

· 影像医学 ·

体部弥漫大B淋巴瘤PET-CT脑葡萄糖代谢改变情况分析

李洋洋,丁重阳,郭 喆

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:采用统计参数图(statistical parametric mapping,SPM)方法分析体部弥漫大B淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma,DLBCL)患者脑葡萄糖代谢改变模式。方法:入选52例均无脑部受累的体部DLBCL患者以及52例性别、年龄匹配的健康体检者进行常规体部及脑部¹⁸氟-脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose,¹⁸F-FDG),正电子发射计算机断层显像(PET-CT)检查。2组图像进行视觉分析后用SPM方法进行两组之间的 t 检验获得两组间有差异脑区的Talairach坐标值。测量患者体部肿瘤总体积(whole-body metabolic tumor volume,MTVwb)及肿瘤糖酵解总量(whole-body total lesion glycolysis,TLGwb),分析MTVwb、TLGwb与脑葡萄糖代谢改变之间的相关性。结果:DLBCL视觉可见脑皮层弥漫性、对称性的代谢减低,基底节区代谢相对增高。SPM分析结果显示,双侧额顶颞枕皮层广泛葡萄糖代谢减低($P < 0.001$),仅中央前后回未受影响。右侧丘脑枕核葡萄糖代谢亦有所减低。DLBCL患者脑葡萄糖代谢增高的区域则广泛分布于除枕叶外的皮层下白质区、右侧海马区、左侧基底节、双侧苍白球及双侧小脑扁桃体区等部位。部分脑区SPM分析颞顶枕等部位可见小灶性脑区的葡萄糖代谢程度与MTVwb、TLGwb呈负相关($P < 0.001$)。结论:DLBCL患者脑内葡萄糖代谢改变有较为特定的模式,并且一些脑区与体部肿瘤的葡萄糖代谢负荷存在负相关。在体部DLBCL的评价中有必要关注脑代谢的改变。

[关键词] 弥漫大B淋巴瘤;脑葡萄糖代谢;统计参数图;¹⁸氟-脱氧葡萄糖;正电子发射计算机断层显像

[中图分类号] R876.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2021)05-746-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20210520

Regional brain glucose metabolism in patients with diffuse large B-cell lymphoma by PET-CT

LI Yangyang, DING Chongyang, GUO Zhe

Research Laboratory of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** The aim of this study was to analyze the brain ¹⁸F-FDG PET-CT scan images of patients with Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) without brain invasion by statistical parametric mapping (SPM) analysis. **Methods:** This retrospective study enrolled 52 DLBCL patients who underwent ¹⁸F-FDG PET-CT for the pre-treatment staging. The control subjects were 52 persons who underwent health checks with ¹⁸F-FDG PET-CT. All the patients and control subjects had no organic brain lesions and no lesions suggesting malignant tumors. The degree of regional cerebral glucose metabolism was evaluated on a voxel-by-voxel basis using SPM. The whole-body metabolic tumor volume (MTVwb) and the whole-body total lesion glycolysis (TLGwb) were measured, and the correlation between the level of cerebral glucose metabolism and MTVwb, TLGwb was analyzed. **Results:** Compared with the control subjects, visual analysis revealed extensive reduction in cortical glucose metabolism in some DLBCL patients. SPM showed that in DLBCL patients group, the FDG uptake in bilateral parietal, frontal lobe and occipital lobe were significantly lower than those in control group ($P < 0.001$). White matter, right hippocampus, left basal ganglia, bilateral globus pallidus and cerebellar tonsil showed higher FDG uptake either. TLGwb and MTVwb of the body tumor load were negative correlated with some small locations in cortex. **Conclusion:** ¹⁸F-FDG PET-CT scan can sensitively detect the abnormal regional cerebral glucose metabolism in DLBCL patients. Cerebral glucose metabolism changes should be considered when evaluating DLBCL.

