

^{18}F -FDG PET/CT在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤疗效评价中的临床价值

萨日 赵红光 关锋 林承赫

【摘要】 目的 探讨 ^{18}F -FDG PET/CT在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)化疗早期及化疗后疗效评价中的临床价值。方法 回顾性分析采用美罗华联合环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松方案或环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松方案化疗的 34 例 DLBCL 患者的 PET/CT结果。所有患者分别在化疗前、化疗 6 疗程后行 PET/CT, 比较化疗前后病灶最大标准化摄取值(SUV_{max})及病灶最大直径(D_{max}); 其中 12 例患者于化疗前、第 2 疗程结束后、第 4 疗程结束后行 PET/CT, 比较 3 组间的 SUV_{max} 与 D_{max}。对在化疗 6 疗程后行 PET/CT显像已达到完全缓解的 8 例和部分缓解的 10 例患者进行临床随访, 观察 1 年无进展生存期(PFS)。结果 ①34 例患者化疗前和 6 疗程化疗后, SUV_{max} 之间和 D_{max} 之间的差异均有统计学意义($t=3.58$ 和 2.96 , P 均 <0.05)。②12 例患者在化疗前、第 2 疗程结束后、第 4 疗程结束后, SUV_{max} 之间和 D_{max} 之间的差异均有统计学意义($F=18.64$ 和 4.33 , P 均 <0.05); 第 2 疗程结束后与化疗前相比, 病灶 D_{max} 未见显著变化($t=1.05$, $P>0.05$), SUV_{max} 显著降低($t=5.37$, $P<0.05$); 第 4 疗程结束后与化疗前相比, SUV_{max} 之间和 D_{max} 之间的差异均具有统计学意义($t=8.56$ 和 3.90 , P 均 <0.05)。③对 18 例患者进行的随访发现, 完全缓解的 8 例中, PFS>1 年者 6 例, PFS<1 年者 2 例; 部分缓解的 10 例中, PFS>1 年者 2 例, PFS<1 年者 8 例。结论 在 DLBCL 化疗早期及化疗后的疗效评价上, PET 比 CT 更灵敏, 以两种显像方法相结合的 PET/CT 在淋巴瘤疗效评价上具有较高的临床价值。

【关键词】 淋巴瘤, B 细胞; 氟脱氧葡萄糖 F18; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机; 治疗结果; 标准化摄取值

Clinical value of ^{18}F -FDG PET/CT in evaluation of curative effect on diffuse large B cell lymphoma
SA Ri, ZHAO Hong-guang, GUAN Feng, LIN Cheng-he. Department of Nuclear Medicine, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: LIN Cheng-he, Email: linchh1967@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To explore the clinical value of ^{18}F -FDG PET/CT in evaluation of curative effect on diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL). **Methods** ^{18}F -FDG PET/CT was performed before and after 6 cycles of chemotherapy(R-CHOP or CHOP protocol) in 34 patients. By measuring maximum SUV(SUV_{max}) and maximum diameter(D_{max}), the clinical value of PET and CT were compared in evaluation of curative effect on DLBCL after chemotherapy. Twelve patients underwent PET/CT examination for three times: before treatment, after 2 cycles of chemotherapy and after 4 cycles of chemotherapy. SUV_{max} and D_{max} were compared among three groups. All the 8 patients who have reached complete response and 10 patients who have reached partial response after 6 cycles of chemotherapy were followed-up, and then the one-year progression-free survival(PFS) was observed. **Results** ①There was significant difference between SUV_{max} and D_{max} before and after 6 cycles of chemotherapy on DLBCL patients($t=3.58$ and 2.96 , both $P<0.05$). ②There was significant difference among before, after 2 cycles of chemotherapy, after 4 cycles of chemotherapy in SUV_{max} and D_{max} ($F=18.64$ and $F=4.33$, both $P<0.05$). There was significant difference of SUV_{max} between before and after 2 cycles of chemotherapy ($t=5.37$, $P<0.05$), and no difference of D_{max} ($t=1.05$, $P>0.05$). There

