

¹⁸F-FDG PET/CT 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤临床分期及评价化疗反应中的价值

丁重阳, 李天女*, 杨文平, 孙 晋, 徐绪党

(南京医科大学第一附属医院核医学科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨 ¹⁸F-FDG PET/CT 对弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse B-cell large lymphoma, DLBCL)临床分期及评价化疗中期治疗反应的价值。方法:29 例初诊的 DLBCL 化疗前和化疗中期均行 ¹⁸F-FDG PET/CT 检查,根据肿瘤对化疗的反应将病例分为无反应组、部分反应组及完全反应组,采用 χ^2 检验和 Fisher 确切概率法比较 3 组患者的完全缓解率。结果:¹⁸F-FDG PET/CT 改变了 10.3%(3/29)患者的临床分期。无反应组、部分反应组及完全反应组的临床完全缓解率分别为 16.7%(1/6)、69.2%(9/13) 和 80.0%(8/10),3 组间差异有统计学意义($\chi^2 = 7.033, P = 0.030$)。完全反应组、部分反应组的完全缓解率明显高于无反应组($\chi^2 = 4.310, P = 0.038; \chi^2 = 5.730, P = 0.017$)。结论:¹⁸F-FDG PET/CT 显像有助于临床分期;化疗中期 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像有助于预测化疗疗效。

[关键词] 淋巴瘤;大 B 细胞;弥漫性;药物疗法;正电子发射型计算机断层扫描;¹⁸F-FDG;临床分期

[中图分类号] R814.42

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2014)01-094-05

doi:10.7655/NYDXBNS20140123

The value of ¹⁸F-FDG PET/CT for clinical staging and assessing therapeutic response to chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma

Ding Chongyang, Li Tiannv*, Yang Wenping, Sun Jin, Xu Xudang

(Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:**To explore the value of ¹⁸F-FDG PET/CT on clinical staging and assessment of chemotherapy response in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods:**¹⁸F-FDG PET/CT was performed before and after 3 or 4 cycles of chemotherapy in 29 patients with DLBCL. The patients were divided into three the groups:no response group, the partial response group and the complete response group. We compared the complete remission rate (CR) between the three groups. χ^2 test and Fisher exact test were performed with SPSS 17.0. **Results:**The stage of disease was changed in three patients (10.3%, 3/29) on the basis of pre-treatment ¹⁸F-FDG PET/CT. CR rates of the no response group, the partial response group and the complete response group were 16.7%, 69.2% and 80.0%, respectively ($\chi^2 = 7.033, P = 0.030$). CR rates of the complete response group and the partial response group were significantly higher than those of the no response group ($\chi^2 = 4.310, P = 0.038; \chi^2 = 5.730, P = 0.017$). **Conclusion:**¹⁸F-FDG PET/CT may be useful for clinical staging and assessment of chemotherapy response of middle stage in DLBCL.

[Key words] lymphoma; large B-cell; diffuse; drug therapy; positron emission tomography; fluorine-18 fluoro-deoxy-glucose; clinical staging

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(01):094-098]

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse B-cell large lymphoma, DLBCL) 是成人淋巴瘤中最常见的一种类型^[1],联合化疗方案已使 DLBCL 由不可治愈性疾

病变为潜在可治愈疾病。但由于 DLBCL 具有较强的异质性,如何客观地进行临床分期及评价化疗反应,对制订个体化治疗方案显得尤为重要。¹⁸F-FDG PET/CT 是一种全身、无创的功能代谢显像,可以准确地进行临床分期,并通过化疗前后病灶代谢的变化来评价治疗反应。笔者回顾性分析 33 例患者 ¹⁸F-

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(81202032)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: litiannv@126.com

FDG PET/CT显像结果,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2007年5月~2012年2月本院行PET/CT检查的DLBCL初诊患者33例,男20例,女13例,年龄16~81岁,平均年龄49岁。病例入组标准:①未并发其他肿瘤或慢性疾病;②采用利妥昔单抗克隆抗体+环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松(R-CHOP)或利妥昔单抗克隆抗体+阿霉素+长春新碱+依托泊苷+环磷酰胺+泼尼松(R-EPOCH)方案化疗,21d为1疗程;③化疗前1周内进行¹⁸F-FDG PET/CT检查,病灶¹⁸F-FDG摄取为阳性;④临床资料完整,随访时间>6个月。