[Key words] diffuse large B-cell lymphoma; cerebral glucose metabolism; statistical parametric mapping; ¹⁸F-fluorodeoxyglucose; positron emission computerized tomography and computer tomography

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(05):746-750]

众所周知,很多肿瘤患者存在神经精神症状,而且现代神经生物学也认为大脑与肿瘤的发生发展有着潜在的关联。临床工作及研究也发现很多肿瘤存在特定的脑代谢改变模式^[1-3],即使是脑部MRI未发现任何异常;脑代谢改变多以皮层代谢不同程度的减低为主,这种情况在血液系统疾病中最为常见,而血液系统恶性病变中以体部弥漫大B淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)最为常见,因此,为了避免入组对象对研究结果的影响,本研究选择无神经系统受累的DLBCL患者作为研究对象,采用统计参数图(statistical parametric mapping, SPM)方法分析患者脑葡萄糖代谢改变模式。肿瘤总体积(whole-body metabolic tumor volume, MTVwb)及肿瘤糖酵解总量(whole-body total lesion glycolysis, TLGwb)是¹⁸氟-脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)正电子发射计算机断层显像(PET-CT)葡萄糖代谢的重要参数,研究同时分析体部MTVwb、TLGwb与脑代谢的相关性。

1 对象和方法

1.1 对象

入选南京医科大学第一附属医院2017年1月—2020年7月确诊的DLBCL患者52例作为DLBCL组,其中男33例,女19例,年龄20~85岁,平均(59.96±14.01)岁。纳入标准:①年龄>18岁,首次发现病变,未进行任何治疗。②影像学检查无颅内病变,如肿瘤、外伤及血管性病变等。③重要脏器无器质性病变,无糖尿病及精神疾病。同时对照组选择52例年龄、性别匹配的健康体检者,男33例,女19例,年龄21~83岁,平均(57.63±12.41)岁,所有健康对照组均来自本院健康体检受试者,入选标准为:无高血压、糖尿病病史,无头外伤、神经精神疾病、代谢性疾病以及其他可能会影响神经系统的全身性疾病。本研究经院伦理委员会批准,所有入选患者及健康对照受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 ¹⁸F-FDG PET-CT显像

入选患者及健康对照组均接受德国Siemens公司Biograph 16 True Point型PET-CT体部及脑部扫描。PET显像剂¹⁸F-FDG由本院PET-CT中心生产合成,放射化学纯度>95%,受试者检查前禁食4~6 h,注射前空腹血糖水平3.9~6.1 mmol/L,按3.70~5.55 MBq/kg静脉注射¹⁸F-FDG后安静环境休息50~60 min,排尿后进行图像采集。采集PET-CT

体部及脑部图像,采用滤波反投影重建得到横断面、冠状面、矢状面断层图像。

1.2.2 脑部视觉分析

由2名主治以上PET-CT诊断医师通过工作站软件独立完成,视觉分析内容包括:①横断面、冠状面、矢状面断层图像重建及位置校正是否正确;②是否存在脑萎缩,大脑皮层放射性分布是否均匀、对称;③皮层下核团结构是否完整、清晰,放射性分布是否均匀,放射性摄取程度是否增高或减低;小脑放射性分布是否对称。

1.2.3 体部病灶半定量测量

采用肿瘤代谢评估程序对采集的体部PET和CT数据进行处理,将最大标准摄取值(standardized uptake value, SUV)高于1.5倍肝脏平均SUV值和2倍肝脏平均SUV值标准差之和的病灶设为体部可测量病灶,沿体部每个¹⁸F-FDG可测量病灶勾画感兴趣区(region of interest, ROI),采用相对阈值法,以SUVmax的40%为阈值^[4],软件自动进行容积分隔,得到体部每个可测量高代谢灶的MTV和TLG,并计算体部总MTVwb和TLGwb。

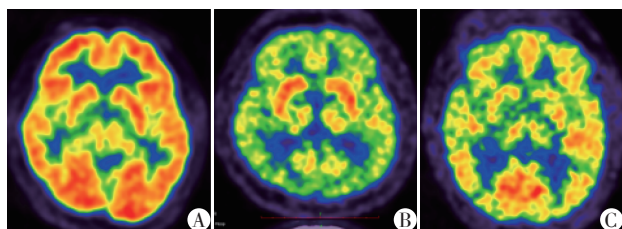
1.3 统计学方法

将两组受试者的脑PET图像数据采用MRIcro1.4软件由DICOM格式转化为Analyze格式。在MATLAB R2013b平台上采用SPM8软件对图像进行标准化和平滑处理,然后进行参数估计,对无效假设进行检验及统计推断。DLBCL组与对照组间的脑葡萄糖代谢水平比较利用SPM8进行基于每个像素SUV的 t 检验。并采用SPM8软件对DLBCL组脑代谢程度与体部可测量高代谢病灶MTVwb、TLGwb的相关性进行多元回归分析。均在显著性水平($P<0.001$)和体素阈值($K=100$ 体素)下进行分析^[6]。SPM8分析后给出 t 检验及相关分析中 t 值有统计学意义的每个体素点,并将每个像素点转化为Talairach坐标点,用MRIcro1.4软件将有统计学意义的坐标点以彩色色阶显示在灰色色阶的MRI模板上,以直观显示统计分析结果。

