

· 临床研究 ·

霍奇金淋巴瘤化疗期间肝脏及纵隔血池¹⁸F-FDG的摄取变化丁 威¹,唐立钧^{1*},张永杰^{2*}¹南京医科大学第一附属医院核医学科,江苏 南京 210029;²南京医科大学基础医学院解剖学系,江苏 南京 211166

[摘要] 目的:探讨霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)患者接受阿霉素+博来霉素+长春花碱+氮烯咪胺(adriamycin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine, ABVD)方案化疗时,肝脏及纵隔血池氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)摄取的变化。方法:回顾性分析经病理确诊的41例HL患者的¹⁸F-FDG正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)资料,所有患者于ABVD方案化疗前(PET0)、化疗2周期(PET2)、化疗4周期(PET4)、化疗6周期(PET6)行¹⁸F-FDG PET/CT检查,分别测量PET0、PET2、PET4、PET6时的肝脏及纵隔血池的最大标准摄取值(SUV_{max})和平均标准摄取值(SUV_{mean})。结果:PET2时肝脏SUV_{max}(3.42±1.04)和PET4时肝脏SUV_{max}(3.44±0.60)均明显高于PET0(2.96±0.75, *P*均<0.05)和PET6时(3.13±0.58, *P*均<0.05);PET2时肝脏SUV_{mean}(2.27±0.76)和PET4时肝脏SUV_{mean}(2.24±0.45)也均明显高于PET0(1.84±0.40, *P*均<0.05)和PET6时(1.93±0.38, *P*均<0.05)。PET0、PET2、PET4、PET6时,各纵隔血池的SUV_{max}和SUV_{mean}均无统计学差异(均*P*>0.05)。PET0时肝脏SUV_{max}与临床分期呈负相关(*r*=-0.637, *P*<0.001);而肝脏SUV_{mean}、纵隔血池SUV_{max}、纵隔血池SUV_{mean}均与临床分期无关(*r*=-0.286、-0.058、-0.004, *P*=0.070、0.717、0.979)。结论:HL化疗期间,患者肝脏的¹⁸F-FDG摄取会增高;化疗中期,PET/CT以肝脏的¹⁸F-FDG摄取作为参考,进行Deauville评分时,需考虑化疗药物对肝脏¹⁸F-FDG摄取的影响。

[关键词] 霍奇金淋巴瘤;发射型计算机断层成像术;X射线计算机断层成像术;脱氧葡萄糖**[中图分类号]** R817.4**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2020)09-1368-04**doi:** 10.7655/NYDXBNS20200922

霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)是少数可以治愈的恶性肿瘤之一,近年来,随着治疗手段的不断提高,HL的治疗取得了显著进展,多数患者能被治愈。然而,由于治疗相关不良反应,包括心血管疾病和二次肿瘤的发生,很多治愈的患者并没有达到预期的生存期。因此,如何在保证治疗效果的同时,降低治疗相关并发症已成为该病目前研究的热点^[1-2]。正电子发射断层显像/X线计算机断层成像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)作为一种新型分子影像技术,已成为评估HL化疗中期治疗反应的重要手段。目前,临床常采用多维尔(Deauville)五分量表(five-point scale, 5-PS)来判断治疗反应:1分表示病灶的¹⁸氟-脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)无摄取;2分表示病灶的¹⁸F-FDG摄取值≤纵隔血池摄取值;3分表示纵隔血池摄取值<病灶代谢的¹⁸F-

FDG摄取值≤肝脏摄取值;4分表示病灶的¹⁸F-FDG摄取值>肝脏摄取值;5分表示病灶¹⁸F-FDG摄取值>肝脏摄取值(2~3倍以上)或出现新增病灶。1~3分为治疗有效,4~5分为治疗无效^[3-4]。既往1项针对弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)的研究表明,化疗药物会引起肝脏最大标准摄取值(maximal standardized uptake values, SUV_{max})的升高,从而导致5-PS评分不准确^[5]。而HL化疗期间肝脏及纵隔血池¹⁸F-FDG的摄取有无变化,尚无文献进行详细报道。故本研究回顾性分析41例HL的¹⁸F-FDG PET/CT显像资料和临床资料,旨在探讨HL化疗期间肝脏及纵隔血池¹⁸F-FDG的摄取变化。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2013年6月—2018年8月在南京医科大学第一附属医院进行诊治的HL患者作为研究对象。纳入标准:①病理确诊为HL;②所有患者均接受阿霉素+博来霉素+长春花碱+氮烯咪胺(adriamycin,

