

## 中期 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤疗效评价中的价值分析

魏义圆, 郭万华\*

(南京医科大学鼓楼临床医学院核医学科, 江苏 南京 210008)

**[摘要]** **目的:** 探讨中期  $^{18}\text{F}$  标记的脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层显像 (fluorine- $^{18}\text{F}$  fluorodeoxyglucose positron emission tomography,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT) 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 疗效评价的临床价值。**方法:** 32 例初诊并经病理证实的 DLBCL, 化疗前后均行  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 检查。参照 2007 年制定的恶性淋巴瘤疗效评价标准分组。统计分析采用独立样本  $t$  检验及二分类 Logistic 回归分析。**结果:** 疗效佳 (完全缓解和部分缓解) 组和疗效不佳 (疾病稳定和疾病进展) 组的 SUV<sub>4max</sub> (4 疗程后化疗中期 SUV<sub>max</sub>) 及  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$  (化疗前与化疗中期 SUV<sub>max</sub> 差值) 差异有统计学意义 ( $P=0.021$ ,  $P=0.028$ ), 与 SUV<sub>0max</sub> (化疗前 SUV<sub>max</sub>) 比较差异无统计学意义 ( $P=0.494$ )。二分类 Logistic 回归分析示临床疗效的影响因素是 SUV<sub>4max</sub> (OR=0.646)。**结论:** DLBCL 患者治疗中期行  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 检查有助于化疗疗效的评估及后续治疗的指导。

**[关键词]** 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 脱氧葡萄糖; PET/CT

**[中图分类号]** R817.4

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2015)06-891-04

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20150628

## The value of response assessment of interim $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma

Wei Yiyuan, Guo Wanhua\*

(Department of Nuclear Medicine, Drum Tower Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210008, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the value of response assessment of interim fluorine- $^{18}\text{F}$  fluorodeoxyglucose positron emission tomography ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT) in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods:** A total of 32 DLBCL patients confirmed by pathology underwent  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT before and after chemotherapy. According to the revised response criteria for malignant lymphoma 2007, the patients were divided into two groups. Independent samples  $t$ -test and binary logistic analysis were performed. **Results:** The differences of SUV<sub>4max</sub> (mid chemotherapy, after 4 chemotherapy cycles) and  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$  (the difference between SUV<sub>0max</sub> and SUV<sub>4max</sub>) between the CR+PR group and the SD+PD group were significant ( $P=0.021$ ,  $P=0.028$ ). Comparing the SUV<sub>0max</sub> (SUV<sub>max</sub> before chemotherapy) of the CR+PR group and the SD+PD group, respectively, there were no statistical significances ( $P=0.494$ ). Binary logistic analysis showed that SUV<sub>4max</sub> had a significant impact on the clinical effect (OR=0.646). **Conclusion:** The interim  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT may be useful for the evaluation of chemotherapy and the guidance of subsequent treatment in DLBCL.

**[Key words]** diffuse large B-cell lymphoma; deoxyglucose; PET/CT

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(06): 891-894]

淋巴瘤是起源于淋巴结和淋巴组织的免疫系统恶性肿瘤, 根据病理类型分为霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin lymphoma, HL) 和非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL), 是少数可以通过化疗达到完全缓解的全身性恶性肿瘤。近年来淋巴瘤的发病率攀升至我国十大高发肿瘤之一。弥漫大 B 细胞

淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是 NHL 中最常见的类型, 约占 30%, 临床表现为淋巴结或结外组织的恶性病变。随着化疗药物的进展, 尤其是利妥昔单抗克隆抗体 (CD20 单抗克隆抗体) 的应用, DLBCL 已经成为一种可以达到完全缓解状态的恶性肿瘤。但因 DLBCL 具有显著的异质性, 其在形态学、免疫表型、遗传学特征及临床表现上呈现多样。临床上 30%~40% 的患者通过标准治疗仍会出现进展或复发<sup>[1]</sup>。同时, 化疗引起的近期及远期并发症