1.2 方法

1.2.1 PET/CT检查

¹⁸F-FDG由美国GE公司的回旋加速器生产并通过自动合成模块自动合成,放化纯>95%。显像仪器为德国Siemens公司的Biograph 16 HR PET/CT扫描仪。所有患者均禁食6h以上,注药前空腹血糖 ≤ 7.0 mmol/L,按3.70~5.55 MBq/kg静脉注射¹⁸F-FDG,安静状态下药物在体内分布60min后,进行全身PET/CT检查。应用CT数据进行衰减校正,迭代法重建,层厚5.0 mm,最终获得横断、矢状、冠状面CT、PET及PET/CT融合图像。

1.2.2 图像分析

由2位有PET/CT诊断经验的影像学医师共同阅片。PET阳性病灶的诊断标准按国际淋巴瘤影像诊断小组推荐的标准^[2]:病灶部位出现高于周围正常组织的局灶性或弥漫性¹⁸F-FDG摄取,不必参照SUV阈值。以下情况定义为阴性:①中等或较大肿块(≥ 2 cm)¹⁸F-FDG摄取程度 \leq 纵隔血池;②肺内 ≥ 2 cm的结节¹⁸F-FDG摄取程度 \leq 纵隔血池;③化疗后几周内骨髓出现弥漫性¹⁸F-FDG摄取。

1.2.3 PET/CT评价化疗中期疗效的标准

参照2007年制订的恶性淋巴瘤疗效评价标准^[3]的影像学部分,结合本研究内容制订如下:①完全反应:所有病灶证据消失,PET阴性;②无反应:出现新的PET阳性病灶或原病灶缩小 $< 50\%$; (病灶数目 > 6 个时,测量6个最大病灶的最大垂直直径乘积之和;病灶数目 < 6 个时,测量所有病灶的最大垂直直径乘积之和);③部分反应:不符合①或②条件的。

1.2.4 完全缓解的标准

在化疗结束后根据2007年制订的恶性淋巴瘤疗效评价标准^[3]进行评价,随访6个月未发现淋巴瘤复发。

1.3 统计学方法

应用SPSS17.0统计软件,对各等级治疗反应的最终完全缓解率先进行 χ^2 检验,两两比较采用Fisher确切概率法检验;对化疗前后SUVmax的比较采用非参数秩和检验(Mann-Whitney U)。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ¹⁸F-FDG PET/CT对DLBCL分期的价值

33例患者化疗前行¹⁸F-FDG PET/CT显像,29例有阳性病灶;4例阴性患者包括2例脾脏DLBCL脾脏全切术后、1例回肠DLBCL术后、1例扁桃体DLBCL术后。29例入组的PET阳性患者,其中单纯淋巴结侵犯9例,单纯结外侵犯4例,淋巴结及结外器官均有侵犯16例。按Ann Arbor分期,I期1例,II期7例,III期10例,IV期11例。¹⁸F-FDG PET/CT改变了3例患者的临床分期:1例患者分期由IV期下调至III期,2例患者分期由III期上调至IV期。

2.2 ¹⁸F-FDG PET/CT评价DLBCL化疗中期化疗反应的价值

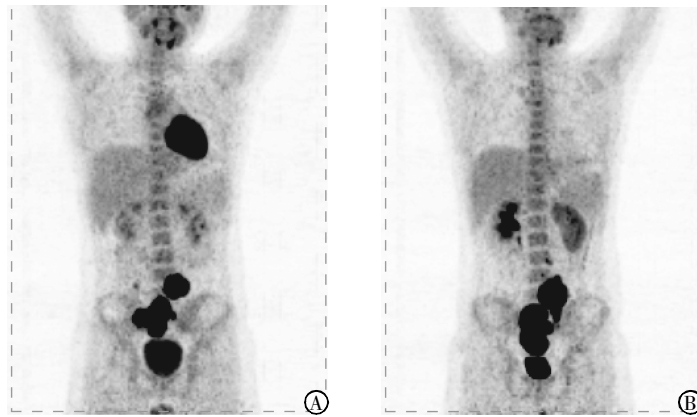
29例患者中采用R-CHOP方案化疗15例,采用R-EPOCH方案化疗14例。第2次¹⁸F-FDG PET/CT显像在R-CHOP方案化疗4疗程、R-EPOCH方案3疗程后进行。29例患者中无反应者6例、部分反应者13例、完全反应者10例。

