

^{18}F -FDG PET/CT 在非霍奇金淋巴瘤疗效评价中的应用价值

华逢春 任树华 冯晓源 黄喆慇 左传涛 管一晖 赵 军

【摘要】目的 探讨 ^{18}F -FDG PET/CT显像对非霍奇金淋巴瘤治疗疗效的价值。**方法** 收集2004.9~2008.11在我院PET中心接受至少2次PET/CT检查,分为初诊的在PET/CT扫描前未治疗非霍奇金淋巴瘤组(A组)或经过放疗及化疗后的治疗组(B组)为研究对象。所有病例随访至少6个月。**结果** 未治疗的非霍奇金淋巴瘤组的32例中,3例颅内淋巴瘤中2例在9个月内复发;21例经过6个疗程化疗后PET/CT为阴性,仅有1例复发(5%);1例3个疗程化疗后SUV降低达92.9%的化疗效果佳;而8例PET/CT阳性者预后不理想。治疗组病例中,PET/CT阴性的11例NHL,复发3例(27%);而PET/CT阳性的25例中,19例复发(76%),PET阳性组的肿瘤复发与阴性组差异有显著性($P < 0.05$)。**结论** 本研究表明 ^{18}F -FDG PET/CT显像能很好的评价非霍奇金淋巴瘤的治疗效果,且可早期预测治疗效果及预后。

【关键词】 脱氧葡萄糖; 体层摄影术, X线计算机; 正电子发射计算机; 非霍奇金淋巴瘤

^{18}F -FDG PET/CT evaluation of response to treatment in non-Hodgkin lymphoma

HUA Feng-chun, REN Shu-hua, FENG Xiao-yuan, HUANG Zhe-min, ZUO Chuantao, GUAN Yihui, ZHAO Jun
(PET Center and Department of Radiology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

【Abstract】Objective To evaluate the usefulness of ^{18}F -FDG PET/CT imaging in monitoring the response to treatment of non-Hodgkin lymphoma (NHL). **Methods** From September 2004 to November 2008, patients performed at least twice PET/CT exams in our center who were diagnosed as NHL or after radiotherapy and chemotherapy. Sixty-eight cases were divided into 2 groups. Group A with 32 cases who had not performed chemotherapy or radiotherapy before PET/CT scans, and Group B with 36 cases who had got various cycles of chemotherapy or radiotherapy. All cases were followed up at least 6 months. **Results** Among group A, the 32 cases had performed 78 PET/CT scans, 2 of 3 cases with primary central nerves lymphoma had relapsed less than 9 months. There was only one case who had relapsed with negative PET/CT scan with 6 cycles of chemotherapy in 21 cases. Eight cases had positive lesions after therapy. In group B, the 36 cases had performed 109 PET/CT scans, 11 cases of post-therapy were negative with PET/CT scans, only 3 cases were relapsed (27%), however the 25 cases with positive PET/CT were received more therapy, 19 cases were relapsed (76%). Statistically significant difference in tumor relapse was found between positive and negative PET results. **Conclusions** This study indicated that ^{18}F -FDG PET/CT imaging can evaluate the response of treatment in NHL. Patients who showed negative PET/CT results had better prognosis compared to those with positive results.

【Keywords】 FDG; Tomography; X ray-computed; Positron emission tomography (PET); Non-Hodgkin lymphoma

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)的准确分期及早期监测治疗效果,及时调整治疗方案尤为重要,随着 ^{18}F -脱氧葡萄糖(FDG)PET和PET/CT显像在肿瘤中的广泛应用,PET/CT对淋巴瘤的诊断、分期、疗效评价及生存率方面的临床应用日益广泛。本研究就华山医院PET中心近4年来进行过多次PET/CT检查的NHL病例行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2004年9月~2008年11月上海华山医院PET中心已行至少2次PET/CT检查的68例NHL影像资料,根据有无放化疗情况分为2组,A组为在PET/CT检查前未行放化疗的淋巴瘤组,共32例(女12例,男20例,18~74岁,平均年龄为47岁),行PET/CT检查78次;B组为已治疗组,共36例(女13例,男23例,年龄5~81岁,平均年龄50岁),行PET/CT检查109次。随访6~48个月。