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (81171363)

\*通信作者 (Corresponding author), E-mail: wanhuaguo@163.com

也是引起患者死亡的重要原因。因此如何早期发现这部分疗效欠佳的患者并及时改变治疗方案,减少患者长期放化疗产生的不良反应意义显著。正电子发射计算机断层显像/计算机断层摄影术(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)利用经典的放射性靶向标记葡萄糖类似物<sup>18</sup>F脱氧葡萄糖(flucose-<sup>18</sup>fluorodeoxyglucose, <sup>18</sup>F-FDG)将全身代谢显像与解剖显像融合<sup>[2]</sup>,可以早期检出全身各部位的高葡萄糖利用病灶,包括肿瘤组织、化疗后残存肿瘤或纤维化后坏死组织。PET/CT在功能代谢上优于常规影像技术,其在多种淋巴瘤中的应用具有明显优势<sup>[3]</sup>。尤其DLBCL是一种潜在的可治愈淋巴瘤,PET/CT对其疗效评价作用更为关键。本研究试图探讨化疗中期PET/CT检查对于DLBCL疗效的临床意义,现报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

收集2010年3月~2013年9月南京鼓楼医院有完整诊治资料的初诊DLBCL患者32例,男15例,女17例,年龄17~74岁,平均57岁。病例入组标准:①所有患者均经手术或病理活检验证实为DLBCL;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)方案或环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松(CHOP)方案化疗;③化疗前1周内及4疗程结束后3~8周内接受<sup>18</sup>F-FDG PET/CT检查;④临床资料完整,随访时间>6个月,中位随访时间21个月(10~52个月)。所有患者在治疗前接受PET/CT扫描进行分期,其中I期3例,II期7例,III期10例,IV期12例。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 PET/CT检查

所有患者均使用PET/CT(GENIMI GXL型, Philips公司,荷兰)和<sup>18</sup>F-FDG(放化纯度>95%,南京安迪科公司)进行。患者空腹6h以上,静脉注射药物前空腹血糖均 $\leq 8$  mmol/L。<sup>18</sup>F-FDG注射剂量为1.3 MBq/kg,休息45~60 min后,嘱患者排净小便,喝800 mL温开水,上机采集数据。计数范围(6~16) $\times 10^5$  cpm。经衰减校正后行迭代法重建,获得横断、矢状、冠状面CT、PET及两者融合图像,层厚5 mm。图像重建采用LOR-RE-STRUCTION技术。

#### 1.2.2 PET/CT图像分析

所有病例PET/CT图像视觉分析和半定量分析相结合,视觉分析至少经过2名有经验的核医学医

师共同阅片完成。分析PET全身图像<sup>18</sup>F-FDG分布,判断FDG摄取增高并与正常解剖或生理不符合,从而定义浓聚灶为PET阳性。沿病灶周边勾画感兴趣区(regions of interest, ROI)后,由计算机程序自动获得其标准摄入量(standard uptake value, SUV)。取每个病例全身病灶中放射性摄取程度最高处为最大SUV值(maximal standard uptake value, SUVmax), SUV0max表示化疗前全身SUVmax, SUV4max表示4周期化疗后的全身SUVmax,  $\Delta$ SUVmax表示SUV0max与SUV4max的差值。

#### 1.2.3 疗效评价标准

参照2007年制定的恶性淋巴瘤疗效评价标准<sup>[4]</sup>评价所有患者的中期疗效,包括完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。CR+PR所占比率为总有效率,SD+PD所占比率为无效率。患者分为疗效佳(CR+PR)组和疗效不佳(SD+PD)组。

### 1.3 统计学方法

回顾性分析所有患者临床特征、PET/CT显像与治疗后效果评价的关系。应用SPSS17.0软件进行统计学分析。独立样本 $t$ 检验分别比较SUV0max、SUV4max及 $\Delta$ SUVmax与疗效之间的关系;二分类Logistic回归法对临床疗效影响因素进行分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 化疗前后PET/CT SUVmax与疗效的关系

