(23/191, 12.0%)和*B2M*突变(15/191, 7.9%)。伴有*BCL2*和*MYC*基因重排的双打击高级别B细胞淋巴瘤的发生率为3.1%(6/191)(表2,图2)。SUV_{max}值范围是5.10~63.10(24.44 ± 10.70 ,中位22.80)。进一步分析各基因变异与SUV_{max}的关系,Mann-Whitney U 检验分析显示*MYD88*^{L265P}突变型DLBCL的SUV_{max}值显著高于*MYD88*野生型DLBCL($P < 0.05$,图3),其余高频基因变异包括*TP53*突变、*CDKN2A/B*拷贝数减少、*CD79B*突变、*KMT2D*突变、*TNFAIP3*突变、*B2M*突变、*EZH2*突变、*BTG1/2*突变、*CREBBP*突变,以及*MYC*、*BCL2*、*BCL6*基因重排均与SUV_{max}无显著的相关性(P 均 > 0.05 ,表2)。

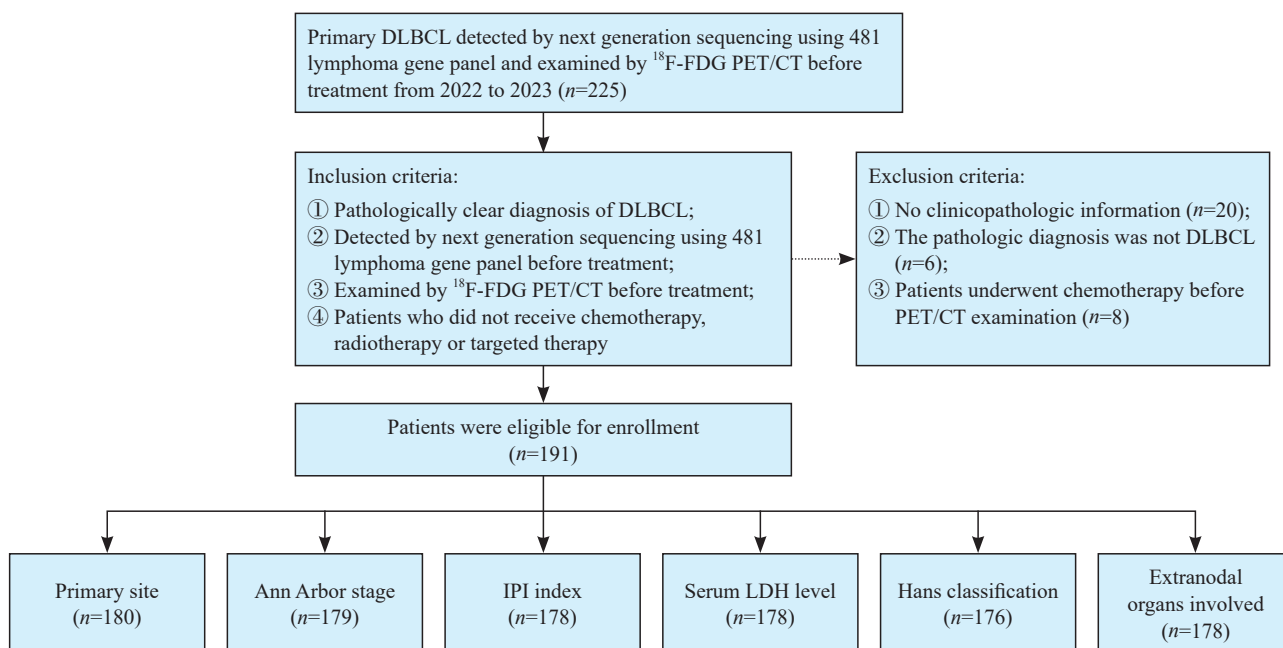


图1 患者纳入和排除标准的流程图

Fig. 1 Flow diagram of participant selection

表1 患者临床病理学特征及与治疗前¹⁸F-FDG PET/CT SUV_{max}值的关系

Tab. 1 Patients' clinicopathological characteristics and their correlations with SUV_{max} detected by PET/CT before treatment

Clinicopathological characteristics	Case n(%)	SUV _{max} ($\bar{x} \pm s$)	P value	Mann-Whitney U value
Age/year				
≤60	117 (61.2)	24.63 ± 11.39	0.888	4 276
>60	74 (38.7)	24.14 ± 9.57		
Gender				
Male	105 (55.0)	24.11 ± 9.41	0.837	4 437
Female	86 (45.0)	24.84 ± 12.13		
Primary site				
Nodal	56 (31.1)	24.15 ± 12.31	0.468	3 237
Extranodal	124 (68.9)	24.50 ± 9.59		
Ann Arbor stage				
I - II	70 (39.1)	23.96 ± 10.95	0.678	3 674
III - IV	109 (60.9)	24.66 ± 10.25		
IPI				
Low (0-2)	106 (59.6)	22.81 ± 10.12	0.408	946
High (3-5)	72 (40.4)	26.75 ± 10.76		
Serum LDH level (U·L ⁻¹)				
<250	106 (59.1)	22.69 ± 9.68	0.012	2 975
≥250	72 (40.9)	26.67 ± 11.04		
Type (IHC)				
GCB	84 (47.7)	22.63 ± 9.27	0.040	3 194
Non-GCB	92 (52.3)	26.21 ± 11.32		
≥2 extranodal organs involved				
Yes	115 (64.6)	24.31 ± 10.71	0.990	3 618
No	63 (35.4)	24.40 ± 10.25		

IPI: International Prognostic Index; LDH: Lactate dehydrogenase; IHC: Immunohistochemistry; GCB: Germinal center B-cell like.

