

·临床核医学·

^{18}F -FDG PET-CT 评价淋巴瘤疗效及预后的价值

李倩 刘建军

【摘要】 ^{18}F -FDG PET-CT 作为一种反映能量代谢底物葡萄糖跨膜转运速率和数量的分子影像技术, 目前已经被作为恶性淋巴瘤的初始分期、再分期及疗效随访的标准影像技术。但其在淋巴瘤疗效评价及预后中的应用价值尚未明确, 该文就近年来 ^{18}F -FDG PET-CT 在淋巴瘤疗效评价及预后中的研究进展进行综述。

【关键词】 淋巴瘤; 氟脱氧葡萄糖 F18; 正电子发射断层显像术

The value of ^{18}F -FDG PET-CT in lymphoma therapy evaluation and prognosis LI Qian, LIU Jian-jun. Department of Nuclear Medicine, Kowloon Hospital, Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 215021, China

Corresponding author: LIU Jian-jun, Email: nuclearj@163.com

【Abstract】 ^{18}F -FDG PET-CT as a molecular imaging technology for velocity rate and quantity of FDG has become a standard imaging technique for staging and follow-up of lymphoma. However, its value in therapy evaluation and prognosis is not very clear. This article summarizes some related papers in recent years and reviews its value in therapy evaluation and prognosis of lymphoma.

【Key words】 Lymphoma; Fluorodeoxyglucose F18; Positron-emission tomography

淋巴瘤是一组源于淋巴结或其他淋巴组织的恶性肿瘤。其治疗主要以化学治疗、放射治疗及生物靶向治疗为主。 ^{18}F -FDG PET-CT 是一种反映能量代谢底物葡萄糖跨膜转运速率和数量的分子影像技术, 可以通过“一站式”显像发现全身几乎所有被侵犯的淋巴结和结外器官。目前, ^{18}F -FDG PET-CT 已经被作为淋巴瘤的初始分期、再分期及疗效随访的标准影像技术。本文就 ^{18}F -FDG PET-CT 在淋巴瘤疗效评价及预后中的应用进行综述。

1 疗效评价

从临床实践角度而言, 任何治疗完成后均需要通过一些客观标准对治疗疗效进行评价, 以确认患者是否已经治愈或是否需要进一步治疗。传统的淋巴瘤疗效评估标准主要基于 CT 测量的肿大淋巴结体积的缩小以及骨髓涂片和活检确定的骨髓受侵程度, 但这些常规检查方法并不能很好地区分残余病灶是活性淋巴瘤细胞还是纤维斑痕组织, 2007 年,

国际协调计划在淋巴瘤疗效的定义中融入了免疫组化法、流式细胞术和 ^{18}F -FDG PET-CT, 并取消了“不确定的完全缓解”的概念。因此, ^{18}F -FDG PET-CT 在淋巴瘤疗效评估中的价值的研究也愈加广泛和深入。

Zijlstra 等^[1]对 ^{18}F -FDG PET-CT 在淋巴瘤疗效评估中的价值进行了很好的总结, 他们共总结了 15 篇文献中的 706 例患者, 结果发现, ^{18}F -FDG PET-CT 探测霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin's lymphoma, HL) 中残余病灶的灵敏度和特异度分别为 84% 和 90%, 探测非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 中残余病灶的灵敏度和特异度则分别为 72% 和 100%。Terasawa 等^[2]分析了 19 篇文献中的 748 例患者 (其中 HL 者 474 例, NHL 者 274 例), 结果发现, ^{18}F -FDG PET-CT 探测 HL 中残余病灶的灵敏度为 43%~100%, 特异度为 67%~100%; 探测 NHL 中残余病灶的灵敏度和特异度分别 33%~87% 和 75%~100%。但 2 项总结的作者同时也提出, 由于纳入的文献在研究设计、病理类型、显像设备和程序以及图像判断评价标准等方面存在异质性, 在临床实践中仍需谨慎对待 ^{18}F -FDG PET-CT 在淋巴瘤化疗完成后显示的图像结果。但是, ^{18}F -FDG PET-CT 在 HL 和侵袭性 NHL 疗效评估中较 CT 更为准确的优势还是较为明

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2011.04.006

基金项目: 国家自然科学基金(30970842); 国家自然科学基金重点项目(30830038)

作者单位: 215021, 上海交通大学医学院附属九龙医院核医学科

通信作者: 刘建军 (Email: nuclearj@163.com)