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2013.01.003

基金项目: 卫生部吴阶平医学基金(320.6750.07127)

作者单位: 130021 长春, 吉林大学第一医院核医学科

通信作者: 林承赫(Email: linchh1967@yahoo.com.cn)

was significant difference of both SUV_{max} and D_{max} between before and 4 cycles of chemotherapy ($t=8.56$ and 3.90 , both $P<0.05$). ③ Among 8 patients who have reached complete response, 6 cases were $PFS>1$, 2 cases were $PFS<1$. Among 10 patients who have reached partial response, 2 cases were $PFS>1$, 8 cases were $PFS<1$. **Conclusions** In evaluation curative effect on malignant DLBCL during and after treatment, PET was significantly better than CT. PET/CT as combination of PET with CT had a higher clinical value to evaluate the therapeutic effect of DLBCL.

【Key words】 Lymphoma, B-cell; Fluorodeoxyglucose F18; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Treatment outcome; Standardized uptake value

^{18}F -FDG PET/CT 利用正电子核素 ^{18}F 标记葡萄糖代谢底物或类似物, 在不影响正常机体代谢的情况下, 引入体内参与细胞代谢过程, 从分子水平上能够更准确地反映淋巴瘤组织与正常组织间的活性差异。PET/CT 将 PET 和 CT 融为一体, 可以无创、动态、定量地观察人体内病理生理过程, 弥补了 CT 的不足, 在淋巴瘤疗效评价中起着重要作用。本研究旨在探讨 ^{18}F -FDG PET/CT 定性、半定量分析在淋巴瘤化疗期间及化疗后评价中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组病例为 2008 年 1 月至 2012 年 3 月在我院行躯干部 PET/CT 检查, 且经手术或穿刺活检病理确诊为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)的患者 34 例(其中, 男性 22 例、女性 12 例, 平均年龄 50 岁), 首发灶均为结内, 共 102 处, 主要分布于颈部、纵隔、胃周、肠系膜周围、腹膜后。30 例行美罗华联合环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松(rituximab in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone, R-CHOP)方案化疗, 4 例行 CHOP 方案化疗, 21 d 为一个化疗疗程, 化疗前 1 周、化疗 6 疗程结束后 1 周内分别行 PET/CT 显像。其中 12 例患者在化疗前、第 2 疗程结束后、第 4 疗程结束后 1 周内均行 PET/CT。对 6 疗程化疗后行 PET/CT 显像达到完全缓解的 8 例和部分缓解的 10 例, 进行临床随访, 每 3 个月一次, 随访时间为 12 个月, 观察 1 年无进展生存期(progression-free survival, PFS)。

1.2 检查方法

^{18}F -FDG 由日本住友重机械株式会社 HM-12 回旋加速器生产, 放化纯度 $\geq 95\%$ 。采用 Siemens Dis-

covery 16HR PET/CT 扫描仪。患者检查前禁食 6h 以上, 所有患者治疗前后均按统一标准即 $3.7 MBq/kg$ 的剂量经手背静脉注射 ^{18}F -FDG, 休息 60 min 后, 在平静呼吸下行 PET/CT, 扫描范围从头到股骨上段的躯干部分, 采用迭代法重建图像, 层厚为 3.75 mm, 以获得 PET 和 CT 的横断、矢状、冠状断层图像及 PET/CT 融合图像。

1.3 图像分析

PET/CT 图像由 2 位经验丰富的核医学科诊断医师分别对图像进行阅片, 若有不同意见, 共同讨论得出结论, 观察病变的位置、大小、形态, 随后采用半定量分析, 以纵隔血池为标准, 选择所有病灶中目测代谢最高部位勾画出 ROI, 测出该区域的最大标准化摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max}), CT 图像测量病灶最大直径(maximum diameter, D_{max})。对同一部位均取 SUV_{max} 、 D_{max} 3 次测量的平均值。随访中对同一患者固定同一病灶进行测量。