表2 DLBCL基因变异特征与¹⁸F-FDG PET/CT SUV_{max}的相关性Tab. 2 The associations of DLBCL genetic alterations with ¹⁸F-FDG PET/CT SUV_{max}

Genetic alterations	Case n(%)	SUV _{max} ($\bar{x} \pm s$)	P value	Mann-Whitney U value
<i>MYD88</i> ^{L265P} mutation				
Positive	47 (24.6)	26.27 ± 8.38	0.039	2 662
Negative	144 (75.4)	23.84 ± 11.31		
<i>TP53</i> mutation				
Positive	52 (27.2)	24.43 ± 10.53	0.953	4 569
Negative	139 (72.8)	24.44 ± 10.79		
<i>CDKN2A/B</i>				
Loss	62 (32.5)	24.2 ± 9.87	0.978	3 989
Without loss	129 (67.5)	24.55 ± 11.11		
<i>CD79B</i> mutation				
Positive	32 (16.8)	24.84 ± 12.34	0.693	2 431
Negative	159 (83.2)	24.36 ± 10.37		
<i>KMT2D</i> mutation				
Positive	42 (22.0)	23.52 ± 9.50	0.705	3 009
Negative	149 (78.0)	24.70 ± 11.02		
<i>TNFAIP3</i> mutation				
Positive	23 (12.0)	28.13 ± 12.73	0.229	1 632
Negative	168 (88.0)	23.93 ± 10.33		
<i>B2M</i> mutation				
Positive	15 (7.9)	29.83 ± 11.14	0.059	932
Negative	176 (92.1)	23.98 ± 10.56		
<i>EZH2</i> mutation				
Positive	8 (4.2)	22.33 ± 9.44	0.536	635.5
Negative	183 (95.8)	24.53 ± 10.76		
<i>BTG1/2</i> mutation				
Positive	23 (12.0)	26.55 ± 12.54	0.557	1 785
Negative	168 (88.0)	24.15 ± 10.43		
<i>CREBBP</i> mutation				
Positive	13 (6.8)	22.44 ± 9.80	0.423	1 001
Negative	178 (93.2)	24.58 ± 10.77		
<i>MYC</i> translocation				
Positive	25 (13.1)	23.38 ± 11.12	0.364	2 921
Negative	166 (86.9)	24.48 ± 10.58		
<i>BCL6</i> translocation				
Positive	61 (31.9)	24.92 ± 10.17	0.349	4 175
Negative	130 (68.1)	24.03 ± 11.16		
<i>BCL2</i> translocation				
Positive	14 (7.3)	23.08 ± 9.18	0.699	1 975
Negative	177 (92.7)	24.64 ± 10.91		
Double-hit				
Yes	6 (3.1)	22.44 ± 7.31	0.777	6 87.5
No	185 (96.9)	24.53 ± 10.82		