1.2 方法

1.2.1 显像方法 患者禁食6h以上,静脉注射

370~555MBq(10~15mCi) ^{18}F -FDG1~1.5h后行PET/CT检查。FDG由本中心的CTI公司RDS111回旋加速器及化学自动合成系统制备,放化纯>95%。PET/CT仪器型号为Siemens Biograph Sensation 16或Biograph Truepoint 64,PET扫描5~7个床位(行下肢显像需另加5个床位)。

1.2.2 评价方法 所有病例影像资料均经2名有经验的PET/CT医师仔细读片。分析PET全身图像 ^{18}F -FDG分布,肉眼判断局灶性或弥漫性FDG摄取增高且与正常解剖或生理不符合的浓聚灶定义为PET阳性,测定病变的标准摄取值(standardized uptake value, SUV);观察CT所示病变部位的大小、形态、与周围组织关系,以及相应部位PET代谢情况,最后通过融合图像判断肿瘤浸润及治疗后病灶变化情况。疗效评价标准参考文献^[1,2]。

1.2.3 统计方法 PET阴性及阳性组随访复发情况采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 A组未行放化疗的32例淋巴瘤病例,其中B细胞淋

本研究由复旦大学附属华山医院院级课题资助(200612)

作者单位: 200040 复旦大学附属华山医院PET中心(华逢春,任树华,黄喆慇,左传涛,管一晖,赵 军);放射科(冯晓源)

巴瘤30例, T细胞淋巴瘤2例; 治疗前PET分期, I 期7例, II 期5例, III 期2例, IV 期18例。

I 期: 3例为颅内B细胞淋巴瘤, 放疗后PET/CT均阴性, 其中1例9个月颅内复发, 1例8个月左侧肾上腺并发淋巴瘤。另外4例4个疗程化疗PET/CT阴性, 随访至少12个月未复发。

II 期: 2例4个疗程化疗后PET/CT阴性, 3例6个疗程后PET/CT为阴性, 6~12个月随访均无复发。

III 期: 1例化疗6个疗程后PET/CT为阴性, 随访11个月未提示复发; 1例化疗4个疗程后SUV最大值由治疗前的7.4降为2.7, SUV降低了63.5%, 6个疗程后复查PET/CT为阴性, 但6个月后复发。

IV 期: 化疗3和4个疗程后PET/CT阴性者各1例; 5个疗程化疗后PET/CT阴性3例; 6个疗程化疗后PET/CT阴性3例; 1例2个疗程化疗后SUV最大值由治疗前的16.3降为4.1, SUV降低了74.8%, 6个疗程化疗后PET/CT为阴性, 9个月时PET/CT为阴性; 1例3个疗程化疗后SUV最大值由治疗前的30.9降为2.2, SUV降低了92.9%, 随访9个月未提示复发。

7例6个疗程化疗后PET/CT仍为阳性, 其中6例随访6~11个月PET/CT均为阳性, 1例PET/CT持续阳性, 5个月死亡(图1); 1例4个疗程化疗后SUV最大值由治疗前的24.1降为11.8, SUV降低了51.0%, 但第6个疗程结束后

PET/CT提示为IV期, SUV最大值为24.2, 3个月后死亡。

化疗6个疗程PET/CT阴性的21例中(不包括3例颅内淋巴瘤), 仅1例复发(5%)。

2.2 B组第一次PET/CT检查前已经行放化疗的36淋巴瘤病例, 其中B细胞淋巴瘤28例, T细胞淋巴瘤8例。

化疗后(4~13疗程)PET/CT阴性11例, 阳性25例。11例阴性病例中, 8例随访9~48个月无复发证据, 3例复发, 1例为5岁男性, 回盲部弥漫大B细胞淋巴瘤(中心母细胞变异型)手术、R-CHOP方案化疗4个疗程后, PET/CT检查后再次化疗1疗程, 9个月随访PET/CT提示后腹膜及纵隔淋巴结复发; 1例为64岁男性, 胃十二指肠黏膜相关性淋巴瘤、结肠小淋巴细胞淋巴瘤治疗后, 20个月后随访PET/CT提示复发, 且为IV期; 1例男性, 44岁的B淋巴母细胞淋巴瘤, 10次化疗后PET/CT阴性, 7个月后PET/CT提示复发, IV期, SUV最大值为43.3, 8个月内2次PET/CT随访提示持续为阳性。