确的,且其准确性足够作为淋巴瘤治疗疗效评估的一个标准方法。为了进一步确定¹⁸F-FDG PET-CT在淋巴瘤疗效评估标准中的作用, Juweid等^[9]回顾性研究比较了国际工作组标准(international workshop criteria, IWC)+PET-CT和单独IWC在侵袭性淋巴瘤患者中的疗效评估价值:在54例患者中,33例IWC和PET-CT诊断结果一致,21例结果不一致;IWC+PET-CT组的完全缓解率是单独IWC组的2倍(分别是35例和17例),IWC+PET-CT组预测无进展生存(progress free survival, PFS)率的准确性也较单独IWC组要高;中位随访17个月,单独IWC组评估为完全缓解患者中有4例(24%)发生进展,而IWC+PET-CT组评估为完全缓解的患者中有6例(17%)发生进展;两组估计的3年PFS率分别为74%和80%;IWC+PET-CT组和单独IWC评估为部分缓解的患者3年PFS率分别为62%和42%。由此可见,在对侵袭性淋巴瘤患者进行疗效评估时,IWC+PET-CT可以增加其评估结果的准确性。

基于¹⁸F-FDG PET-CT在淋巴瘤疗效评价中的肯定结果,一些研究者也在探讨是否可能以此改变淋巴瘤后续处理方案。Picardi等^[10]前瞻性地对160例诱导性化疗后¹⁸F-FDG PET-CT显示为阴性的肿块型HL患者随机分为两组,其中一组接受32 Gy放疗,另一组不接受放疗,中位随访时间40月,结果发现:未放疗组中有14%的患者出现复发,而放疗组患者中仅有4%出现复发;虽然在肿块型HL患者中,¹⁸F-FDG PET-CT显示为阴性的患者放疗后仍可以获得治疗效益,但研究结果也提示,在肿块型HL患者中,化疗结束后,¹⁸F-FDG PET-CT可以排除复发的概率为86%,假阴性率仅14%。此结果表明,大部分HL患者可以通过¹⁸F-FDG PET-CT省略放疗。Mikhaeel等^[9]也认为,淋巴瘤治疗结束后,若¹⁸F-FDG PET-CT呈现阳性结果,对NHL患者来说,强烈预示着残余肿瘤的存在,而对于HL患者则不然;若¹⁸F-FDG PET-CT呈现阴性结果,预示着HL患者不存在残余病灶,而对于NHL患者却不能如此武断结论。目前,英国国家癌症研究协会淋巴瘤研究小组、德国HL研究小组以及欧洲癌症研究与治疗协会等在前瞻性设计研究中均采取省略¹⁸F-FDG PET-CT呈阴性患者的放疗,而对于¹⁸F-FDG PET-CT阳性的患者在放疗后增加了博来霉素+环磷酰胺+多柔比星+依托泊苷+泼尼松+丙卡巴

胼+长春新碱序贯化疗方案,以期能够得到更为肯定的结果。

2 疗效预测

随着¹⁸F-FDG PET-CT在HL和侵袭性NHL疗效评估标准中的价值的肯定,许多研究者更加关注在淋巴瘤化疗早期是否能够应用¹⁸F-FDG PET-CT预测最终的治疗反应,包括PFS率和总生存率。早期对恶性淋巴瘤治疗反应的预测可区分仅需采取常规或低毒性治疗的患者或早期即需采取积极性治疗的患者,提高缓解疾病的可能性,缩短时限,达到个体化治疗目的。

Spaepen等^[6]将随机¹⁸F-FDG PET-CT结果与国际预测指数进行了比较,通过综合分析后得出,¹⁸F-FDG PET-CT在治疗中期对PFS率和总生存率的预测优于国际预测指数。Hutchings等^[7]在侵袭性HL患者中的研究结果也证实了这一点,在2周期多柔比星+博来霉素+长春新碱+达卡巴嗪联合化疗方案化疗后,¹⁸F-FDG PET-CT阳性者2年的PFS率为0%~6%,¹⁸F-FDG PET-CT阴性者2年的PFS率为94%,早期¹⁸F-FDG PET-CT的预测价值完全超过了国际预测积分;不考虑国际预测积分的结果,¹⁸F-FDG PET-CT阳性者的预后相对较差,而¹⁸F-FDG PET-CT阴性者的生存率较高。Mikhaeel^[9]回顾性研究了121例高分级NHL患者2~3周期化疗后¹⁸F-FDG PET-CT结果与PFS率与总生存率的关系(平均随访时间为28.5个月),结果发现:50例¹⁸F-FDG PET-CT阴性者的5年PFS率为88.8%;19例轻度FDG摄取者的5年PFS率为59.3%;52例¹⁸F-FDG PET-CT阳性者的5年PFS率为16.6%。Terasawa等^[9]总结13篇文献共671例患者(其中HL者360例,NHL者311例)的结果如下:¹⁸F-FDG PET-CT预测HL的总灵敏度为81%(72%~89%),总特异度为97%(94%~99%);预测NHL的总灵敏度为78%(64%~87%),总特异度为87%(75%~93%);并明确指出:对于低到中低危险程度的HL患者,早期预测可以很好地地区分出无反应患者。