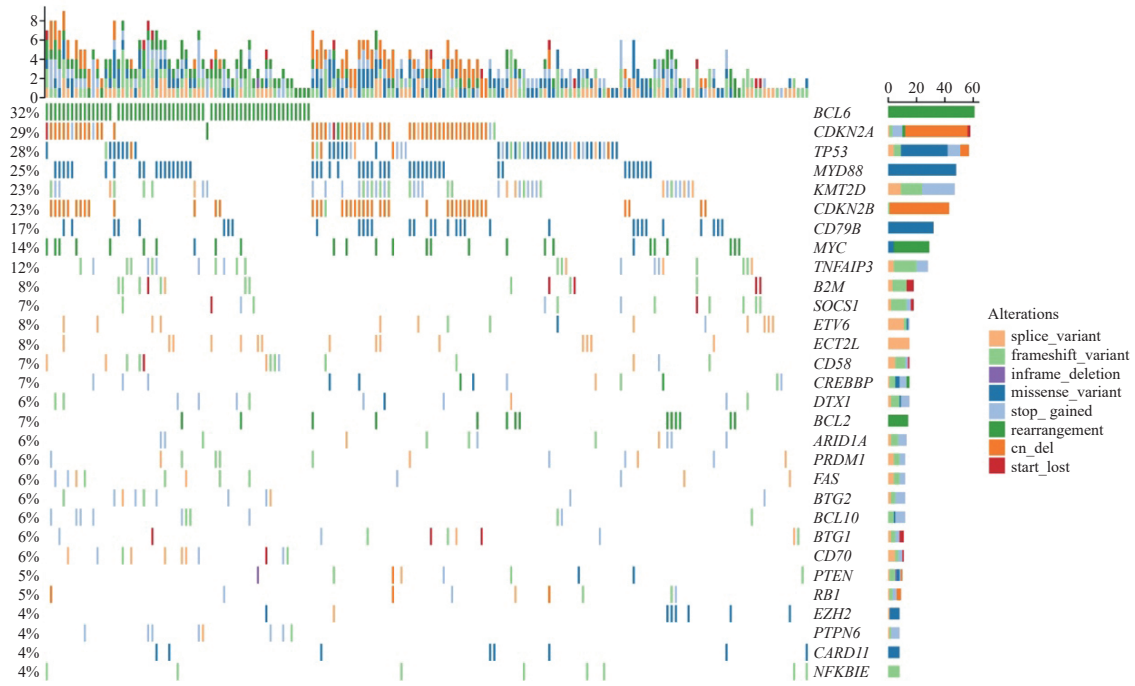


图2 191例DLBCL患者的基因变异分布图

Fig. 2 The genetic alterations of 191 DLBCL patients

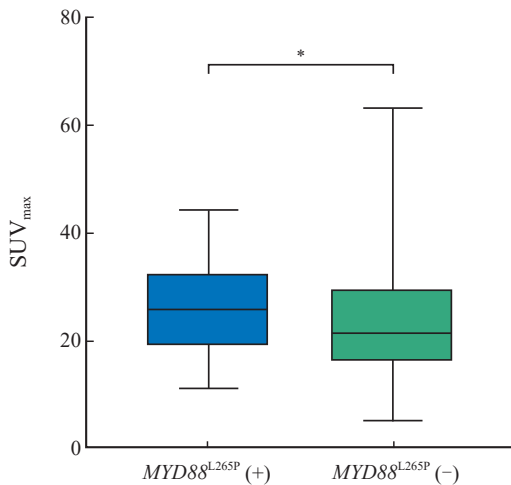


图3 DLBCL *MYD88*^{L265P}突变与¹⁸F-FDG PET/CT SUV_{max}的相关性

Fig. 3 The association of *MYD88*^{L265P} mutation with ¹⁸F-FDG PET/CT SUV_{max} in DLBCL

The baseline SUV_{max} of *MYD88*^{L265P} DLBCL was significantly higher than that of *MYD88* wild type DLBCL (*: $P=0.039$).

研究^[9]显示, *TP53*突变型蛋白会促进葡萄糖转运蛋白1/4 (glucose transporter1/4, GLUT1/4) 的表达, 增加葡萄糖的摄取, 促进肿瘤细胞的有氧糖酵解。*TP53*突变在多种肿瘤包括胰腺癌、肺癌等的代谢重编程中发挥重要作用, 并促进肿瘤恶性进展^[10-11]。因此, 本研究进一步纳入其他肿瘤类型, 分析*TP53*突变与¹⁸F-FDG PET/CT SUV_{max}值的关系, 以了解本研究中两者分析方法和结果的可靠性。我们选取了复旦大学附属肿瘤医院2023—2025年治疗

前经NGS和PET/CT检测的上皮源性恶性肿瘤94例, 包括肺癌 (52例)、胰腺癌 (25例)、肠癌 (9例)、胃癌 (1例)、胆管细胞癌 (3例)、卵巢癌 (2例) 及子宫内膜癌 (2例), 其中*TP53*突变的肿瘤有48例 (48/94, 51.1%)。Mann-Whitney *U*检验分析显示, *TP53*突变型肿瘤的SUV_{max}值 (13.86 ± 6.46) 显著高于*TP53*突变阴性的肿瘤 (8.14 ± 5.09, $P<0.001$, 图4)。

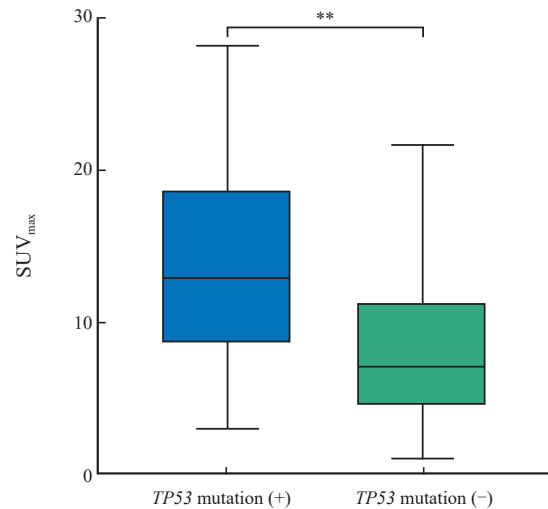


图4 *TP53*突变与上皮性恶性肿瘤¹⁸F-FDG PET/CT SUV_{max}的相关性

Fig. 4 The association of *TP53* mutation with ¹⁸F-FDG PET/CT SUV_{max} of epithelial tumors

The baseline SUV_{max} of epithelial tumors with *TP53* mutation was significantly higher than that of *TP53* wild type tumors (**: $P<0.001$).