25例PET/CT阳性病例中, 6例经过再次化疗后随访9~15个月无肿瘤复发迹象; 另外19例都有不同程度的肿瘤复发。

PET/CT阴性的11例NHL, 复发3例(27%); 而PET/CT阳性的25例中, 有19例复发(76%)。PET结果阴性组及阳性组复发情况采用 χ^2 检验, $\chi^2 = 7.420$, $P < 0.05$, 差异有显著性。

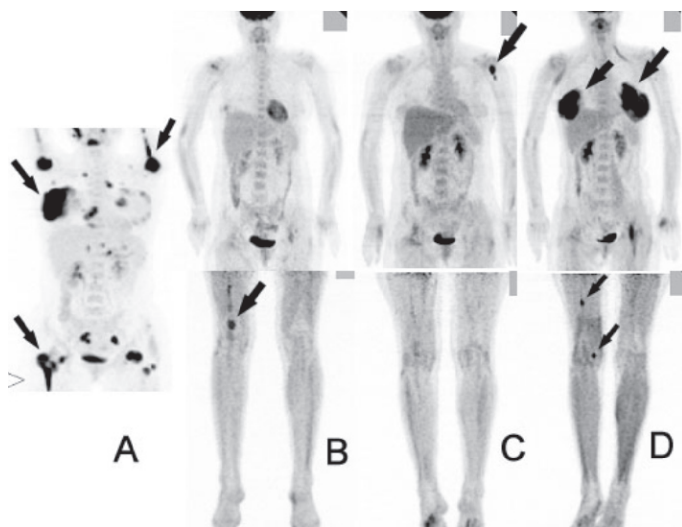


图1 女, 40岁, 右乳腺肿块2周。PET/CT示右乳腺、淋巴结及全身骨髓多发FDG代谢增高灶(A), 右乳SUVmax 21.8, 分期IV A。右乳腺肿块穿刺病理: 弥漫大B细胞淋巴瘤, 骨髓穿刺见大量幼稚淋巴细胞。6个疗程R-CHOP化疗后PET图像(B), PET/CT右乳肿块明显缩小, SUVmax 3.9; 右骨髓腔局部骨髓浸润, SUVmax 5.0; 而骨穿及腰穿均未见异常。再行R-MINE方案化疗6个疗程, 拟行干细胞移植前PET图像(C), 左肱骨骨髓浸润SUVmax 10.0。干细胞移植后PET/CT图像(D)显示双侧乳腺肿块、右股骨骨髓肿瘤浸润, 表明病情进展, 5个月后死亡。

3 讨论

肿瘤组织数量、生长的快慢与葡萄糖代谢率呈正相关性, ^{18}F -FDG PET/CT显像可反应NHL肿瘤细胞的生长能力, 能显示全身浅表及深部淋巴结、结外器官以及骨髓浸润的情况, 为临床准确分期提供依据; 对治疗后的NHL病例, CT能提供病理解剖形态的改变, PET能提示肿瘤细胞的FDG代谢状况, 因此FDG PET/CT可很好的应用于NHL的分期、疗效评价。Jerusalem等^[3]对54例淋巴瘤于治疗前、治疗后1~3个月

进行PET和CT检查, 结果显示PET阳性者(6例全部复发)比阴性者(48例中仅有8例复发)临床预后差; 24例CT有残余肿块, 30例无残余肿块。PET阴性且CT无残余肿块者属于低危人群, 仅有3例复发, 占10%(3/29); CT有残余肿块而PET阴性者属于中危人群, 有26%(5/19)复发; PET阳性者属于高危人群, 6例全部复发。PET、CT的阳性预测值分别为100%和42%($P = 0.0354$), 阴性预测值分别为83%和87%。Zinzani等^[4]对45例化疗后滤泡性淋巴瘤患者行PET和CT检查, 结果显示