2 结果

2.1 视觉分析

部分患者视觉分析即可见弥漫性、对称性的皮层放射性摄取减低,因此双侧基底节区放射性摄取程度视觉表现为相对于皮层摄取水平增高。也有部分患者的放射性摄取减低范围更为广泛,双侧基底节区亦可见对称性放射性摄取减低(图1)。



A:健康对照者,双侧皮层及皮层下核团放射性分布对称;B:DLBCL患者,双侧大脑皮层放射性摄取弥漫性、对称性减低,双侧基底节区放射性摄取相对增高;C:DLBCL患者,皮层及基底节放射性摄取均对称性减低。

图1 健康对照与DLBCL患者脑¹⁸F-FDG PET-CT图像
Figure 1 ¹⁸F-FDG PET-CT imaging of health control and DLBCL patients

2.2 DLBCL组和健康对照组¹⁸F-FDG PET-CT图像SPM分析

部分DLBCL患者视觉分析即可见脑皮层弥漫性、对称性的代谢减低,基底节区代谢相对增高。

在显著性水平($P < 0.001$)和体素阈值($K=100$ 体素)下进行组间 t 检验,相对于健康对照组,DLBCL患者葡萄糖代谢减低的脑区较为广泛(表1,图2),包括:双侧额叶(双侧额下回为主)、双侧直回及眶回、双侧顶叶、双侧颞叶、双侧枕叶、左侧楔前叶、扣带回,皮层下核团葡萄糖代谢减低的区域位于右侧丘脑枕核。中央前后回未受影响。

而与健康对照组相比,DLBCL患者脑葡萄糖代谢增高的区域则广泛地分布于皮层下白质区,但双侧枕叶皮层下白质代谢无明显改变;双侧海马杏仁核区、双侧苍白球及双侧小脑扁桃体区灰质部分代谢较健康对照组增高(表1,图2)。

2.3 DLBCL组脑代谢程度与体部MTVwb、TLGwb相关性SPM分析

在显著性水平($P < 0.001$)和体素阈值($K=100$ 体素)下在MATLAB R2013b平台上采用SPM8软件

表1 DLBCL与对照组脑FDG PET图像SPM组间分析结果

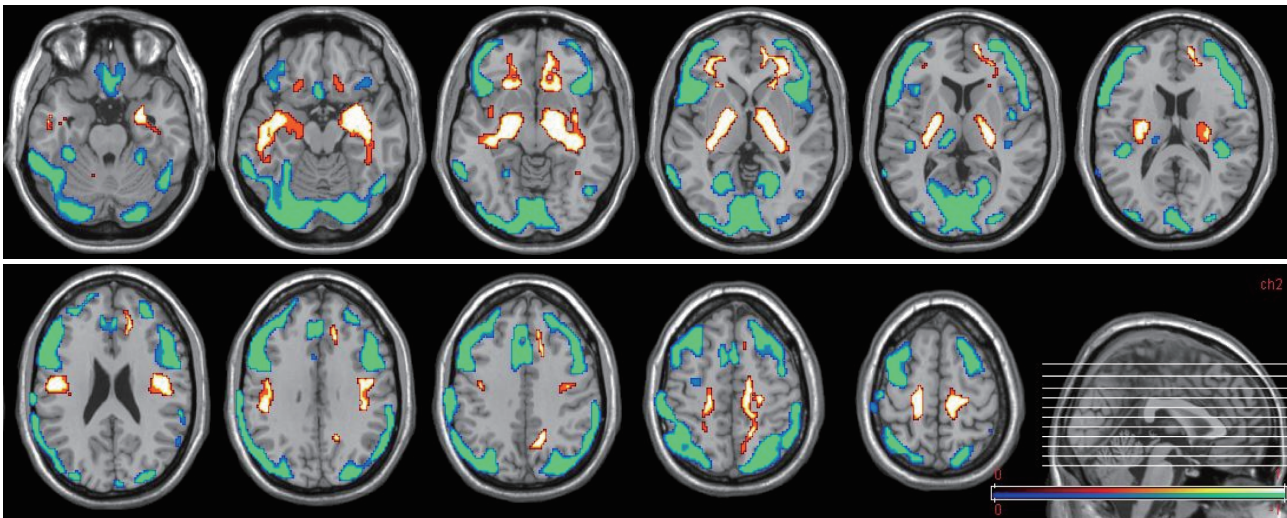
Table 1 The SPM analysis results of the FDG metabolism comparison between health controls and DLBCL patients