2.3 DLBCL ¹⁸F-FDG PET/CT SUV_{max}与临床病理学特征的相关性

本研究将¹⁸F-FDG PET/CT SUV_{max}值作为连续性变量, Mann-Whitney *U*检验分析得出DLBCL高的SUV_{max}值与高血清LDH水平 (≥ 250 U/L, $P < 0.05$) 及non-GCB亚型 ($P < 0.05$) 显著相关, 而与患者年龄 ($P < 0.05$)、性别 ($P < 0.05$)、原发部位 ($P < 0.05$)、Ann Arbor分期 ($P < 0.05$)、IPI指数 ($P < 0.05$)、结外器官受累 ($P < 0.05$) 无显著的相关性 (P 均 > 0.05 , 表1)。

2.4 DLBCL基因变异特征及¹⁸F-FDG PET/CT SUV_{max}值与R-CHOP治疗反应的相关性

本组病例中接受一线R-CHOP化疗并于治疗结束后经PET/CT检测的DLBCL有154例, 根据Deauville五分量表及Lugano 2014淋巴瘤治疗效果评价标准评价患者的治疗反应, 其中119例为CMR, 25例为PMR, 9例为PD, 1例为SD。卡方检验分析得出 $TP53$ 突变的DLBCL患者R-CHOP治疗后达到CMR的比例显著低于 $TP53$ 野生型DLBCL (60% vs 84%, $P = 0.001$, 图5), 双打

击高级别B细胞淋巴瘤达到CMR的比例低于非双打击高级别B细胞淋巴瘤 (40% vs 79%), 然而由于双打击高级别B细胞淋巴瘤病例数较少 ($n = 5$), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。其他基因变异类型与患者治疗反应无显著的相关性 (图5)。单因素二元logistic回归分析显示, $TP53$ 基因突变、高Ann Arbor分期 (III、IV期)、高IPI指数 (3~5分) 及高血清LDH水平 (≥ 250 U/L) 的DLBCL患者R-CHOP治疗后非完全代谢缓解 (PMR+PD+SD, non-CMR) 的风险显著增加 (表3)。

多因素二元logistic回归分析显示, $TP53$ 基因突变、高Ann Arbor分期 (III、IV期) 是患者化疗后non-CMR的独立预测因子。接着, 我们使用ROC曲线分析 $TP53$ 基因突变, Ann Arbor分期预测R-CHOP治疗反应的能力, 结果显示, 与单独变量相比, 联合 $TP53$ 基因突变、Ann Arbor分期、IPI指数及血清LDH水平能够更好地预测DLBCL患者R-CHOP差的治疗反应即non-CMR [曲线下面积 (area under curve, AUC) = 0.782, $P < 0.001$, 图6]。

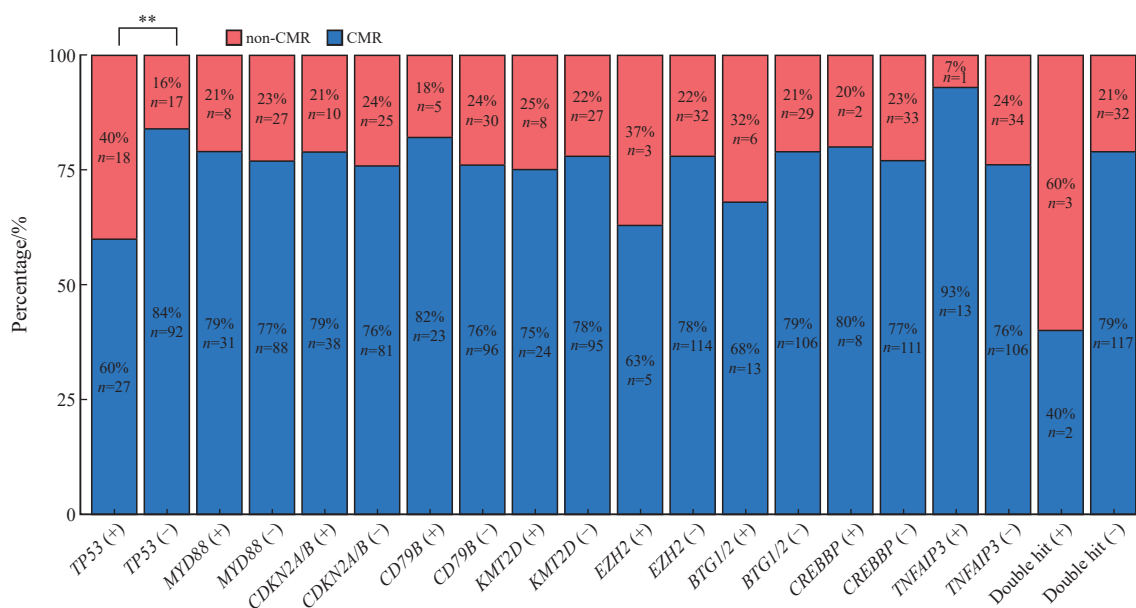


图5 DLBCL基因变异特征与R-CHOP治疗反应的关系

Fig. 5 The associations of DLBCL genetic alterations with R-CHOP response

A significantly higher percentage of $TP53$ mutation DLBCL did not reach CMR compared with $TP53$ wild type DLBCL (**: $P = 0.001$). There were no significant associations between other gene alterations of DLBCL and R-CHOP response.