[基金项目] 国家自然科学基金(81472081);江苏省自然科学基金(BK2010539)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: tanglijun73@163.com; zhangyongjie@njmu.edu.cn

bleomycin, vinblastine and dacarbazine, ABVD)方案化疗;③患者于治疗前(PET0)、化疗2周期(PET2)、化疗4周期(PET4)、化疗6周期(PET6)行¹⁸F-FDG PET/CT检查;④PET2和PET4均在化疗结束后15~21 d内完成,PET6在化疗结束21~30 d完成。排除标准:①患有可能影响肝脏代谢的疾病,如急性炎症性病变、高脂血症、脂肪肝、肝硬化或色素沉积症;②肝切除或肝移植患者;③糖尿病或空腹血糖>7.0 mmol/L患者;④急慢性肾衰竭或心力衰竭患者;⑤合并其他恶性肿瘤患者;⑥使用免疫抑制剂或HIV阳性等;⑦PET0肝脏浸润的患者;⑧中期PET/CT Deauville评分为4分或5分的患者。共入组41例患者,女11例,男30例,中位年龄33岁(18~73岁)。病理类型:结节硬化型霍奇金淋巴瘤28例,混合细胞型霍奇金淋巴瘤8例,结节性淋巴细胞为主型淋巴瘤5例。Ann Arbor分期:I期2例,II期19例,III期6例,IV期14例。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 PET/CT检查方法

PET/CT显像仪器为Biograph 16 HR PET/CT扫描仪(Siemens公司,德国)。¹⁸F-FDG由本科室生产合成,由回旋加速器(GE公司,美国)生产并通过自动合成模块自动合成,放化纯>95%。所有患者均禁食6 h以上,注药前空腹血糖≤7.0 mmol/L,按体重3.70~5.55 MBq/kg静脉注射¹⁸F-FDG,安静状态下休

息60 min左右后,行全身PET/CT检查。应用CT数据进行衰减校正,迭代法重建,最终获得横断、矢状、冠状面CT、PET及PET/CT融合图像。

1.2.2 图像分析方法

结合既往文献^[6-7],本研究选择主动脉弓层面,在主动脉弓的位置勾画直径约15 mm的球形感兴趣区(region of interest, ROI),获得纵隔血池的最大标准摄取值(SUV_{max})和平均标准摄取值(SUV_{mean});选择门静脉左右支分支层面,在肝右叶近似相同的位置勾画直径为30 mm的球形ROI,获得肝脏的SUV_{max}和SUV_{mean}。

1.3 统计学方法

统计分析采用SPSS17.0软件。符合正态分布的连续性变量以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。PET0、PET2、PET4、PET6各组间体重、血糖、注射剂量、注射与采集时间间隔、SUV值的比较采用单因素方差分析,采用配对 t 检验比较各组肝脏SUV_{max}及SUV_{mean}的差异;SUV值与分期的关系采用Pearson相关性检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

PET0、PET2、PET4、PET6时各组间患者体重、血糖、注射剂量、注射与采集时间间隔差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$,表1)。

PET0时肝脏SUV_{max}均低于PET2和PET4时($t = -2.572, P = 0.014; t = -3.339, P = 0.002$),PET0肝脏

