

^{18}F -氟脱氧葡萄糖 PET 在淋巴瘤中的应用价值

张悦 高硕

【摘要】淋巴瘤的发病率逐年升高, ^{18}F -氟脱氧葡萄糖 (^{18}F -FDG)PET 作为一种全身性功能代谢显像手段在淋巴瘤的诊断、分期、治疗方案的选择、疗效的评价及残留肿块性质的判断方面具有重要价值, 较常规影像学检查提供更多有价值的信息而得到临床的广泛认可, 但仍有一定的假阳性及假阴性。

【关键词】淋巴瘤; 体层摄影术, 发射型计算机; 氟脱氧葡萄糖 F18

【中图分类号】R817.4 【文献标识码】A 【文章编号】1673-4114(2007)05-0292-04

The value of ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET in lymphomas

ZHANG Yue, GAO Shuo

(PET-CT Center, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

【Abstract】 The morbidity of lymphomas increased yearly. As a whole-body functional metabolic imaging modality, ^{18}F -FDG PET was very valuable in the diagnosing, staging, selecting treatment program, evaluating therapeutic response and differentiating residual mass. PET had been recognized as a helpful modality because it can provide much more additional information than conventional imaging. However, there was some false positive and false negative.

【Key words】 Lymphomas; Tomography, emission-computed; FluorodeoxyglucoseF18

淋巴瘤是原发于淋巴结或结外淋巴组织、器官的一种恶性肿瘤, 发病率约为 1.4/10 万, 且有逐年增多趋势, 死亡率约为 1.5/10 万, 在所有恶性肿瘤死亡率居第 11~13 位。随着个体化综合治疗方案的实施, 部分淋巴瘤已可治愈, 而早期诊断和准确分期对治疗方案的选择具有重要意义。 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖 (^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG)PET 作为一种功能代谢显像方法, 在许多恶性肿瘤(肺癌、结直肠癌等)的诊断、分期和再分期中的价值已得到临床广泛认可, 应用前景广阔。

1 ^{18}F -FDG PET 对淋巴瘤的诊断及鉴别诊断

根据临床及病理特点, 淋巴瘤分为两大类, 即霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphomas, NHL)。HL 约占所有淋巴瘤的 8%~25%, 90%以浅表淋巴结无痛性进行性肿大为首发症状, 病理特征为在多型性炎性细

胞浸润背景中找到里-斯(Reed-Sternberg, R-S)细胞或其变异细胞。NHL 以淋巴结肿大起病者占 56%, 其余可原发于结外淋巴组织、器官。 ^{18}F -FDG PET 根据病变葡萄糖代谢状态判断其良恶性, 鉴别病变良恶性的准确率高, 并可一次完成全身检查, 对淋巴瘤这种多中心起源、极易播散的肿瘤诊断、分期尤有价值。典型淋巴瘤 PET 影像特征为全身多组淋巴结增大, 明显可见示踪剂浓聚, 其标准化摄取值(standardized uptake value, SUV)较一般恶性肿瘤高。此外, ^{18}F -FDG PET 能发现全身其他部位有无原发恶性肿瘤, 有助于与淋巴结转移瘤相鉴别^[1,2]。

Schaefer 等^[3]回顾性分析了 60 例淋巴瘤患者(19 例初始分期, 41 例再分期)的 ^{18}F -FDG PET-CT 与增强 CT, 结果发现 PET-CT 对淋巴结受累诊断的灵敏度、特异度分别为 94%、100%; 19 例初始分期患者中仅有 4 例淋巴结病变为 PET-CT 所发现; 41 例再分期患者中有 3 例增强 CT 诊断为淋巴瘤复发, 但 PET-CT 却无示踪剂浓聚, 不考虑复发。PET-CT 对结外组织或器官受累诊断的灵敏度、特异度分别

为88%、100%。19例初始分期患者中,有3例PET-CT发现了增强CT未显示的结外病变(1例骨髓受累,1例脾受累,1例累及脾和骨髓),41例再分期患者中增强CT显示4例肺、1例肝脾受累,而PET-CT未发现这些部位有示踪剂浓聚,不考虑淋巴瘤浸润。上述不一致病变经穿刺活检术、随访等均证实PET-CT结果为真阳性或真阴性,由此认为PET-CT对淋巴瘤诊断的准确性较增强CT高。Elstron等^[2]发现PET对淋巴瘤病灶的检出率不仅与受累部位有关,而且与淋巴瘤的病理亚型有关,¹⁸F-FDG PET对常见病理亚型检出率高,如弥漫性大细胞NHL检出率为100%,滤泡淋巴瘤及HL检出率也在98%以上;而对一些少见亚型如边缘区淋巴瘤、周围T细胞淋巴瘤等检出率低,是因为这些淋巴瘤在PET上缺少示踪剂浓聚而不能检出。