表3 DLBCL基因变异特征及¹⁸F-FDG PET/CT SUV_{max}值与R-CHOP治疗反应的相关性Tab. 3 The associations of DLBCL genetic alterations and ¹⁸F-FDG PET/CT SUV_{max} with R-CHOP response

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis					
	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	B value	Std. error	Wald χ^2
SUV _{max}									
Low	1 [Reference]								
High	1.152	0.542-2.448	0.714						
Age/year									
≤60	1 [Reference]								
>60	1.268	0.584-2.752	0.548						
Gender									
Male	1 [Reference]								
Female	0.954	0.447-2.033	0.902						
Primary site									
Nodal	1 [Reference]								
Exnodal	0.510	0.223-1.164	0.111						
Ann Arbor stage									
I - II	1 [Reference]								
III-IV	4.672	1.806-12.084	0.001	6.708	1.987-22.640	0.002	1.920	0.605	10.065
IPI									
Low (0-2)	1 [Reference]								
High (3-5)	2.869	1.300-6.331	0.009	0.835	0.234-2.980	0.781	-0.043	0.535	0.006
Serum LDH level (U·L ⁻¹)									
<250	1 [Reference]								
≥250	2.714	1.252-5.887	0.011	2.377	0.876-6.453	0.089	0.896	0.491	3.333
Type (IHC)									
GCB	1 [Reference]								
Non-GCB	0.871	0.405-1.871	0.723						
≥2 extranodal organs involved									
No	1 [Reference]								
Yes	1.519	0.695-3.318	0.295						
MYD88 mutation	0.841	0.346-2.046	0.703						
TP53 mutation	3.608	1.638-7.946	0.001	6.331	2.404-16.673	<0.001	1.765	0.479	13.598
CDKN2A/B loss	0.853	0.372-1.952	0.706						
CD79B mutation	0.696	0.243-1.989	0.498						
KMT2D mutation	1.173	0.473-2.905	0.731						
TNFAIP3 mutation	0.240	0.030-1.901	0.176						
B2M mutation	2.065	0.568-7.509	0.271						
EZH2 mutation	2.137	0.485-9.428	0.316						
BTG1/2 mutation	1.687	0.590-4.825	0.329						
CREBBP mutation	0.841	0.170-4.155	0.832						
Double-hit	5.484	0.879-34.238	0.069						

DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma; GCB: Germinal center B-cell-like; IHC: Immunohistochemistry; IPI: International Prognostic Index; LDH: Lactate dehydrogenase; CI: Confidence interval; OR: Odds ratio.

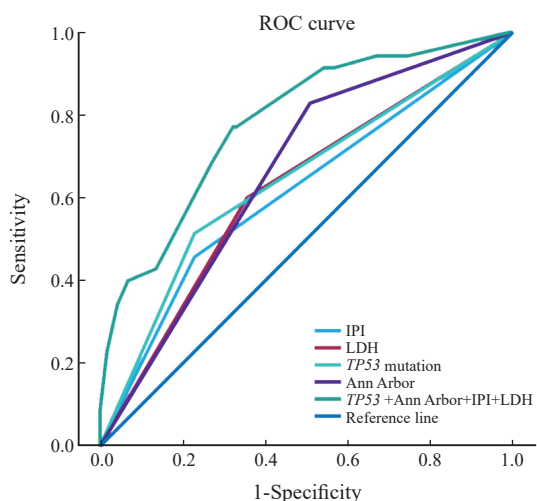


图6 ROC曲线分析TP53突变联合临床病理学参数预测R-CHOP治疗反应的能力

Fig. 6 ROC curve analysis of the predictive ability of TP53 mutation combined with clinicopathological characteristics to R-CHOP response

ROC curve showed that the area under the ROC curve (AUC) of TP53 mutation combined with Ann Arbor stage, IPI score and serum LDH level to predict R-CHOP response was higher than those of each factor alone (AUC=0.782, $P<0.001$).