1.4 PET/CT 评价中期疗效标准

PET/CT 评价中期疗效标准^[4]: ①完全缓解: 所有病灶证据均消失, 即治疗后 PET 阴性; CT 显示淋巴结的最大横径缩小至 ≤ 1.5 cm。②部分缓解: 病灶缩小, 无新发病灶, 即治疗后原受累部位有 1 个或多个 PET 阳性病灶, 病灶数量 >6 个: 6 个最大病灶的最大垂直径乘积之和(sum of the product of the diameters, SPD)缩小 $\geq 50\%$, 其他结节大小无增大; 病灶数量 ≤ 6 个: 所有病灶的 SPD 缩小 $\geq 50\%$ 。③无缓解: 出现新的 PET 阳性病灶或原病灶直径缩小 $<50\%$ 。

1.5 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计学软件进行分析, 两组间均数比较采用 t 检验, 多组间均数比较采用方差分析, 检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 表示差异有统计学

意义。

2 结果

2.1 PET 和 CT 在化疗后疗效评估中的应用

34 例 DLBCL 患者行化疗前、6 疗程化疗后病灶 SUV_{max} 平均值分别为 11.08±3.74 和 5.08±1.25; D_{max} 平均值分别为(5.63±2.15) cm、(2.26±1.04)cm; 患者治疗前后的病灶 SUV_{max} 之间和 D_{max} 之间的差异均具有统计学意义($t=3.58$ 和 2.96 , $P<0.05$); 即 PET 与 CT 均可用于评价 DLBCL 化疗 6 疗程后的疗效。

2.2 PET 和 CT 在化疗周期期间疗效评价中的应用

12 例 DLBCL 患者行化疗前、第 2 疗程结束后、第 4 疗程结束后的 SUV_{max} 平均值分别为 15.67±8.02、7.87±3.21 和 3.25±1.22, D_{max} 平均值分别为(5.23±3.43) cm、(4.74±2.27) cm、(2.43±1.29) cm。12 例患者在化疗前、第 2 疗程结束后、第 4 疗程结束后, SUV_{max} 之间和 D_{max} 之间的差异均有统计学意义 ($F=18.64$ 和 4.33 , P 均 <0.05), 且第 2 疗程结束后, 病灶 D_{max} 未见显著变化($t=1.05$, $P>0.05$)时, SUV_{max} 值即已经显著改变 ($t=5.37$, $P<0.05$), 第 4 疗程结束后, 与化疗前相比, SUV_{max} 之间和 D_{max} 之间的差异均具有统计学意义($t=8.56$ 和 3.90 , P 均 <0.05), 即 PET 在治疗早期就可用来评价 DLBCL 的治疗反应。

2.3 ¹⁸F-FDG PET/CT 阳性与阴性者 PFS 的比较

34 例患者 6 疗程化疗后 PET/CT 显像, 完全缓解者 8 例, 部分缓解者 10 例, 无缓解者 16 例。对 16 例无缓解者临床改变了治疗方案, 故未纳入本次随访研究中。对已达完全缓解或部分缓解的患者随访发现:

(1)完全缓解的 8 例患者中, PFS>1 年者 6 例, PFS<1 年者 2 例。8 例患者 6 疗程化疗后的 PET/CT 结果示原有的病症均消失。在 12 个月的随访过程中发现, 1 例以颈部淋巴结肿大为首发症状的患者在 6.2 个月时出现发热, 复查颈部彩超发现原病灶淋巴结明显肿大; 另 1 例以胃周淋巴结为首发灶的患者在 9 个月复查腹部 CT 时发现胃周、肝门区淋巴结增大, 临床症状逐渐恶化。

(2)部分缓解的 10 例患者中, PFS>1 年者 2 例, PFS<1 年者 8 例。1 例采用 CHOP 方案化疗的患者, 化疗前 PET/CT 示双侧颈部、双侧锁骨上