Spaepen等^[3]研究认为,肿瘤细胞的葡萄糖代谢率与细胞增殖指数及组织学恶性程度密切相关,淋巴瘤恶性程度越高其糖代谢率越高,示踪剂浓聚程度越高;低度恶性淋巴瘤病变示踪剂摄取程度等同或仅稍高周围正常组织而呈假阴性,而且还发现低度恶性与中、高度恶性淋巴瘤之间最大SUV差异具有统计学意义,¹⁸F-FDG PET根据病变示踪剂浓聚程度与范围可能对淋巴瘤恶性程度的判断有一定价值。

葡萄糖代谢增加虽是恶性肿瘤细胞最显著的生化改变之一,却并非其特异表现。Lewis等^[4]报道,1例结节病患者全身¹⁸F-FDG PET表现为双侧颈部、双侧肺门、腹主动脉周围、双侧腹股沟区多发增大的淋巴结及脾均可见明显示踪剂浓聚,误诊为淋巴瘤。Tomas等^[5]报道,传染性单核细胞增多症临床表现与淋巴瘤类似,¹⁸F-FDG PET表现为全身多组增大的淋巴结有明显示踪剂浓聚,难以与淋巴瘤鉴别。此外,Kaste等^[6]报道,儿童活动期淋巴结结核也可见增大淋巴结代谢明显增高且病变分布范围与淋巴瘤相近,单从¹⁸F-FDG PET影像上鉴别困难。因此对于淋巴瘤疑似患者需密切结合临床综合分析,选取合适的淋巴结进行活检以明确诊断。超声、CT显示增大淋巴结引导穿刺活检术常产生假阴性,而¹⁸F-FDG PET能发现代谢增高

容易取样的病灶,为活检部位的选择提供信息,提高活检的准确性。

2 ¹⁸F-FDG PET在淋巴瘤分期及治疗方案选择中的应用

淋巴瘤治疗效果及患者生存率的提高有赖于准确的分期及治疗方案的选择。目前,临床分期主要根据临床评价(病史、症状及体征)、实验室检查、常规影像学检查、骨髓穿刺活检等,大部分信息源于胸、腹及盆腔CT检查。CT为一种解剖形态学检查,评价淋巴结受累的敏感性和特异性与诊断标准密切相关,降低判断淋巴结肿大正常和异常标准能提高CT诊断的敏感性,但特异性降低,当淋巴结已有淋巴瘤浸润但无增大时,就造成了假阴性;相反,增大淋巴结(短径 ≥ 1 cm)中也有部分并未受累而导致CT诊断的假阳性^[7]。

Israel等^[8]报道,活检发现25%~50%的NHL累及肝脏,而HL脾大者经手术病理证实仅32%受累。淋巴瘤累及肝脾CT上绝大多数(约3/4)为均质性弥漫性增大,难以与其他血液系统疾病累及肝脾或肝脾的反应性增大鉴别,有一定局限性,而且不能准确评价那些解剖形态上未见异常的组织或器官的疾病状态。⁶⁷Ga扫描能反映病变的代谢信息。Kumor等^[9]报道,⁶⁷Ga扫描发现CT所示正常大小淋巴结中有10%受累,但其在判断结外组织器官受累情况的敏感性和特异性均较差,而且对低度恶性淋巴瘤的检出率很低。¹⁸F-FDG PET能够敏感地发现那些尚未出现形态学改变的受累病灶而使临床分期上调;相反有些组织、器官虽有形态学上改变却无淋巴瘤浸润,且无肿瘤性的代谢增高,¹⁸F-FDG PET显示阴性而使临床分期下调。Tatsumi等^[10]研究显示,在淋巴瘤初始分期方面,¹⁸F-FDG PET优于CT。PET能发现CT显示的所有受累的淋巴结及结外病变,而且准确发现了CT上未达诊断标准或未显示但经病理或随访证实的更多病变,其中74%为腋上淋巴结,18%为腋下淋巴结,9%为结外区域;PET还正确排除CT所示的假阳性病变;最终,¹⁸F-FDG PET改变了8%患者的初始分期。