DLBCL代谢减低脑区		DLBCL代谢增高脑区	
对应脑区	Talairach坐标	对应脑区	Talairach坐标
右侧额叶皮层	44 19 -3;51 9 27;6 33 30;50 30 17;2 18 -21	右侧额叶白质区	20 23 -10;32 35 -2;26 27 -5;18 -25 51
右侧颞叶皮层	57 -49 -18;42 -30 14	右侧顶叶白质	24 -44 50
右侧舌回皮层	-8 -95 0	左侧额叶白质区	-14 25 -10;-26 39 -2;-40 -10 26
右侧枕叶皮层	33 -90 -1		-16 -23 49
右侧扣带回	-8 -92 -1;8 17 38	左侧顶叶白质区	-40 -26 29;-16 -53 36
右侧丘脑枕核	12 -23 9	左侧颞叶白质区	-36 -10 -13
左侧额叶皮层	-50 9 27;-42 21 -6;-50 30 10	左侧海马	-25 -12 -16
左侧顶叶皮层	30 -80 35;-28 -51 48	左侧丘脑	-24 -19 12
左侧颞叶皮层	-40 -32 16	右侧苍白球	22 -14 -6
		右侧海马旁回,杏仁核	29 -6 -13
		左侧小脑扁桃体灰质	-18 -48 -33;-10 -60 -34
		右侧小脑扁桃体灰质	26 -50 -33

进行基于脑SUV与体部MTVwb、TLGwb相关性的多元回归分析。将SPM8相关分析中 t 值有统计学意义的每个体素点转化为Talairach坐标点,并以彩色色阶显示在灰色色阶的MRI模板上直观显示统计分析结果。从相关性统计分析图(图3)可以看出,部分脑区的SUV值与MTVwb、TLGwb呈负相关,与MTVwb呈负相关的脑区主要位于左侧顶上小叶及顶下小叶、左侧枕叶及角回、右侧颞中回等部位,与TLGwb呈负相关的脑区与上述脑区分布大致相当,主要位于双侧角回、左侧颞叶下回后部、左侧额叶眶回等皮层部位。SPM分析未发现存在正相关脑区。

3 讨论

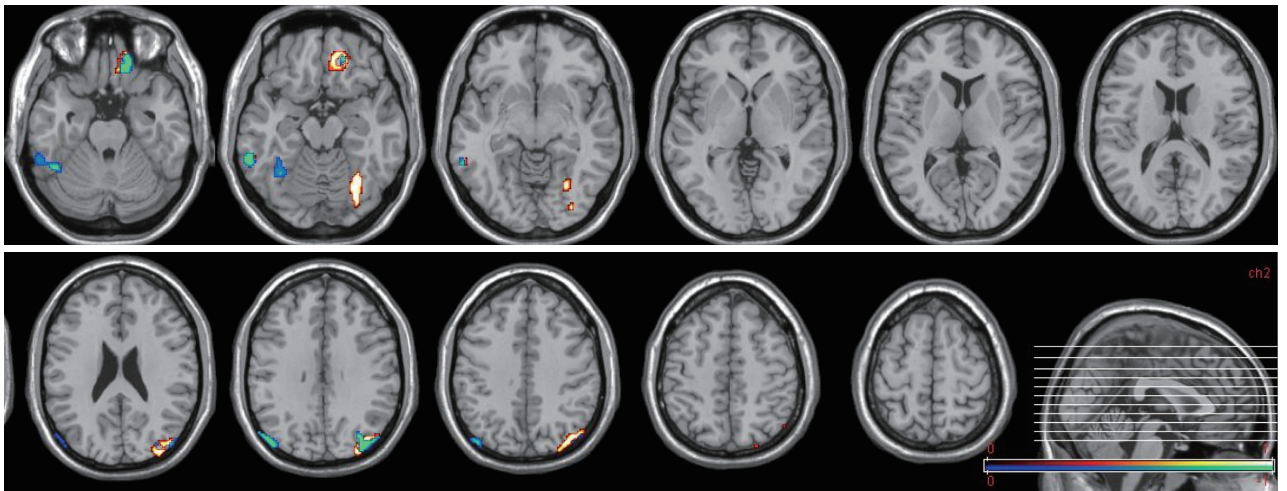
PET-CT作为一种“一站式”全身扫描的检查方式,在临床应用时经常会发现一些主要病灶之外的临床现象,比如,在很多未累及神经系统的体部疾病的检查过程中,可能会发现脑部的一些改变。一些实体肿瘤、血液系统疾病、风湿免疫性疾病、甚至心肌缺血等疾病的临床检查中,都能看到脑实质葡萄糖代谢的改变,一般以皮层代谢的减低为主,部分皮层下核团可表现为代谢的增高^[5-7]。血液系统恶性疾病患者更容易见到这种脑葡萄糖代谢改变的表现,因此本文选择血液系统最常见的DLBCL进