3 讨论

DLBCL经NGS检测的分子遗传学特征和患者治疗前¹⁸F-FDG PET/CT检查的SUV_{max}值在预测患者预后及治疗反应中具有潜在的临床价值, 而寻找早期预测R-CHOP治疗反应的分子标志物对于指导患者分层治疗具有重要意义。本研究中我们分析了DLBCL的分子遗传学特征与¹⁸F-FDG PET/CT SUV_{max}值的关系及其与临床病理学特征、R-CHOP治疗反应的相关性。对191例DLBCL的回顾性研究表明, DLBCL MYD88^{L265P}突变与高SUV_{max}值显著相关; DLBCL治疗前高SUV_{max}值与高血清LDH水平 (≥ 250 U/L) 及non-GCB亚型显著相关; 本研究通过R-CHOP治疗后的PET/CT检测评估治疗反应, 结果显示, DLBCL中TP53基因突变与R-CHOP治疗反应差显著相关, 且是预测治疗反应的独立预测因子。

MYD88基因编码一种细胞质接头蛋白, 介导IL-1受体激酶激活和下游NF- κ B信号转导通路活化。MYD88^{L265P}突变促进MYD88蛋白多聚化, 使得NF- κ B信号转导通路持续活化, 进而促进肿瘤增殖^[12]。多项研究^[13-14]结果显示, MYD88^{L265P}突变与DLBCL患者预后差相关。Mohamed等^[13]报道, MYD88突变与DLBCL高IPI指数相关。Ebid等^[14]的研究结果显示, MYD88突变与患者预后差相关,

可以预测患者的总体死亡率。本研究显示, MYD88^{L265P}突变与高SUV_{max}值显著相关, 该突变可提示肿瘤细胞具有高糖代谢状态和高增殖活性。未来, 我们期待更多深入的机制研究探讨MYD88基因突变与DLBCL糖代谢调控之间的内在联系, 为DLBCL的精准治疗提供更多的线索。

MYD88^{L265P}突变可使B细胞受体 (B lymphocyte receptor, BCR) 信号转导通路持续活化, 而Bruton酪氨酸激酶 (Bruton tyrosine kinase, BTK) 将BCR信号转导通路与NF- κ B信号转导通路连接, 其对于DLBCL细胞的持续生存至关重要。因此靶向BTK的抑制剂依布替尼 (ibrutinib) 可以阻断NF- κ B信号转导通路, 抑制携带MYD88^{L265P}突变的DLBCL细胞的增殖。多项临床试验^[15-16]显示, 依布替尼在以MYD88^{L265P}突变和 (或) CD79B突变为特征的ABC型DLBCL或MCD/C5亚型的DLBCL中显示出较好的疗效。

“Phoenix” II期临床试验及GUIDANCE-01临床试验均显示在MCD型DLBCL中, R-CHOP联合依布替尼组患者的完全缓解率及无病生存期优于R-CHOP组^[15-16]。Mandato等^[12]的研究结果显示, MYD88^{L265P}突变型蛋白通过招募DOCK8激活SYK, 进一步增强近端BCR信号转导通路, 促进DLBCL的增殖。抑制DOCK8可以增加MYD88^{L265P}突变型DLBCL对于BTK抑制剂的敏感性。因此明确MYD88^{L265P}突变及其作用机制对于DLBCL患者新型治疗方案的制订至关重要。本研究结果显示, ¹⁸F-FDG PET/CT SUV_{max}值与其他DLBCL常见的突变类型及BCL2、BCL6、MYC基因易位之间无显著的相关性, 提示这些基因异常可能对DLBCL的糖代谢调控无显著影响。

有研究^[9]报道TP53突变型蛋白会促进葡萄糖转运蛋白1/4 (GLUT1/4) 的表达, 增加葡萄糖的摄取, 促进肿瘤细胞的有氧糖酵解。Liao等^[11]研究显示TP53野生型蛋白促进FRMD4A基因的转录, 促进circFRMD4A的形成, 而circFRMD4A抑制PKM2的作用, 进而抑制肿瘤的有氧糖酵解。Ryu等^[17]报道, TP53突变型进展期卵巢癌的治疗前SUV_{max}值显著高于TP53野生型卵巢癌。Haghighat Jahromi等^[18]的一项研究纳入乳腺癌、胃癌、肠癌及肺癌患者, 分析得出TP53突变的肿瘤SUV_{max}平均值显著高于TP53突变阴性者。以上研究提示, TP53突变在肿瘤的代谢重编程中发挥重要作用, 促进肿瘤的恶性进展。为进一步明确本研究中基因突变与糖代谢

关系分析的可靠性，本研究纳入常见上皮性恶性肿瘤类型，分析 $TP53$ 突变与 ^{18}F -FDG PET/CT SUV_{max} 值的关系，结果显示， $TP53$ 突变型肿瘤的 SUV_{max} 值显著高于 $TP53$ 突变阴性的肿瘤。该结果与上述文献报道一致，印证了本研究DLBCL基因变异与治疗前 ^{18}F -FDG PET/CT SUV_{max} 分析结果的可靠性。与常见的上皮性恶性肿瘤不同，在DLBCL中，除 $MYD88$ 突变外， $TP53$ 基因突变及其他基因变异与治疗前 SUV_{max} 均无显著相关性。