淋巴瘤骨髓浸润与否明显影响预后,如有浸润

即为IV期。判断骨髓浸润的方法主要有骨穿刺和MRI检查。骨穿刺诊断骨髓浸润有创且阳性率不高。当骨髓浸润部位与骨穿刺位置相距甚远时,就产生了假阴性,故骨穿刺阴性并不能排除骨髓浸润的可能。MRI对淋巴瘤骨髓浸润诊断敏感性高但特异性差,且目前多行局部检查,不能做出整体评价。Fustera等^[11]研究显示,¹⁸F-FDG PET诊断骨髓浸润的敏感性高,当PET显示骨髓¹⁸F-FDG摄取不均匀、高于肝脏摄取时,则判断为骨髓浸润。Israel等^[9]报道,¹⁸F-FDG PET与骨穿刺在诊断骨髓浸润方面的一致性可达78%,两者之间真阴性结果的一致性很好,两者均为阴性则可排除骨髓浸润的可能性^[8,11]。Delbeke等^[12]发现,¹⁸F-FDG PET除探测到经骨穿刺证实的骨髓病灶,还发现在初始骨穿刺阴性的患者中,¹⁸F-FDG PET提示10%存在骨髓浸润,再次对¹⁸F-FDG PET所示病灶进行骨穿刺均证实PET所示为真阳性。Buchmann等^[13]认为,当骨髓为淋巴瘤弥漫性浸润时,易被¹⁸F-FDG PET及骨穿刺同时发现,当骨髓仅局灶性受累时,PET优于骨穿刺。PET一次完成整个骨骼系统的检查,其显示的阳性病灶能准确地引导进一步检查以明确诊断。

准确的分期是治疗方案选择的关键。每位患者都应根据病理亚型、恶性程度、临床分期及国际预后指数制定合理的个体化治疗方案。一般,临床分期改变多会导致治疗方案的变化,例如HL或大细胞淋巴瘤分期由早期(I~II期)上调到进展期(III~IV期),就会选择较长化疗而非短期化疗或放疗^[9]。Schoder等^[14]采用标准提问的方式评价¹⁸F-FDG PET结果对108例淋巴瘤患者分期及治疗方案的影响。报道显示,¹⁸F-FDG PET结果使44%患者临床分期得到改变,其中21%患者分期上调,23%分期下调;使42%患者治疗方案在不同治疗手段之间改变,如原化疗改为切除术治疗;使10%患者具体治疗方式改变,如切除术方式的改变,放疗范围及剂量的改变;使10%患者的联合治疗方案改变。

3 ¹⁸F-FDG PET对淋巴瘤疗效的评价

淋巴瘤疗效的评价主要通过临床表现、常规影像学检查、活检术等完成。CT根据病变治疗前后大小、密度及范围等改变判断疗效,但是病变形态学上的变化多滞后于其代谢上的改变,其敏感性及

准确性均较¹⁸F-FDG PET低^[12]。

Lowe等^[15]对11例新诊断的NHL患者化疗7d后(1个疗程)及42d(2个疗程)后行全身¹⁸F-FDG PET,并与临床随访、常规影像学检查或活检病理结果进行对照研究,认为7d后¹⁸F-FDG PET所示示踪剂摄取情况能预测化疗的最初效果,而42d后摄取情况则与长期的临床结果有关。Yamane等^[16]发现,淋巴瘤在化疗后1d行¹⁸F-FDG PET就可有¹⁸F-FDG摄取的明显降低,具体机制不详。尽管目前用¹⁸F-FDG PET判断化疗效果的最佳时机还未决定,根据化疗中¹⁸F-FDG PET结果改变治疗方案还为时过早,但是许多研究均认为化疗中¹⁸F-FDG PET结果能够预测完全缓解率,对评价预后有一定价值^[15-17]。

在化疗前行¹⁸F-FDG PET,对淋巴瘤累及范围和病变的代谢情况进行评价,化疗1~3疗程后再行¹⁸F-FDG PET,通过前后两次对照,根据病灶数目、范围及感兴趣区域SUV的变化情况较早地评价疗效,及时判断出哪些患者对此化疗方案敏感、哪些不敏感,对是否更改化疗方案具有一定的提示价值^[15,17],对那些应用目前可供选择化疗方案有望治愈的淋巴瘤亚型尤为重要。

4 ¹⁸F-FDG PET对治疗后残留肿块性质的判断

淋巴瘤治疗后残留肿块性质的判断是临床的一大难题,因为残留既可以是治疗后纤维坏死组织,也可能是存活的肿瘤组织。Kumar等^[9]报道,近2/3的HL患者治疗后会有残留肿块,但仅有20%的患者最终会复发;同样50%高度恶性NHL患者治疗后也会有残留肿块,其中25%会复发;准确判断肿块性质,探索有无复发,从而及时治疗,能够明显提高这些患者的生存率,而且其中大部分经过及时的补救治疗还有治愈的可能。日前,主要根据残留肿块的CT强化表现判断其性质,但纤维坏死组织与残留肿瘤组织CT强化表现有很大重叠,故不能准确将两者鉴别。⁶⁷Ga扫描在判断残留肿块性质方面有一定作用,但空间分辨率低,腹部肠道生理性摄取严重及一些良性病变的非特异性摄取使其应用受限。研究证明,¹⁸F-FDG PET在残留肿块性质判断方面的敏感性及特异性均较强化CT和⁶⁷Ga扫描高。Lavelly等^[18]比较了¹⁸F-FDG PET及增强CT