无反应组6例,化疗前SUVmax为23.68 \pm 12.14,第2次PET/CT显像均有新出现病灶或原病灶缩小 $< 50\%$,SUVmax为20.66 \pm 11.09,治疗前后比较差异无统计学意义($Z = -0.733, P = 0.463$)。随访证实1例完全缓解,完全缓解率16.7%。1例完全缓解病例为IV期,化疗前PET/CT显像示鼻咽部、颈部及多处骨骼¹⁸F-FDG摄取增高,R-CHOP方案化疗4疗程后PET/CT显像鼻咽部病灶缩小,骨骼病灶基本消失,但颈部淋巴结较前增多、增大,¹⁸F-FDG摄取较前增高,提示病情进展,维持原方案继续化疗4疗程,之后一直口服利妥昔单抗克隆抗体治疗,随访24个月未见复发。5例未完全缓解病例均调整化疗方案:4例虽原发病灶缩小,但出现新发病灶,随访证实均未完全缓解;1例DLBCL患者第2次PET/CT显像原病灶较前增多、增大,¹⁸F-FDG摄取较前增

高,8 疗程化疗结束后随访 4 个月死亡(图 1)。

部分反应组 13 例, 化疗前 SUV_{max} 为 21.64 ± 5.41 , 第 2 次 PET/CT 显像原病灶明显缩小, FDG 摄取较前降低, 几乎接近于完全反应, 且无新发病灶, SUV_{max} 为 4.95 ± 1.90 , 治疗前后比较差异有统计学意义 ($Z = -4.333, P < 0.001$)。随访证实 9 例完全

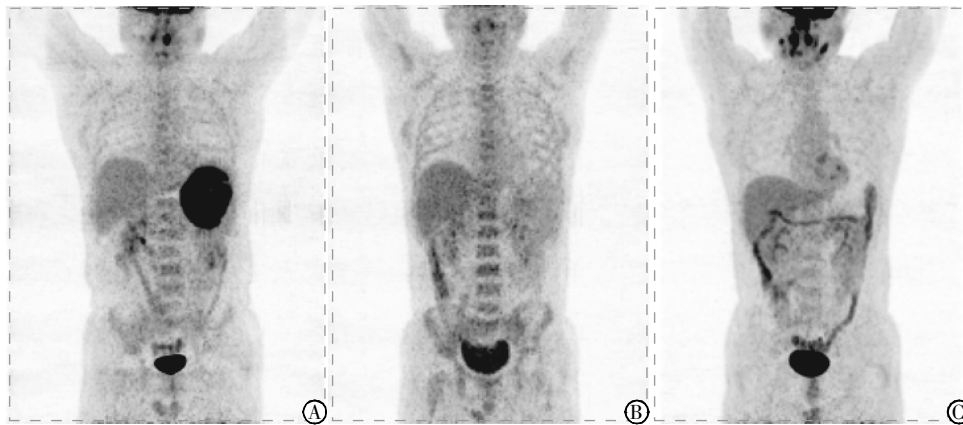
缓解, 完全缓解率 69.2%。4 例未完全缓解病例随访证实: 2 例在后期化疗过程中出现经病理确诊的新发病灶; 2 例于化疗结束后复发, 其中 1 例脾脏淋巴瘤患者, 经 4 疗程 R-EPOCH 化疗后, 行脾脏切除, 继续 2 疗程化疗后行自体干细胞移植, 随访 8 个月后复发(图 2)。



A: 治疗前 ^{18}F -FDG PET/CT 显像示腹主动脉旁、右侧髂窝及盆腔内见多枚肿大淋巴结, ^{18}F -FDG 摄取增高; B: R-CHOP 方案化疗 4 疗程后 ^{18}F -FDG PET/CT 显像示原病灶较前增多、增大, 并累及右侧输尿管下段, 提示病情进展, R-CHOP 方案化疗 8 疗程后出院, 随访 4 个月死亡。

图 1 无反应组患者典型 ^{18}F -FDG PET/CT 图像

Figure 1 Typical ^{18}F -FDG PET/CT imaging of patient in the no response group



A: 治疗前 ^{18}F -FDG PET/CT 显像示脾脏体积增大, 其内见巨大肿块影 ^{18}F -FDG 摄取异常增高; B: R-EPOCH 方案化疗 3 疗程后 ^{18}F -FDG PET/CT 显像示原病灶体积稍缩小, ^{18}F -FDG 摄取轻度增高, 治疗反应判断为部分反应。R-EPOCH 方案化疗 4 疗程后行脾脏切除, 6 疗程后行自体干细胞移植; C: 治疗结束 8 个月后复查 ^{18}F -FDG PET/CT 显像示双侧颈部新出现多枚肿大淋巴结, 经活检病理证实淋巴瘤复发。

图 2 部分反应组患者典型 ^{18}F -FDG PET/CT 图像

Figure 2 Typical ^{18}F -FDG PET/CT imaging of patient in the partial response group