^{18}F -FDG PET/CT SUV_{max} 值反映肿瘤细胞的糖代谢水平，高 SUV_{max} 值与肿瘤高增殖能力和侵袭性相关。有研究^[19]显示，高 SUV_{max} 值与DLBCL高的Ann Arbor分期及LDH水平相关。本研究结果证实， SUV_{max} 值与高LDH水平显著相关。此外，本研究结果还显示，non-GCB型DLBCL的 SUV_{max} 值显著高于GCB型，提示non-GCB型DLBCL具有更高的糖代谢活性和肿瘤增殖活性。

本研究通过R-CHOP一线治疗后DLBCL的PET/CT检测结果评估患者对R-CHOP治疗的反应，发现 $TP53$ 基因突变的DLBCL患者中存在较高比例没有达到CMR，提示对R-CHOP治疗的反应差。双打击高级别B细胞淋巴瘤也存在较高比例的患者没有达到CMR，但由于病例数较少，差异并无统计学意义。而 $MYD88$ 等其他基因突变型DLBCL显示患者对R-CHOP治疗的反应较好。DLBCL治疗前 SUV_{max} 值与患者对R-CHOP治疗的反应无显著的相关性。Mendeville等^[20]的研究显示C2/A53型DLBCL患者对R-CHOP治疗的反应差，存在较高比例的患者未达到CMR，提示C2/A53型的难治性，而C5/MCD等其他亚型显示较好的R-CHOP治疗反应，我们的研究结果与上述研究结果一致。该项研究同时发现在达到CMR的DLBCL中，C5/MCD型患者的无病生存期和总体生存期较短，提示这一亚型存在较高的疾病复发率和进展率。Ebid等^[14]的研究结果也显示， $TP53$ 突变及 $MYD88$ 突变与DLBCL患者R-CHOP治疗后短的无进展生存期及总体生存期显著相关，本研究结果提示，DLBCL分子遗传学特征与治疗前 SUV_{max} 相关，并在患者的分层治疗及疗效预测中具有重要的临床意义。

本研究也存在着一一定的局限性。首先，本文未进行DLBCL基因变异特征及 SUV_{max} 值与预后的相关性分析，无法证实基因变异特征及 SUV_{max} 值对DLBCL患者长期预后的影响，未来有待完善随访信息后进一步研究。其次，本研究纳入的

样本量较小，样本选择可能存在偏倚，未来有待扩大样本量，进一步明确DLBCL基因变异特征及 SUV_{max} 值的预测价值。

综上所述，本研究回顾性分析了191例DLBCL中NGS测序获得的分子遗传学特征与 ^{18}F -FDG PET/CT检测的基线 SUV_{max} 值之间的相关性及其与临床病理学特征、R-CHOP治疗反应的相关性。我们发现 $MYD88^{L265P}$ 突变与高 SUV_{max} 值显著相关；治疗前 SUV_{max} 值与R-CHOP治疗反应无显著的相关性，而 $TP53$ 基因突变与R-CHOP治疗反应差显著相关，是R-CHOP治疗后non-CMR的独立预测因子。联合 $TP53$ 突变、Ann Arbor分期、IPI指数及血清LDH水平能够更好地预测DLBCL患者对R-CHOP方案治疗的反应。

第一作者：

田田（ORCID: 0000-0003-3112-3735），博士，住院医师。

通信作者：

周晓燕（ORCID: 0000-0001-5999-7237），主任医师，教授，E-mail: xyzhou100@163.com。

作者贡献声明：

田田：设计选题，收集并分析数据，撰写文章；陈晨：收集病例，数据分析；魏然，包龙龙：进行实验，生信分析；顾丙新，张群岭，曹军宁：提供临床治疗信息；于宝华，李小秋：提供临床病理学信息；周晓燕：总体设计研究思路，确定研究方案，参与文章的修订及终版文章的审核。

[参 考 文 献]

- [1] CUTMORE N H, KRUPKA J A, HODSON D J. Genetic profiling in diffuse large B-cell lymphoma: the promise and the challenge [J]. *Mod Pathol*, 2023, 36(1): 100007.
- [2] CHEN Y, CHEN Z J, TAN X Y, et al. Role of body composition and metabolic parameters extracted from baseline ^{18}F -FDG PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Ann Hematol*, 2023, 102(10): 2779-2789.
- [3] GUI J B, LI M T, XU J, et al. ^{18}F -FDG PET/CT for prognosis and toxicity prediction of diffuse large B-cell lymphoma patients with chimeric antigen receptor T-cell therapy [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(8): 2308-2319.
- [4] IKEDA D, OURA M, UEHARA A, et al. Prognostic relevance of tumor-infiltrating $CD4^+$ cells and total metabolic tumor volume-based risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Haematologica*, 2024, 109(9): 2822-2832.
- [5] WRIGHT G W, HUANG D W, PHELAN J D, et al. A probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B cell lymphoma with therapeutic implications [J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(4): 551-568.e14.
- [6] LACY S E, BARRANS S L, BEER P A, et al. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: a Haematological Malignancy Research Network report [J]. *Blood*, 2020, 135(20): 1759-1771.