窝、纵隔、左侧腋窝多发淋巴结病灶。6 疗程化疗后行第 2 次 PET/CT 发现, 除双侧颈部病灶淋巴结外其余病灶均消失, 判断为部分缓解, 临床上继续给予 2 疗程 CHOP 方案化疗后行第 3 次 PET/CT, 显像结果示双侧颈部病灶淋巴结代谢较第 2 次增高。临床把 CHOP 方案改为环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松+依托泊苷 (CHOP+etoposide, CHOPE)方案化疗, 2 疗程后行第 4 次 PET/CT, 显像结果示双侧颈部病灶基本消失(图 1)。

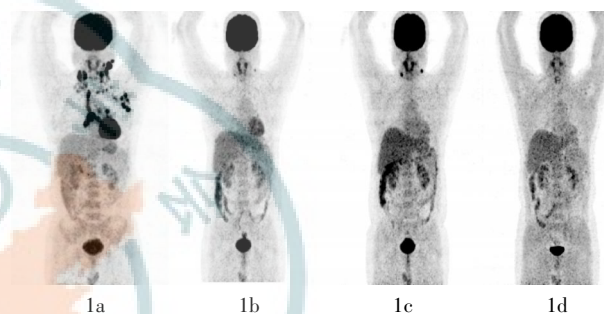


图 1 患者男性, 37 岁, 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。图 1a 为治疗前 PET/CT 结果, 示双侧颈部、双侧锁骨上、纵隔、左侧腋窝多发淋巴结肿大伴代谢增高, 最大标准化摄取值为 13.1, 最大直径为 3.2; 图 1b 为利用环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松方案化疗 6 疗程后的 PET/CT 结果, 示双侧锁骨上、纵隔、左侧腋窝病灶消失, 双侧颈部原有病灶缩小, 数量减少, 最大标准化摄取值为 4.7, 最大直径为 1.0, 提示达到部分缓解; 图 1c 为临床继续原化疗方案治疗 2 疗程后的 PET/CT 结果, 示原颈部病灶代谢增高, 最大标准化摄取值为 10.7, 最大直径为 1.4; 图 1d 为临床上把环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松方案改为环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松+依托泊苷方案行 2 疗程化疗后的 PET/CT 结果, 显示双侧颈部淋巴结病灶基本消失。

3 讨论

治疗 DLBCL 的主要化疗方案是 CHOP 和 R-CHOP 方案, 在化疗早期判定治疗反应可决定后续治疗决策的制定。目前, ¹⁸F-FDG PET/CT 是恶性肿瘤治疗疗效评价的重要方法, SUV 是 PET/CT 中重要的半定量指标, 它主要反映组织中葡萄糖的代谢程度。DLBCL 病灶对 ¹⁸F-FDG 的摄取程度与化疗前的 SUV 以及患者的年龄、肿瘤分期不相关, 治疗后, 肿瘤存活部分吸收 ¹⁸F-FDG, 纤维瘢痕组织及肿瘤坏死部分不吸收 ¹⁸F-FDG。SUV 受患者血

糖、病灶血流量、注射的显像剂剂量、ROI 的设置等多种因素的影响,在疗效评价中的意义存在较多争议。Meignan 等^[2]的研究发现,在 DLBCL 化疗早期的疗效评价中, SUV 半定量法优于目测法,但 Imataki 等^[3]认为, SUV 的高低在疗效评价中无意义。本研究中以纵隔血池为本底标准测量 SUV 发现, SUV_{max} 在 2 个疗程的化疗后即可反映疗效,而此时的 D_{max} 尚无显著改变;在 4 疗程、6 疗程化疗后的疗效评价中, SUV_{max}、D_{max} 均有显著改变,故在 DLBCL 早期(2 疗程化疗后)疗效评价中, PET 比 CT 更灵敏,但在化疗中期(4 疗程化疗后)疗效评价中, PET 和 CT 均可用。