CT阴性、PET阳性的5例患者有4例(80%)肿瘤复发,而两者皆阴性的22例患者仅有1例肿瘤复发,两者皆阳性的6例患者全部复发,而CT阳性、PET阴性的12例中有1例复发。CT(-)/PET(+)组、CT(+)/PET(-)组2年无进展生存期分别是20%和90%($P=0.0031$)。本组资料显示,未治疗组(除外3例脑淋巴瘤)的29例,3~6个疗程化疗后PET/CT阴性的21例仅有1例复发,而阳性的8例全部复发,与文献报道的相一致,说明了PET/CT对NHL治疗后疗效评价方面有较高价值,但对PET阴性者并不能完全排除存在极少残余肿瘤组织而复发的可能。Querellou等^[5]的PET/CT研究也证实了PET/CT可早期评价NHL治疗效果及预后,对48例侵袭性淋巴瘤(24例为NHL)的预后进行评估,所有患者行传统检查及3次PET/CT检查:治疗前(PET1)、治疗中(PET2, 3例治疗2周期后、13例治疗3周期、32例治疗4周期后;治疗结束后至少2周)、治疗后(PET3, 治疗后1~2个月之后)。治疗中的传统检查28例完全缓解,其中22例中位随访480天,6例无瘤生存时间(event-free survival, EFS) 304天后发现复发;16例淋巴瘤部分缓解,继续治疗后12例完全缓解、3例复发、1例死亡。PET/CT检查的结果:24例NHL患者,PET2阴性的EFS中位时间为465天,18例中仅有3例复发;而PET2阳性者,6例中有5例复发,EFS时间仅为233天。Kaplan-Meier生存曲线表明,NHL的PET2阳性和阴性之间的EFS ($P=0.0006$)、总体生存率(overall survival, OS)($P=0.04$)的差异有显著性意义。因此PET/CT可以在化疗的早期(化疗后1~2个疗程后)根据淋巴瘤病灶数目、活性来预测疗效及预后。

本组资料显示7例NHL化疗3~4个疗程化疗后PET/CT阴性,随访尚未提示肿瘤复发;化疗4个疗程后SUV最大值较治疗前下降了63.5%、51.0%的2例弥漫大B细胞淋巴瘤很快就复发;而2个疗程SUV降低74.8%、3个疗程降低92.9%的化疗效果及预后较好,可能化疗次数越少、且SUV降低愈明显的病例预后要优于化疗次数多或SUV降低不明显者。Romer等^[6]运用PET对淋巴瘤化疗或免疫治疗效果进行早期预测,11例淋巴瘤患者多次PET显像,包括化疗前、化疗后1周(7天)及6周(42天)各行1次PET检查,结果显示:化疗后1周肿瘤SUV值下降60%,化疗2周至6周SUV值进一步减少42%,与化疗前相比FDG的摄取共降低了79%,统计表明化疗前与化疗后1周、化疗后1周与化疗后6周的SUV值的差异有显著意义($P < 0.001$)。PET随访 16.0 ± 4.2 月,54%的病人处于完全缓解状态。综合分析,化疗后1周和6周的FDG摄取参数与临床预后有相关性,PET能早期(即化疗后7天后)预测淋巴瘤的治疗效果、预后、及时调整个体治疗方案极有意义。Haioun

等^[7]的研究也表明早期PET显像对淋巴瘤的疗效有独立的预测价值,对90例侵袭性淋巴结进行了化疗后2疗程的早期PET显像,其中54例病人PET为阴性,36例PET为阳性;早期PET阴性组和阳性组预示生存率的不同,2年预期无瘤生存率分别为82%、43%($P < 0.001$),2年生存率分别为90%、61%($P=0.006$)。