红-黄:与健康对照组相比DLBCL组脑代谢增高脑区;蓝-绿与健康对照组相比DLBCL组脑代谢减低脑区;图中灰色色阶图像是同Talairach坐标图谱位置对应的MRI模板,即两组之间SPM分析 t 值有统计学意义($P < 0.001$),对应的Talairach坐标点以彩色色阶显示在灰色色阶的MRI模板上,以直观显示统计分析结果。

图2 DLBCL组与健康对照组局部脑葡萄糖代谢SPM分析结果

Figure 2 SPM analysis results of the regional cerebral glucose metabolism in health controls and DLBCL patients



红-黄:体部MTVwb与DLBCL组脑葡萄糖代谢程度呈负相关改变的脑区($P < 0.001$);蓝-绿体部TLGwb与DLBCL组脑葡萄糖代谢程度呈负相关改变的脑区;二组结果之间有部分相关脑区有所重叠。图中灰色色阶图像是同Talairach坐标图谱位置对应的MRI模板,即经SPM分析所得到的脑代谢程度分别与体部MTVwb、TLGwb负相关性脑区所对应的Talairach坐标点以彩色色阶显示在灰色色阶的MRI模板上,以直观显示统计分析结果。

图3 脑代谢程度与体部MTVwb、TLGwb相关性的SPM分析结果

Figure 3 SPM analysis of the correlation between regional cerebral glucose metabolism and MTVwb, TLGwb

行分析,所有病例均无神经系统受累,但为了避免ROI分析造成的主观影响,因此我们采用SPM法分析DLBCL组脑葡萄糖代谢改变特点,并采用SPM法进行脑葡萄糖代谢改变情况与体部肿瘤负荷之间的相关性分析。

视觉分析即可见到部分DLBCL患者存在大脑皮层弥漫性、对称的FDG代谢减低,部分患者基底节区FDG代谢视觉可见相对增高,但皮层代谢减低程度进一步加重后,皮层下核团叶也表现为明显的

FDG代谢减低。SPM分析也发现,相对于健康对照组,DLBCL患者葡萄糖代谢减低的脑区较为广泛,几乎累及除中央前后回外的所有皮层,皮层下核团葡萄糖代谢减低的区域位于右侧丘脑枕核。中央前后回未受影响。这与一些文献报道结果一致^[2,8],引起这种改变的可能机制目前普遍认可的主要有两个:①自身免疫机制,也就是副肿瘤综合征(paraneoplastic neurological syndromes PNS),虽然所有的肿瘤患者只有约0.01%出现临床PNS,但该发病率

可能被低估,而且淋巴瘤或骨髓瘤患者的PNS的发生率约有10%^[9-10]。可能是由于肿瘤抗原与神经系统表达蛋白发生自身交叉免疫反应。②血管内肿瘤细胞造成的脑内小血管的阻塞引起的脑代谢改变减低及神经功能受损^[2]。除此之外,肿瘤患者的神经精神问题可能也是引起脑代谢改变的原因之一,尤其是额叶的代谢改变^[7]。

崔瑞雪等^[11]利用PET检查评价PNS患者脑代谢改变,同样发现最常见的改变模式也是皮层的FDG代谢弥漫性减低。但是值得注意的是,与基本的感觉运动相关的脑区中央前后回(感觉运动皮质)葡萄糖代谢活性基本保留,这与阿尔兹海默症、PNS、风湿免疫性疾病等脑FDG代谢改变情况基本一致^[11-12]。海马和杏仁核区的代谢增高,肿瘤患者伴发的抑郁状态和一些心理问题可能与这些部位有关,功能磁共振(fMRI)证实海马和杏仁核区活动增加,边缘叶可能参与情绪反应^[8]。本研究也发现双侧海马区代谢增高。