32例患者中采用R-CHOP方案化疗23例,采用CHOP方案化疗9例。第2次<sup>18</sup>F-FDG PET/CT显像均在上述方案4疗程后进行。化疗后行疗效评估,18例评效为CR,9例PR,1例SD,4例PD。患者分为疗效佳(CR+PR)组27例,疗效不佳(SD+PD)组5例。32例分别测量SUV0max、SUV4max及计算 $\Delta$ SUVmax。比较两组SUV4max及 $\Delta$ SUVmax值,差异均有统计学意义( $P$ 值分别为0.021、0.028),SUV0max值两组差异无统计学意义( $P=0.494$ ,表1)。

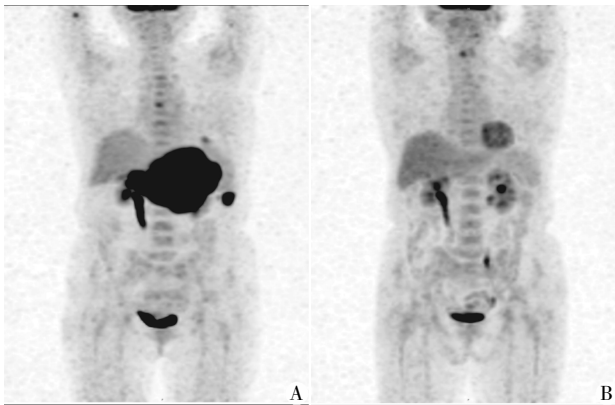
多数CR+PR组患者在治疗后中期PET/CT显像示病灶明显缩小或消失(图1)。其中有1例CR患者SUV0max为12.3,中期PET/CT显示病灶消失,临床症状缓解,继续巩固治疗后,随访32个月后淋巴瘤复发。

SD+PD组患者中期PET/CT显像出现新发病灶或原有病灶未见明显变化(图2)。4例原发病灶

表 1 化疗前后 PET/CT SUVmax 值与疗效关系

Table 1 The relationship between SUVmax of PET/CT and effect before and after chemotherpay ( $\bar{x} \pm s$ )

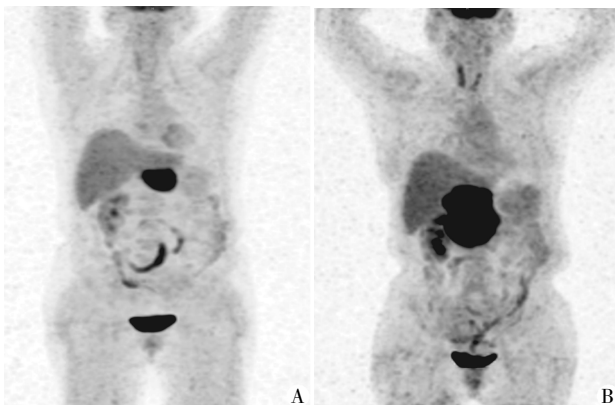
组别	SUV0max	SUV4max	ΔSUVmax
CR+PR 组	17.12 ± 7.84	3.14 ± 2.95	14.07 ± 8.06
SD+PD 组	19.07 ± 6.22	14.92 ± 7.21	4.78 ± 9.13
P 值	0.494	0.021	0.028



A: 治疗前患者胃壁、肝脏、脾脏外侧缘及多处骨骼受累,代谢增高,SUVmax 为 25.3;B: 治疗后原发病灶消失,代谢恢复正常。

图 1 典型 CR 患者 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 图像

Figure 1 Typical <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging of patient in complete remission



A: 治疗前 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像胃壁广泛不规则增厚,代谢明显增高,SUVmax 为 13.8;B: 第 2 次 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像胃壁明显增厚,与肝左叶分界不清,SUVmax 为 15.6。