对 44 例淋巴瘤患者治疗后残留肿块性质的判断： ^{18}F -FDG PET 发现其中 13 例患者肿块可见示踪剂浓聚，提示肿瘤残留，经随访证实全部复发；而增强 CT 仅诊断其中 38% 复发。Kumar 等^[9]认为 ^{18}F -FDG PET 对淋巴瘤治疗后残留肿块性质的判断有较高的阳性预测值， ^{18}F -FDG PET 显示阳性结果，则高度提示肿瘤残存； ^{18}F -FDG PET 显示阴性结果，由于受其固有空间分辨率及部分容积效应的限制，并不能完全排除肿块有较小残存肿瘤导致过后复发。 ^{18}F -FDG PET 在淋巴瘤治疗后残留肿块性质的判断方面研究较多，应用价值得以肯定，许多学者建议常规应用 ^{18}F -FDG PET，以早期明确诊断^[11,12,18,19]。

5 结语

^{18}F -FDG PET 在淋巴瘤的诊断、分期、治疗方案的选择、疗效的评价及残留肿块性质的判断等方面较常规影像学检查有一定优势，但仍存在假阳性及假阴性，应合理选择 PET 在淋巴瘤临床中的适应证，最大限度体现其应用价值。

参 考 文 献

- Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin Disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging-do we need contrast-enhanced CT?. *Radiology*, 2004, 232(3): 823-829.
- Elstrom R, Guan I, Baker G, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood*, 2003, 101(10): 3875-3876.
- Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. [(18)F]FDG PET monitoring of tumour response to chemotherapy: does [(18)F]FDG uptake correlate with the viable tumour cell fraction?. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30(5): 682-688.
- Lewis PJ, Salama A. Uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in sarcoidosis. *J Nucl Med*, 1994, 35(10): 1647-1649.
- Tomas MB, Tronco GG, Karavalein G, et al. FDG uptake in infectious mononucleosis. *Clin Positron Imaging*, 2000, 3(4): 176.
- Kaste SC, Howard SC, McCarville EB, et al. ^{18}F -FDG-avid sites mimicking active disease in pediatric Hodgkin's. *Pediatr Radiol*, 2005, 35(2): 141-154.
- Hong SP, Hahn JS, Lee JD, et al. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging of malignant lymphoma compared with CT and ^{67}Ga scan. *Yonsei Med J*, 2003, 44(5): 779-786.
- Israel O, Keidar Z, Bar-Shalom R. Positron emission tomography in the evaluation of lymphoma. *Semin Nucl Med*, 2004, 34(3): 166-179.
- Kumar R, Maillard I, Schuster SJ, et al. Utility of fluorodeoxyglucose-PET imaging in the management of patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Radiol Clin North Am*, 2004, 42(6): 1083-1100.
- Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y, et al. Direct comparison of FDG PET and CT findings in patients with lymphoma: initial experience. *Radiology*, 2005, 237(3): 1038-1045.
- Fuster D, Chiang S, Andreadis C, et al. Can [^{18}F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging complement biopsy results from the iliac crest for the detection of bone marrow involvement in patients with malignant lymphoma?. *Nucl Med Commun*, 2006, 27(1): 11-15.
- Delbeke D, Martin WH, Morgan DS, et al. 2-deoxy-2-[^{18}F]fluoro-D-glucose imaging with positron emission tomography for initial staging of Hodgkin's disease and lymphoma. *Mol Imaging Biol*, 2002, 4(1): 105-114.
- Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, et al. 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D- glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. *Cancer*, 2001; 91(5): 889-899.
- Schoder H, Meta J, Yap C, et al. Effect of whole-body (18)F-FDG PET imaging on clinical staging and management of patients with malignant lymphoma. *J Nucl Med*, 2001, 42(8): 1139-1143.
- Lowe VJ, Wiseman CA. Assessment of lymphoma therapy using (18) F-FDG PET. *J Nucl Med*, 2002, 43(8): 1028-1030.
- Yamane T, Daimaru O, Ito S, et al. Decreased ^{18}F -FDG uptake 1 day after initiation of chemotherapy for malignant lymphomas. *J Nucl Med*, 2004, 45(11): 1838-1842.
- Castellucci P, Zinzani P, Nanni C, et al. ^{18}F -FDC PET early after radiotherapy in lymphoma patients. *Cancer Biother Radiopharm*, 2004, 19(5): 606-612.
- Lavelly WC, Delbeke D, Greer JP, et al. FDG PET in the follow-up management of patients with newly diagnosed Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma after first-line chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57(2): 307-315.
- Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, et al. Positron emission tomography imaging for lymphoma. *Curr Opin Oncol*, 2005, 17(5): 441-445.

(收稿日期: 2007-03-28)