完全反应组 10 例, 化疗前 SUV_{max} 为 19.50 ± 12.57 。第 2 次 PET/CT 显像所有病灶均消失。随访证实 8 例完全缓解(图 3), 完全缓解率 80.0%。2 例未完全缓解病例化疗前 SUV_{max} 均较高, 分别为 36.6 和 36.8, 第 2 次 PET/CT 显像病灶消失, 临床症状缓解, 继续巩固治疗后出院, 分别随访 36、20 个月后淋巴瘤复发。

2.3 无反应组、部分反应组和完全反应组的完全缓

解率比较

无反应组、部分反应组和完全反应组的完全缓解率分别为 16.7% (1/6)、69.2% (9/13) 和 80.0% (8/10), 3 组间差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.033, P = 0.030$)。无反应组与部分反应组完全缓解率的差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.310, P = 0.038$), 无反应组与完全反应组完全缓解率的差异也有统计学意义 ($\chi^2 = 5.730, P = 0.017$), 部分反应组与完全反应组完全缓



A: 治疗前¹⁸F-FDG PET/CT 显像示双侧下颈部、锁骨窝、双侧胸壁肌肉间隙、纵隔内及双肺门见多枚肿大淋巴结,¹⁸F-FDG 摄取增高;B: R-EPOCH 方案化疗 3 疗程后¹⁸F-FDG PET/CT 显像示所有病灶消失, 治疗反应判断为完全反应;C: 6 疗程化疗后出院, 1 年后复查¹⁸F-FDG PET/CT 未见肿瘤复发或新发病灶。

图3 完全反应组患者典型¹⁸F-FDG PET/CT 图像

Figure 3 Typical ¹⁸F-FDG PET/CT imaging of patient in the complete response group

解率的差异无统计学意义($\chi^2 = 0.325, P = 0.569$)。

3 讨论

淋巴瘤的临床分期对制订合理的治疗方案及改善预后十分重要。CT、超声波等常规的检查手段,只有在肿瘤导致组织器官结构及大小发生改变时才能发现,而且每次检查的范围都受一定区域或部位的限制,因此对病变检出的阳性率较低,常常使临床分期偏低。¹⁸F-FDG PET/CT 将¹⁸F-FDG PET 与 CT 进行融合,既能准确定位病变,还能提供病灶的代谢信息。多项研究^[4-7]认为 PET/CT 使 9%~36% 非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者的分期得到更正。本研究结果显示¹⁸F-FDG PET/CT 改变了 10.3% (3/29) DLBCL 患者的临床分期,其中 1 例结肠 DLBCL 术后,临床怀疑结肠多处侵犯, PET/CT 显像示结外器官均未见侵犯,分期由 IV 期下调至 III 期;另 2 例患者分期由 III 期上调至 IV 期,均由于 PET/CT 显像发现多处骨骼局限性¹⁸F-FDG 摄取增高,密度未见明显异常,而双侧髂骨骨髓穿刺未见肿瘤细胞。尽管骨髓活检是评价淋巴瘤骨髓受累的常用方法,但骨髓浸润可以是弥漫性或局灶性的,活检部位不一定是骨髓浸润部位,因此可能造成假阴性。张旭等^[8]将 81 例初诊的 DLBCL 患者 FDG-PET/CT 显像结果与双侧髂骨骨髓穿刺结果进行对比研究,发现 FDG-PET/CT 较双侧髂骨穿刺活检检出更多的骨髓浸润患者;在 FDG 骨髓代谢活跃灶直接穿刺活检,可提高穿刺检查的准确率。本研究还发现 1 例患者双侧髂骨穿刺发现骨髓浸润,而¹⁸F-FDG 摄取未见增高,初步分析认为可能与肿瘤细胞数量较少和(或)葡萄糖代谢较