图 2 典型 PD 患者 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 图像

Figure 2 Typical <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging of patient with progressive disease

改变不明显,代谢持续增高,但未见新发病灶,随访证实均为未完全缓解;1 例经 CHOP 方案治疗后,第 2 次 PET/CT 检查发现原发病灶增大,代谢增高,并发现多处新发病灶及代谢增高灶,考虑疾病进展,后改变治疗方案。

### 2.2 临床疗效影响因素分析

分别对 32 例患者年龄、性别、化疗方案、

SUV4max 及 ΔSUVmax 进行二分类 Logistic 回归分析其对临床疗效的影响(表 2)。SUV4max 对患者临床疗效有显著影响,且 SUV4max 值越小,患者的疗效越佳。

表 2 二分类 Logistic 回归方程中各变量参数估计及检验结果

Table 2 Variables in equation of binary Logistic regression

影响因素	β 系数值	Wals 值	P 值	OR 值
年龄	0.103	0.851	0.356	1.109
性别	1.721	0.440	0.507	5.592
化疗方案	-1.658	2.625	0.105	0.190
SUV4max	-0.437	4.432	0.035	0.646
ΔSUVmax	0.090	0.238	0.625	1.095

### 3 讨论

淋巴瘤化疗方案的选择基于风险分层治疗,对于预后较好的患者,强调无病生存同时应降低长期治疗过程中的不良反应,保障生活质量和降低第二肿瘤的发生率;对有难治性、复发性病例应及时选择合适的化疗方案,因此尽可能早地判断疗效和预后是淋巴瘤治疗的重要内容[5]。

<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 广泛应用于淋巴瘤的诊断、分期、再分期、疗效评价和预后评估中[6]。FDG 反映组织细胞的糖代谢变化。DLBCL 是典型的 <sup>18</sup>F-FDG 高亲和淋巴瘤,敏感度可高达 97%[7],通过化疗前后淋巴瘤病灶的 <sup>18</sup>F-FDG 摄取程度变化可客观评价化疗反应。SUV 是 PET 显像中广泛使用的一种无创、易于计算的半定量参数,能够较为客观地反映 <sup>18</sup>F-FDG 的摄取水平,并被认为是与肿瘤的侵袭性有关[8]。DLBCL 对化疗的反应是持续过程,有研究表明治疗前与治疗中期 PET/CT SUVmax 差值,能更加准确评估疗效及预测预后[9-10]。Casasnovas 等[11]的研究指出 FDG 摄取采用基线与化疗中期的 SUVmax 评估可以更好地识别治疗反应的好坏[11]。Safar 等[12]得出当 ΔSUV ≥ 66% 时表示患者对于 4 或 6 周期的 R-CHOP 的化疗反应好。然而在 Pregno 等[13]的研究中并未发现 ΔSUV 与无进展生存期之间的关系。本研究病例分析显示患者疗效佳组 SUV4max 均值显著低于疗效不佳组,并且前者 ΔSUVmax 均值显著高于后者,差异均具有统计学意义,二分类 Logistic 回归分析显示 SUV4max 值越小,患者的临床疗效越好。

化疗中期 PET 显像被认为能反映淋巴瘤细胞对化疗的敏感性,并能预测化疗结束后恶性肿瘤细胞能否被消灭。目前许多学者针对化疗中期 <sup>18</sup>F-FDG PET 进行研究,并试图通过这种方法尽早识别预后较差的患者,从而及时调整治疗方案,以期获