表1 各组间体重、血糖、注射剂量、注射与采集时间间隔的比较

指标	PET0	PET2	PET4	PET6	F值	P值
体重(kg)	61.18 ± 9.51	62.92 ± 11.49	60.73 ± 11.38	59.55 ± 11.30	0.545	0.652
血糖(mmol/L)	5.62 ± 0.74	5.40 ± 0.67	5.68 ± 0.86	5.44 ± 0.74	1.055	0.371
注射剂量(mCi)	6.96 ± 1.36	7.18 ± 1.68	6.88 ± 1.94	6.95 ± 1.88	0.188	0.905
注射与采集时间间隔(min)	62.54 ± 9.21	66.81 ± 6.53	61.67 ± 6.61	63.48 ± 7.63	0.738	0.531

SUV_{max}与PET6时差异无统计学意义($t = -1.435, P = 0.159$);PET2时肝脏SUV_{max}与PET4时差异无统计学意义($t = -0.124, P = 0.902$),PET2时肝脏SUV_{max}明显高于PET6时($t = 2.316, P = 0.026$);PET4时肝脏SUV_{max}明显高于PET6时($t = 3.159, P = 0.003$)。

PET0时肝脏SUV_{mean}均低于PET2和PET4时($t = -3.496, P = 0.001; t = -5.003, P < 0.001$),PET0时肝脏SUV_{mean}与PET6时差异无统计学意义($t = -1.055, P = 0.298$);PET2时肝脏SUV_{mean}与PET4时差异无统计学意义($t = 0.272, P = 0.787$),PET2时肝脏SUV_{mean}明显高于PET6时($t = 2.462, P = 0.018$);PET4时肝脏

SUV_{mean}明显高于PET6时($t = 3.080, P = 0.004$)。

PET0、PET2、PET4及PET6时,各组间纵隔血池SUV_{max}、SUV_{mean}差异均无统计学意义($F = 0.412, P = 0.744; F = 0.306, P = 0.821$,表2,图1)。

PET0时肝脏SUV_{max}与Ann Arbor临床分期呈负相关($r = -0.637, P < 0.001$,图2);而肝脏SUV_{mean}、纵隔血池SUV_{max}、纵隔血池SUV_{mean}均与临床分期无关($r = -0.286, -0.058, -0.004, P = 0.070, 0.717, 0.979$)。

3 讨论

PET/CT已广泛应用于淋巴瘤的临床分期和疗

表2 各组间肝脏及纵隔血池SUV值的比较

指标	PET0	PET2	PET4	PET6	F值	P值
肝脏SUV _{max}	2.96 ± 0.75	3.42 ± 1.04	3.44 ± 0.60	3.13 ± 0.58	3.822	0.011
肝脏SUV _{mean}	1.84 ± 0.40	2.27 ± 0.76	2.24 ± 0.45	1.93 ± 0.38	7.038	<0.001
纵隔血池SUV _{max}	1.87 ± 0.78	1.73 ± 0.52	1.88 ± 1.03	1.78 ± 0.45	0.412	0.744
纵隔血池SUV _{mean}	1.48 ± 0.64	1.39 ± 0.45	1.41 ± 0.39	1.43 ± 0.37	0.306	0.821