PET/CT 融合了 PET 和 CT,不仅能显示病灶的大小、形态,更重要的是能显示病灶的活性有无及高低,在评价治疗反应上提供了更准确的信息^[4-5]。有研究表明,在 DLBCL 患者中,近 9% 的患者利用 ¹⁸F-FDG PET/CT 评价化疗疗效后改变了治疗手段和强度^[6]。本研究中,6 疗程化疗后 PET/CT 显像评价治疗反应,完全缓解者 8 例,部分缓解者 10 例。随访 12 个月后证实,完全缓解的患者中 PFS>1 年者 6 例,部分缓解的患者中 PFS>1 年者 2 例。在临床上,行 R-CHOP 方案化疗的 DLBCL 患者中, PFS 为 5 年者占 (56.4±8.3)%, PFS 为 1 年者占 84%^[7]。PET/CT 显像的结果对 DLBCL 患者的临床治疗具有指导性意义,有研究者认为, PET 结果阳性者需要继续化疗; PET 结果阴性者继续化疗与随访观察二者间的 PFS 无显著差异,故 PET 结果阴性患者可随访观察或随机行化疗^[8]。

用 ¹⁸F-FDG PET/CT 对 DLBCL 进行疗效评价,可早期、全面、客观地反映全身各部位淋巴结及脏器受累情况。PET/CT 的特异度、灵敏度均高于 CT^[9]。但是 ¹⁸F-FDG PET/CT 对微小淋巴结受侵或肿瘤活性低的病灶检出率低,易出现假阴性结果;另一方面,一些炎性病变、结核活动期、肉芽肿、化疗后骨髓活性增强等吸收 ¹⁸F-FDG 出现假阳性。因此,

¹⁸F-FDG PET/CT 虽在影像学上是评价 DLBCL 疗效的首选方法,但仍不能替代组织活检的金标准。

综上所述, PET/CT 对 DLBCL 化疗早期及化疗后进行的疗效评价有明显优势。目测法、SUV_{max} 和 D_{max} 半定量分析法可以评价早期治疗反应,在实时调节治疗方案、制定个体化治疗及预见性治疗方案上具有广泛的应用前景。本研究中的病例数较少,具有一定的局限性,故需更进一步的研究来确定 ¹⁸F-FDG PET/CT 在 DLBCL 患者疗效评价中的意义。

参 考 文 献

- [1] 李洪生, 吴湖炳, 王全师, 等. ¹⁸F-FDG PET-CT 评价弥漫性大 B 细胞淋巴瘤化疗中期的治疗反应. 中华核医学杂志, 2011, 31(3): 145-150.
- [2] Meignan M, Itti E, Gallamini A, et al. Interim ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diffuse large B-cell lymphoma: qualitative or quantitative interpretation-where do we stand?. LEUK lymphoma, 2009, 50 (11): 1753-1756.
- [3] Imataki O, Tamai Y, Yokoe K, et al. The utility of FDG- PET for managing patients with malignant lymphoma: analysis of data from a single cancer center. Intern Med, 2009, 48(17): 1509-1513.
- [4] Kasamon YL, Jones RJ, Wahl RL. Integrating PET and PET-CT into the risk-adapted therapy of lymphoma. J Nucl Med, 2007, 48 suppl1: S19-27.
- [5] 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.
- [6] 阎骅, 沈志祥. 淋巴瘤循证治疗解读. 肿瘤, 2008, 28 (9): 733-735.
- [7] Petrausch U, Samaras P, Haile SR, et al. Risk-adapted FDG-PET-CT-based follow-up in patients with diffuse large B-cell lymphoma after first-line therapy. Ann Oncol, 2010, 21(8): 1694-1698.
- [8] Connors JM. Positron emission tomography in the management of Hodgkin lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2011, 116(21): 317-322.
- [9] 李倩, 刘建军. ¹⁸F-FDG PET-CT 评价淋巴瘤疗效及预后的价值. 国际放射医学核医学杂志, 2011, 35(4): 220-222.

(收稿日期: 2012-09-13)