得更好疗效及更长的无瘤生存期<sup>[14-15]</sup>。然而目前针对治疗中期 PET 显像的标准仍然缺乏,包括化疗中期 PET 检查的最佳时机、结果判断的统一标准等。更为客观的定量或半定量分析被认为能够提高中期 PET/CT 的预后价值。<sup>18</sup>F-FDG 作为肿瘤非特异性显像剂,特异性差,某些炎性病灶也可以表现为高摄取。利妥昔单抗克隆抗体作为一种免疫治疗药物,通过抗体依赖的细胞毒作用及补体依赖的细胞毒作用杀伤肿瘤细胞,其在应用过程中会增加肿瘤的局部炎症反应,进而增加 FDG 摄取<sup>[16]</sup>。为了排除化疗免疫对 PET/CT 结果的影响,所有患者中期 PET/CT 的检查均在 4 周期化疗结束至少 3 周后进行。患者经过 4 个疗程的化疗后所有病灶消失,SUV 值变化,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,减少化疗不良反应,改善患者生活质量。

由于本研究中 DLBCL 患者个体差异很大,影响淋巴瘤疗效的因素很多,如化疗方案、实验指标、基因重排、其他免疫组化指标表达等,因病例数较少,难以对各个因素严加控制。因此将来需要进一步研究中期 PET/CT 显像能否成为 DLBCL 个体治疗的反应性指标,为临床医生早期评估治疗反应,制定治疗策略提供证据。

#### [参考文献]

- [1] Pfreundschuh M,Schubert J,Ziepert M,et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20<sup>+</sup> B-cell lymphomas:a randomised controlled trial(RICOVER-60) [J]. *Lancet Oncol*,2008,9(2):105-116
- [2] 王荣福. PET/CT——分子影像学新技术应用[M]. 北京:北京大学医学出版社,2011:145-148
- [3] Gallamini A,Borra A. Role of PET in lymphoma[J]. *Curr Treat Options Oncol*,2014,15(2):248-261
- [4] Cheson BD,Pfistner B,Juweid ME,et al. Revised response criteria for malignant lymphoma[J]. *Clin Oncol*,2007,25(5):579-586
- [5] Seam P,Juweid ME,Cheson BD,et al. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma [J]. *Blood*,2007,110(10):3507-3516
- [6] 丁重阳,李天女,杨文平,等. <sup>18</sup>F-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[J]. *南京医科大学学报:自然科学版*,2014,34(1):94-98
- [7] Weiler-Sagie M,Busheliev O,Epelbaum R,et al. <sup>18</sup>F-FDG avidity in lymphoma readdressed;a study of 766 patients [J]. *J Nucl Med*,2010,51(1):25-30
- [8] Papajik T,Mysliveček M,Sedová Z,et al. Standardised uptake value of <sup>18</sup>F-FDG on staging PET/CT in newly diagnosed patients with different subtypes of non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Eur J Haematol*,2011,86(1):32-37
- [9] Meignan M,Itti E,Gallamini A,et al. Interim <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diffuse large B-cell lymphoma:Qualitative or quantitative interpretation where do we stand?[J]. *Leuk Lymphoma*,2009,50(11):1753-1756
- [10] Casasnovas RO,Meignan M,Berriolo-Riedinger A,et al. SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Blood*,2011,118(1):37-43
- [11] 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(3):193-199
- [12] Safar V,Dupuis J,Itti E,et al. Interim [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in diffuse large B-cell lymphoma treated with anthracycline-based chemotherapy plus rituximab[J]. *J Clin Oncol*,2012,30(2):184-190
- [13] Pregno P,Chiappella A,Bello M,et al. Interim <sup>18</sup>FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP[J]. *Blood*,2012,119(9):2066-2073
- [14] 丁重阳,李天女,范磊,等. 中期 PET-CT 检查在评价弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者化疗反应及预后中的价值[J]. *中华血液学杂志*,2014,35(4):342-344
- [15] Carr R,Fanti S,Paez D,et al. Prospective international cohort study demonstrates inability of interim PET to predict treatment failure in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *J Nucl Med*,2014,55(12):1936-1944
- [16] Moskowitz CH,Schöder 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(11):1896-1903

[收稿日期] 2014-07-15