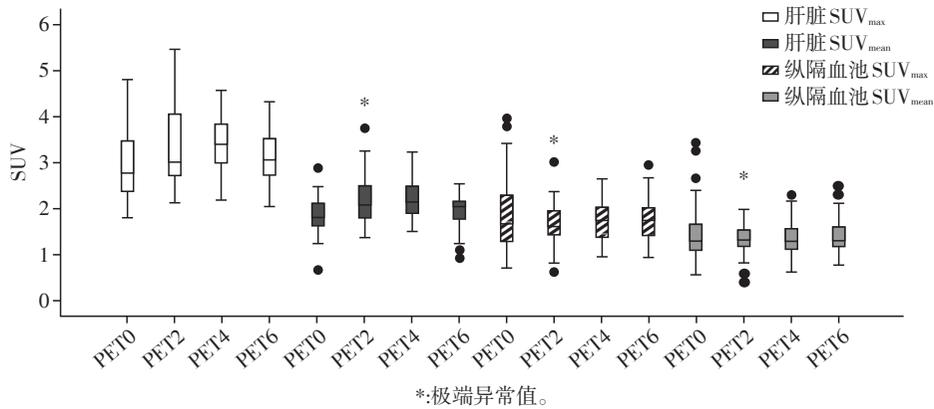


图1 各组间肝脏和纵隔血池SUV_{max}、SUV_{mean}的箱式图

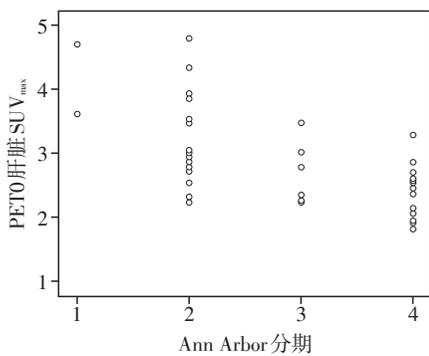


图2 PET0时肝脏SUV_{max}与Ann Arbor分期的关系

效评价中,化疗早期准确地评价淋巴瘤的治疗反应,是制定个体化治疗方案的重要依据。目前,临床上常用Deauville五分法来评价淋巴瘤的治疗反应和疗效,其参考的标准是肝脏和纵隔血池的SUV_{max},病灶的SUV_{max}低于肝脏SUV_{max}则判为PET/CT阴性,反之则判为PET/CT阳性。既往1项研究纳入149例HL患者^[8],ABVD方案化疗2周期后行¹⁸F-FDG PET/CT检查(PET2),采用Deauville五分法对PET2结果进行判断,尽管PET2阳性患者调整为更强的化疗方案,其预后也差于PET2阴性结果患者,表明化疗中期PET/CT能评价患者的治疗反应和预测患者的预后。但也有研究表明化疗中期PET/CT结果不能准确评价淋巴瘤患者的治疗反应^[9]。因此,化疗中期PET/CT评价淋巴瘤患者治疗反应和疗效方面的价值,目前存在一定的争议。

有研究表明淋巴瘤患者化疗期间,化疗药物可

能引起肝脏¹⁸F-FDG摄取的增高,从而导致化疗中期PET/CT结果的误判^[10]。Wu等^[11]回顾性分析了19例弥漫大B细胞淋巴瘤PET0、PET1、PET2及PET6时4次¹⁸F-FDG PET/CT显像资料,结果显示:PET0时肝脏SUV_{max}和SUV_{mean}均明显低于PET1、PET2、PET6时,结果表明化疗期间弥漫大B细胞淋巴瘤患者的肝脏¹⁸F-FDG摄取会升高。另一项研究纳入了61例乳腺癌患者,分别在PET0和PET2行¹⁸F-FDG PET/CT检查,结果显示PET0和PET2患者的肝脏SUV_{max}差异无统计学意义,表明化疗期间乳腺癌患者的肝脏¹⁸F-FDG摄取无变化^[12]。目前,HL患者化疗期间肝脏¹⁸F-FDG摄取是否有变化,研究报道少见。本研究结果显示:PET2和PET4的肝脏SUV_{max}和肝脏SUV_{mean}均明显高于PET0和PET6,而PET0和PET6之间的肝脏SUV_{max}和SUV_{mean}差异无统计学意义;各组间纵隔血池的SUV_{max}和SUV_{mean}差异均无统计学意义。结果表明:化疗期间HL患者的肝脏¹⁸F-FDG摄取会增高,而化疗结束后肝脏的¹⁸F-FDG摄取会降低至化疗前水平;化疗药物对纵隔血池的¹⁸F-FDG摄取无明显影响。因此,在化疗间期以纵隔血池作为参考标准相对可靠,而以肝脏的¹⁸F-FDG摄取作为参考标准时,需结合临床其他指标,尤其是当病灶的SUV_{max}稍低于肝脏SUV_{max}时,疗效评价需谨慎。