对于治疗组的NHL病例,11例PET/CT阴性的仍有3例复发;而25例PET/CT阳性者中16例经过多次调整化疗方案,但是多次PET/CT仍持续阳性,说明了这类患者已产生了耐药性;目前多药耐药(multi-drug resistance, MDR)导致的化疗失败是肿瘤治疗中亟待解决的问题。产生MDR的原因很多,MDR1基因编码的P-糖蛋白(P-gp)过度表达是一个重要机制^[8,9]。多药耐药(MDR1)基因及P-糖蛋白的表达是较为常用的指标。田维华等^[10]报道初治淋巴瘤P-gp高表达仅19%,而复发淋巴瘤P-gp高表达为60%($P=0.012$),P-gp低表达或不表达病例化疗后46%完全缓解,P-gp高表达病例化疗后仅25%完全缓解。非P-gp高表达组化疗完全缓解率较P-gp高表达组增高21%($P=0.6$),复发淋巴瘤组织P-gp及MDR1-mRNA过度表达。杨锡贵等^[11]研究表明初、复治患者MDR1基因及P-gp表达有显著性差异,MDR-1基因及P-gp表达阳性者的化疗有效率明显低于表达阴性者,且MDR-1过度表达是预后不良的指标。因此有必要对PET化疗后持续阳性者的耐药机制进行研究,对于规则化疗后PET阳性者是否产生耐药性、是否需要调整化疗方案进行研究,并与PET阴性的淋巴瘤患者进行比较。因此根据PET的检查情况,预判淋巴瘤是否有多重耐药的产生、PET分期及临床分期与MDR1、P-gp水平相关性。今后有必要加强¹⁸F-FDG PET/CT显像与淋巴瘤耐药性指标结合起来,分析治疗前后淋巴瘤PET/CT图像与耐药基因表达变化相关性的研究。

4 结论

¹⁸F-FDG PET/CT可用于非霍奇金淋巴瘤的疗效评价,且可早期预测治疗效果及预后。治疗后PET/CT阳性是肿瘤复发及预后不良的重要指标。

参考文献

1. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the imaging subcommittee of international harmonization project in lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(5): 571-578
2. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(5): 579-586
3. Jerusalem G, Warland V, Najjar F, et al. Whole-body ¹⁸F-FDG

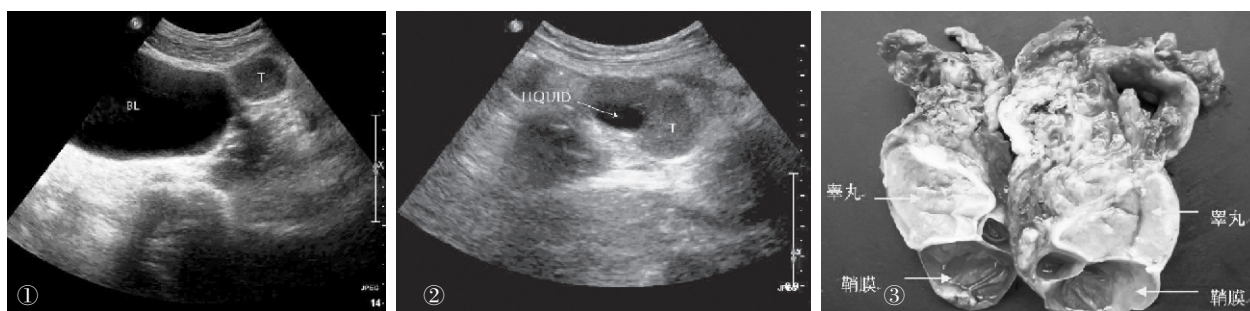
- PET for the evaluation of patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma[J]. Nucl Med Commun. 1999, 20(1): 13-20
4. Zinzani PL, Musuraca G, Alinari L, et al. Predictive role of positron emission tomography in the outcome of patients with follicular lymphoma[J]. Clin Lymph Myeloma, 2007, 7(4): 291-295
 5. Querellou S, Valette F, Bodet-Milin C, et al. FDG-PET/CT predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease[J]. Ann Hematol. 2006, 85: 759-767
 6. Romer W, Hanauske AR, Ziegler S, et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose[J]. Blood, 1998, 91(12): 4464-4471
 7. Haïoun C, Itti E, Rahmouni A, et al. 18 Ffluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome[J]. Blood, 2005, 106(4): 1376-1381
 8. Findling-Kagan S, Sivan H, Ostrovsky O, et al. Establishment and characterization of new cellular lymphoma model expressing transgenic human MDR1[J]. Leuk Res, 2005, 29(4): 407-414
 9. Huff LM, Wang Z, Iglesias A, et al. Aberrant transcription from an unrelated promoter can result in MDR-1 expression following drug selection in vitro and in relapsed lymphoma samples[J]. Cancer Res, 2005, 65(24): 11694-703
 10. 田维华, 冯海林, 高劲松, 等. mdr-1 基因在淋巴瘤组织中的表达与临床意义[J]. 癌症, 2002, 21(8): 910-913
 11. 杨锡贵, 贾丽雅, 魏玲, 等. 恶性淋巴瘤 mdr1 和 MRP mRNA 及 P-gp 表达水平与化疗疗效的相关研究[J]. 中华医学杂志, 2002, 82(17): 1177-1179