临床工作中还发现脑葡萄糖的代谢减低程度似乎与体部的肿瘤负荷高低无明显关联,文献报道也认为脑葡萄糖代谢改变与体部肿瘤负荷所造成的血糖水平的改变无关^[2];临床常用于反映肿瘤负荷的PET-CT葡萄糖代谢指标主要包括MTV和TLG。本研究仅涉及体部瘤负荷,采用指标MTVwb、TLGwb,MTVwb是体部SUVmax在给定阈值范围内全部像素的体积,主要反映肿瘤负荷;TLGwb是MTVwb与SUV平均值的积,同时反映了肿瘤负荷和肿瘤的葡萄糖代谢水平。因此,采用这两个指标来评价体部肿瘤的负荷情况。基于SPM的相关分析发现,体部MTVwb、TLGwb与各脑区的葡萄糖代谢水平相关性统计分析图显示,只有小范围脑区的代谢减低与体部肿瘤葡萄糖代谢负荷有潜在的关联。孙伟等^[9]关于治疗前后弥漫大B淋巴瘤治疗前脑葡萄糖代谢改变的研究认为,治疗前DLBCL患者脑葡萄糖代谢减低可能与较差的预后相关,但脑代谢目前还不能代替NCCN-IPI的预后评价指标,关于脑代谢改变在预后评价方面的应用目前研究尚少,需要进一步更长期以及更多病例的研究探讨。

关于体部DLBCL脑内葡萄糖代谢情况的分析结果,提醒临床医生及核医学医生DLBCL脑内葡萄糖代谢改变有特征性的脑区分布特点,并且一些文献认为这些特征性的改变或许与分期、预后等临床指标相关。更进一步的前瞻性研究,比如不同类型

淋巴瘤的脑代谢改变分析、加入患者的心理状态评价、探讨脑代谢改变与疾病临床指标相关性的研究也是非常有意义的,或将有助于临床医生更深入地理解疾病、指导治疗。

[参考文献]

- [1] 姚树林,李 灿,董彦良,等. 非霍奇金淋巴瘤患者脑葡萄糖代谢改变的统计参数图分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2017,16(6):101-105
- [2] MASANARI N, YASUO K, KOICHI T, et al. Evaluation of regional cerebral glucose metabolism in patients with malignant lymphoma of the body using statistical image analysis[J]. Ann Nucl Med,2014,28(10):950-960
- [3] BEKIR T, ZUHAT U, ZEKI D, et al. Effectiveness of the addition of the brain region to the FDG-PET/CT imaging area in patients with suspected or diagnosed lung cancer [J]. Radiol Med,2016,121(3):21-24
- [4] 丁重阳,郭 喆,孙 晋,等. 治疗前¹⁸F-FDG PET-CT显像预测中晚期弥漫大B细胞淋巴瘤预后的价值[J]. 中华肿瘤杂志,2018,40(7):528-533
- [5] 赵 敏,李洋洋,丁重阳,等. 无神经精神症状的系统性红斑狼疮PET/CT脑葡萄糖代谢统计参数图分析[J]. 医疗卫生装备,2019,40(6):52-55
- [6] YAO Z J, FANG L, YU Y, et al. Gender-disease interaction on brain cerebral metabolism in cancer patients with depressive symptoms[J]. BMC Psychiatry, 2019, 19(1): 14-21
- [7] ZHANG W S, NING N, LI X J, et al. Changes of brain glucose metabolism in the pretreatment patients with Non-small cell lung cancer: a retrospective PET/CT study [J/OL]. PLoS ONE,2016,11(8):e0161325
- [8] SHROT S, ABEBE-CAMPINO G, TOREN A, et al. Fluorodeoxyglucose detected changes in brain metabolism after chemotherapy in pediatric non-hodgkin lymphoma[J]. Pediatr Neurol,2019,92:37-42
- [9] 孙 伟,叶世菲. 神经系统副肿瘤综合征的临床特征(附1例报告)[J]. 临床神经病学杂志,2020,33(4):292-295
- [10] CHAN A M, BAEHRING J M. Paraneoplastic neurological syndromes: a single institution 10-year case series[J]. J Neurooncol,2019,141(2):431-439
- [11] 崔瑞雪,牛 娜,张 颖,等. 无神经精神症状的系统性红斑狼疮PET/CT脑葡萄糖代谢统计参数图分析[J]. 中国现代神经疾病杂志,2014,14(4):303-308
- [12] NIU N, CUI R X. Glucose hypermetabolism in contralateral basal ganglia demonstrated by serial FDG PET/CT scans in a patient with SLE chorea [J]. Clin Nucl Med, 2017,42(1):64-65

[收稿日期] 2021-01-09