本研究还分析了PET0时肝脏SUV_{max}与Ann Arbor分期的关系,结果显示,PET0时肝脏SUV_{max}与Ann

Arbor分期呈负相关,分期越高,PET0时肝脏SUV_{max}越低。有学者分析认为这是肿瘤的“窃糖现象”所致,HL患者分期越高,肿瘤负荷相对较大,肿瘤组织摄取¹⁸F-FDG量越多,正常组织摄取¹⁸F-FDG相对较少^[13]。Wu等^[11]还分析了PET0时肝脏SUV_{max}与PET0时肿瘤的代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)、病灶糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG)的关系,结果表明PET0时肝脏SUV_{max}与肿瘤组织的MTV、TLG均呈负相关。因此,当用病灶SUV_{max}与肝脏SUV_{max}的比值对HL患者进行预后判断或疗效评价时,需考虑Ann Arbor分期和肿瘤负荷对肝脏¹⁸F-FDG摄取的影响。本研究由于不能获得MTV和TLG,无法分析PET0时肝脏SUV_{max}与HL肿瘤组织MTV、TLG的相关性,后续将收集更多资料进行相关研究。

综上所述,HL患者在进行ABVD方案化疗期间,肝脏的¹⁸F-FDG摄取会增高,而纵隔血池的¹⁸F-FDG摄取不受影响。因此,化疗中期PET/CT采用Deauville评分对PET/CT结果进行判断时,需考虑化疗药物对肝脏¹⁸F-FDG摄取的影响。

[参考文献]

- [1] EPPERLA N, BADAR T, SZABO A, et al. Postrelapse survival in diffuse large B-cell lymphoma after therapy failure following autologous transplantation [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(11):1661-1669
- [2] 王帅,朱晗,曹蕾,等. IL-24对弥漫大B淋巴瘤临床治疗效果的预测价值[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(11):1594-1597
- [3] MIKHAEEL N G, SMITH D, DUNN J T, 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(7):1209-1219
- [4] CERIANI L, MARTELLI M, CONCONI A, et al. Prognostic models for primary mediastinal(thymic)B-cell lymphoma derived from ¹⁸F-FDG PET/CT quantitative parameters in the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) 26 study [J]. *Br J Haematol*, 2017, 178(4):588-591
- [5] CERIANI L, SURIANO S, RUBERTO T, et al. F-18-FDG uptake changes in liver and mediastinum during chemotherapy in patients with diffuse large b-cell lymphoma [J]. *Clin Nucl Med*, 2012, 37(10):949-952
- [6] 呼岩,刘国兵,李艳丽,等. 血糖及糖代谢相关因素对肝脏摄取¹⁸F-FDG的影响[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37(8):470-473
- [7] CERIANI L, SURIANO S, RUBERTO T, et al. Factors affecting inpatient liver and mediastinal blood pool ¹⁸F-FDG standardized uptake value changes during ABVD chemotherapy in Hodgkin's lymphoma [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(6):1123-1132
- [8] STRAUS D J, JUNG S H, PITCHER B, et al. CALGB 50604: risk-adapted treatment of nonbulky early-stage Hodgkin lymphoma based on interim PET [J]. *Blood*, 2018, 132(10):1013-1021
- [9] PREGNO P, CHIAPPELLA A, BELLÒ M, et al. Interim ¹⁸F-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
- [10] BOKTOR R R, WALKER G, STACEY R, et al. Reference range for inpatient variability in blood-pool and liver SUV for ¹⁸F-FDG PET [J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(5):677-682
- [11] WU X, BHATTARAI A, KORKOLA P, et al. The association between liver and tumor [¹⁸F] FDG uptake in patients with diffuse large B cell lymphoma during chemotherapy [J]. *Mol Imaging Biol*, 2017, 19(5):787-794
- [12] GROHEUX D, DELORD M, RUBELLO D, et al. Variation of liver SUV on (¹⁸F) FDG-PET/CT studies in women with breast cancer [J]. *Clin Nucl Med*, 2013, 38(6):422-425
- [13] LAFFON E, DE CLERMONT H, LAMARE F, et al. Estimating the amount of FDG uptake in physiological tissues [J]. *Nucl Med Biol*, 2014, 41(9):717-720

[收稿日期] 2019-07-09