B超诊断腹腔内隐睾伴睾丸鞘膜积液1例

刘启平 陈红燕 龚新环

患者, 男性, 54岁。因“左侧阴囊内睾丸缺如”入院。体格检查: 左侧阴囊发育不良, 阴囊内空虚, 未触及睾丸; 右侧睾丸附睾大小正常。超声检查: 右侧睾丸 35mm × 13mm × 22mm, 内部回声均匀, CDFI见血流信号。左侧阴囊内未探及睾丸回声, 左下腹部膀胱左侧探及肿块, 呈中等回声, 大小约30mm × 17mm × 23mm, 内部回声均匀, CDFI见少量血流信号。其内上方见一枚无回声, 大小约26mm × 17mm。超声提示: 左侧隐睾(位于腹腔内伴其内上方含液病灶)。(见图1、图2)。行左下

腹肿块切除术, 手术见一3cm × 3cm × 2cm肿块, 另见一20mm × 20mm囊性肿物。术后标本肉眼所见: 灰红色椭圆形肿块6cm × 3.5cm × 2cm, 切面见睾丸组织2.5cm × 3cm, 边缘见囊肿直径2cm, 囊内含清亮液体, 内壁光滑(图3)。病理诊断: (左下腹)睾丸组织萎缩变性, 伴血管扩张充血, 局灶区可见鞘膜纤维组织增生伴囊性改变。虽然鞘膜囊壁未见明显衬覆细胞, 免疫标记HBME-1也是阴性, 但考虑为间皮脱落或萎缩可能, 仍认为结合临床符合隐睾伴鞘膜积液。



讨论 睾丸在出生时有1%~7%未降至阴囊, 其中大部分在生后数周内自然下降, 少数在几年内才下降。如至青春期睾丸尚未下降, 已无自然下降的可能, 则成为隐睾。单侧隐睾往往不会自然下降。未下降或下降不全的睾丸, 绝大多数(约70%)位于腹股沟部; 仅约25%位于腹膜后; 5%位于阴囊上部及其他部位。此例腹腔型隐睾合并睾丸鞘膜积液, 更为少见。由于隐睾患肿瘤的发病率为正常人的20-40倍, 腹内隐

睾恶变的概率更高于此数(因腹腔内温度较高之故), 因此, 应尽早对隐睾定位, 积极进行手术治疗。腹腔型隐睾因受肠管气体影响难以显示, 一般应在适度充盈的膀胱周围寻找; 对未能探及睾丸者, 应全面扫描, 不可妄做“睾丸缺如”的诊断。彩超作为一种无创、经济的影像技术, 用于隐睾的探测优于临床触诊及其他检查, 是隐睾术前定位首选的影像学检查方法。

作者单位: 201100 上海瑞金医院集团闵行医院(刘启平, 陈红燕), 上海瑞金医院(龚新环)