低有关。

DLBCL 是典型的¹⁸F-FDG 高亲和淋巴瘤,Weiler-Sagie 等^[9]回顾性分析 766 例恶性淋巴瘤患者,研究发现除了结外边缘区淋巴瘤及小淋巴细胞淋巴瘤,大部分淋巴瘤亚型与¹⁸F-FDG 都具有高亲和力,97%的 DLBCL 病灶对¹⁸F-FDG 具有高亲和力。因此通过化疗前后淋巴瘤病灶的¹⁸F-FDG 代谢变化可客观评价化疗反应。Yang 等^[10]对 161 例 DLBCL 患者进行研究,在接受 R-CHOP 方案化疗 3 或 4 疗程后进行¹⁸F-FDG PET/CT 检查,显像阳性者的复发率明显高于显像阴性者(62.8% vs 12.1%, $P < 0.01$),化疗中期 PET/CT 检查阳性和阴性患者的总体生存(overall survival, OS) 期和无进展生存(progression-free survival, PFS) 期均有差异($P < 0.01$),化疗中期 PET/CT 结果是 OS 和 PFS 的预后因素。Delarue 等^[11]对 LNH03-6B GELA 研究进行的亚组分析也得到类似结论,602 例 60~80 岁的 DLBCL 患者接受 R-CHOP 方案治疗,4 个周期治疗后 PET/CT 检查结果与患者 PFS 和 OS 强烈相关 ($P = 0.006, P = 0.046$)。本研究对 DLBCL 患者化疗前和化疗中期¹⁸F-FDG PET/CT 结果进行对比,随访 6 个月证实,无反应组、部分反应组和完全反应组的完全缓解率分别为 16.7% (1/6)、69.2% (9/13) 和 80.0% (8/10),无反应组与部分反应组、完全反应组的完全缓解率的差异均有统计学意义,表明此方法可以评价化疗中期的化疗反应。经过 3~4 个疗程的化疗后所有病灶消失,表明肿瘤对化疗敏感,完全缓解率高,可以适当缩短化疗疗程,减少化疗的不良反应,改善患者的生活质量。如果有新病灶出现或肿瘤体积缩小 $< 50%$,

表明预后不良,提示临床调整化疗剂量或更换化疗方案。本研究完全反应组及部分反应组均未更换化疗方案;无反应组 5 例更换方案均未达到完全缓解,而 1 例未更换方案的患者却达到了完全缓解。说明 DLBCL 患者个体化差异很大,影响淋巴瘤预后的因素很多,比如年龄、体能状态、病理亚型、临床分期、病灶累及的部位、肿瘤大小和数目、肝功能有无损伤、有无感染、实验室指标等,由于本研究病例数较少,难以对各个因素严加控制;且随访时间较短,尚不能评价化疗中期 ^{18}F -FDG PET/CT 结果与 PFS、OS 的关系。

^{18}F -FDG 并不是肿瘤特异性显像剂,某些炎性病灶也可以表现为高摄取。Moskowitz 等^[12]研究认为,在 DLBCL 化疗中期,对 PET 阳性病灶,应进行病理学检查。本研究也发现一些肠道炎性病变(经病理学证实)的患者,可导致假阳性,对评价 DLBCL 化疗反应产生干扰。因此,分析 ^{18}F -FDG PET/CT 结果,需密切结合病史及临床相关检查,进行综合判断。

[参考文献]

- [1] 程月新,徐卫,李建勇,等. 非霍奇金淋巴瘤 641 例临床分析[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2006,26(9):837-840
- [2] Juweid ME,Stroobants S,Hoekstra OS,et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma;consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2007,25(5):571-578
- [3] Cheson BD,Pfistner B,Juweid ME,et al. Revised response criteria for malignant lymphoma [J]. J Clin Oncol,2007,25(5):579-586
- [4] Trotman J,Fournier M,Larry T. Positron emission tomography- computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly prediction of patient outcome in follicular lymphoma;analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trail participants[J]. J Clin Oncol,2011,29(23):3194-3199
- [5] Lopci E,Zanoni L,Chiti A. FDG PET/CT predictive role in follicular lymphoma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012,39(5):864-871
- [6] Le Dortz L,De Guibert S,Bayat S. Diagnostic and prognostic impact of ^{18}F -FDG PET/CT in follicular lymphoma [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging,2010,37(12):2307-2314
- [7] Papajik T,Myslivecek M,Skopalova M,et al. Determining the extent and stage of disease in patients with newly diagnosed nonHodgkin's lymphoma using ^{18}F -FDG PET/CT [J]. Neoplasma,2011,58(4):291-297
- [8] 张旭,樊卫,林晓平,等. FDG-PET/CT 对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤骨髓浸润的诊断价值的探讨[J]. 中华血液学杂志,2008,32(9):642-644
- [9] Weiler-Sagie M,Bushelev O,Epelbaum R,et al. ^{18}F -FDG avidity in lymphoma redressed;a study of 766 patients [J]. J Nucl Med,2010,51(1):25-30
- [10] Yang DH,Min JJ,Song HC,et al. Prognostic significance of interim ^{18}F -FDG PET/CT after three or four cycles of R-CHOP chemotherapy in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma [J]. Eur J Cancer,2011,47(9):1312-1318
- [11] Delarue R,Meignan M,Fournier M. et al. Predictive value of interim PET in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL):A sub-group analysis of the LNH03-6B GELA study [J]. Ann Oncol,2011,22(suppl 4):158
- [12] Moskowitz CH,Schöder H,Terya-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(11):1896-1903

[收稿日期] 2013-06-17