合理选择¹⁸F-FDG PET-CT图像中各种分析参数及其标准有助于准确预测患者对于化疗的反应。Lin等^[10]报道,92例患者均在化疗前、化疗2周期后行¹⁸F-FDG PET-CT检查,视觉分析估计无事件生存(event-free survival, EFS)的准确率为65.2%,¹⁸F-

FDG PET-CT阳性组 2 年估计 EFS 率为 51%，¹⁸F-FDG PET-CT阴性组 2 年估计 EFS 率为 79%；以最大 SUV 为参数、代谢率下降 65.7% 为标准，估计 EFS 的准确率为 76.1%，¹⁸F-FDG PET-CT阳性组(代谢率 <65.7%) 2 年估计 EFS 率为 21%，PET-CT 阴性组 2 年估计 EFS 率为 79%，提示以 SUV 为基础的分析参数更适合于淋巴瘤的疗效预测。Torizuka 等^[11]的研究亦认为，SUV 下降 60% 可以较好地鉴别有反应组和无反应组。Itti 等^[12]还比较了 96 例弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者在化疗 2 周期后 ¹⁸F-FDG PET-CT 图像中纵膈血本底和肝脏本底对疗效预测的影响，结果发现，以纵膈为本底(SUV_{max}=2.0±0.6) 并不能区分反应组和无反应组，而以肝脏为本底(SUV_{max}=2.5±0.7)，2 年的 PFS 率则明显不同，¹⁸F-FDG PET-CT 阴性组为 81.8%，阳性组为 51.8%。此结果提示，在应用 ¹⁸F-FDG PET-CT 图像进行疗效预测时，应该优先考虑以肝脏本底为标准进行评价。

目前，淋巴瘤高剂量化疗后应用自体干细胞移植是复发患者的标准治疗方法。对于淋巴瘤的自体干细胞移植治疗，复发前的缓解期和诱导治疗的反应是预测治疗有效的重要预后因子。不少研究表明，诱导治疗后和自体干细胞移植术前的 ¹⁸F-FDG PET-CT 可预测哪类患者在治疗后有较长的缓解期。Crocchiolo 等^[13]回顾性分析了 53 例经大剂量化疗后行自体干细胞移植术的患者中 ¹⁸F-FDG PET-CT 的预后价值，所有患者均在自体干细胞移植术前行 ¹⁸F-FDG PET-CT，中位随访时间 31 月，其中 ¹⁸F-FDG PET-CT 阳性患者(16 例)中 7 例失败，¹⁸F-FDG PET-CT 阴性患者(37 例)中 10 例失败，估计的 5 年生存率分别为 55% 和 90%。

3 小结

综上所述，¹⁸F-FDG PET-CT 可以预测疗效不佳以及早期治疗反应欠佳的淋巴瘤患者，降低治疗失败的风险，避免患者接受不必要的治疗。通过 ¹⁸F-FDG PET-CT 的监测及预测治疗反应，可以让淋巴瘤患者的治疗承受更小的风险，取得更好的结果。

参 考 文 献

[1] Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, et al. ¹⁸F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment

evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica*, 2006, 91 (4): 522-529.

- [2] Terasawa T, Nihashi T, Hotta T, et al. ¹⁸F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *J Nucl Med*, 2008, 49 (1): 13-21.
- [3] Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (21): 4652-4661.
- [4] Picardi M, De Renzo A, Pane F, et al. Randomized comparison of consolidation radiation versus observation in bulky Hodgkin's lymphoma with post-chemotherapy negative positron emission tomography scans. *Leuk Lymphoma*, 2007, 48 (9): 1721-1727.
- [5] Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, et al. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*, 2005, 16 (9): 1514-1523.
- [6] Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Early restaging positron emission tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*, 2002, 13 (9): 1356-1363.
- [7] Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2006, 107 (1): 52-59.
- [8] Mikhaeel NG. Interim fluorodeoxyglucose positron emission tomography for early response assessment in diffuse large B cell lymphoma: where are we now?. *Leuk Lymphoma*, 2009, 50 (12): 1931-1936.
- [9] Terasawa T, Dahabreh IJ, Nihashi T. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in response assessment before high-dose chemotherapy for lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist*, 2010, 15 (7): 750-759.
- [10] Lin C, Itti E, Haioun C, et al. Early ¹⁸F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med*, 2007, 48 (10): 1626-1632.
- [11] Torizuka T, Nakamura F, Kanno T, et al. Early therapy monitoring with FDG-PET in aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31 (1): 22-28.
- [12] Itti E, Juweid ME, Haioun C, et al. Improvement of early ¹⁸F-FDG PET interpretation in diffuse large B-cell lymphoma: importance of the reference background. *J Nucl Med*, 2010, 51(12): 1857-1862.
- [13] Crocchiolo R, Canevari C, Assanelli A, et al. Pre-transplant ¹⁸F-FDG-PET predicts outcome in lymphoma patients treated with high-dose sequential chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49(4): 727-733.

(收稿日期: 2011-05-07)