- [7] KIM G, KIM J, CHA H, et al. Metabolic radiogenomics in lung cancer: associations between FDG PET image features and oncogenic signaling pathway alterations [J] . Sci Rep, 2020, 10(1): 13231.
- [8] LEE D Y, OH J S, KIM J W, et al. Pre-operative dual-time-point [¹⁸F] FET/PET differentiates *CDKN2A/B* loss and *PIK3CA* mutation status in adult-type diffuse glioma: a single-center prospective study [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 52(2): 669–682.
- [9] SCHWARTZENBERG-BAR-YOSEPH F, ARMONI M, KARNIELI E. The tumor suppressor *p53* down-regulates glucose transporters *GLUT1* and *GLUT4* gene expression [J] . Cancer Res, 2004, 64(7): 2627–2633.
- [10] HINDES M T, MCELLIGOTT A M, BEST O G, et al. Metabolic reprogramming, malignant transformation and metastasis: lessons from chronic lymphocytic leukaemia and prostate cancer [J] . Cancer Lett, 2025, 611: 217441.
- [11] LIAO Q, DENG J, TONG J, et al. p53 induces circFRMD4A to suppress cancer development through glycolytic reprogramming and cuproptosis [J] . Mol Cell, 2025, 85(1): 132–149.e7.
- [12] MANDATO E, YAN Q S, OUYANG J, et al. *MYD88*^{L265P} augments proximal B-cell receptor signaling in large B-cell lymphomas *via* an interaction with DOCK8 [J] . Blood, 2023, 142(14): 1219–1232.
- [13] MOHAMED A H, ELFEKY M A, ELSHORBAGY S, et al. Prognostic values of myeloid differentiation factor 88 (MYD88) and transducin (β)-like receptor 1 (TBLR1) expression in tissues of diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma patients – an immunohistochemical study [J] . Contemp Oncol (Pozn), 2022, 26(1): 49–58.
- [14] EBID O A E H, EZZ EL ARAB L R, SAAD A S, et al. Prognostic impact of *MYD88* and *TP53* mutations in diffuse large B cell lymphoma [J] . Ann Hematol, 2023, 102(12): 3477–3488.
- [15] YOUNES A, SEHN L H, JOHNSON P, et al. Randomized phase III trial of ibrutinib and rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in non-germinal center B-cell diffuse large B-cell lymphoma [J] . J Clin Oncol, 2019, 37(15): 1285–1295.
- [16] ZHANG M C, TIAN S, FU D, et al. Genetic subtype-guided immunochemotherapy in diffuse large B cell lymphoma: the randomized GUIDANCE-01 trial [J] . Cancer Cell, 2023, 41(10): 1705–1716.e5.
- [17] RYU J M, JEONG Y Y, LEE S J, et al. Association between preoperative 18-FDG PET-CT SUV_{max} and next-generation sequencing results in postoperative ovarian malignant tissue in patients with advanced ovarian cancer [J] . J Clin Med, 2023, 12(6): 2287.
- [18] HAGHIGHAT JAHROMI A, CHANG G, KURZROCK R, et al. Standardized uptake value (SUV_{max}) in ¹⁸F-FDG PET/CT is correlated with the total number of main oncogenic anomalies in cancer patients [J] . Cancer Biol Ther, 2020, 21(11): 1067–1071.
- [19] MICHAUD L, BANTILAN K, MAUGUEN A, et al. Prognostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma treated with a risk-adapted immunochemotherapy regimen [J] . J Nucl Med, 2023, 64(4): 536–541.
- [20] MENDEVILLE M S, JANSSEN J, TJITSKE LOS-DE VRIES G, et al. Integrating genetic subtypes with PET scan monitoring to predict outcome in diffuse large B-cell lymphoma [J] . Nat Commun, 2025, 16(1): 109.

(收稿日期: 2025-02-20 修回日期: 2025-03-26)

(责任编辑: 王琳辉)

编者·作者·读者

观察性流行病学研究的报告指南——STROBE

观察性研究在调查疾病病因、医疗干预的效果和疾病方面具有重要作用, 主要设计类型包括队列研究、病例对照研究和横断面研究。如果观察性流行病学研究的报告不完整、不充分, 就会妨碍对研究结果的严格评价与合理解释。因此, 观察性流行病学研究必须完整、详细地报告与研究结果、偏倚、适用性等密切相关的重要内容, 使读者能够对研究的内部和外部真实性进行评价。

为更好地推动观察性流行病学研究的报告, 观察性流行病学研究的报告指南 (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology, STROBE) 应运而生。STROBE由一份清单组成, 该清单包含了在三种主要观察性流行病学研究类型 (即队列研究、病例对照研究和横断面研究) 中应报告的项目。

《中国癌症杂志》编辑部严格执行STROBE, 投稿作者需严格按照STROBE的要求进行主要观察性流行病学研究类型 (即队列研究、病例对照研究和横断面研究) 论文的撰写。

STROBE清单详见《中国癌症杂志》网址:

http://www.china-oncology.com/attached/file/20231008/20231008164253_648.pdf

《中国癌症杂志》编辑部