

伴PET/CT骨髓弥漫性糖代谢增高的淋巴瘤患者骨髓浸润情况及相关因素分析

顾史洋, 邹善华, 李 锋, 王伟光, 袁 玲, 季丽莉, 程韵枫

复旦大学附属中山医院血液科, 上海 200032

[摘要] 背景与目的: 正电子发射计算机断层显像技术(positron emission tomography-computed tomography, PET/CT)在淋巴瘤的诊断、治疗和随访中发挥着越来越重要的作用。该研究旨在探索PET/CT显示骨髓弥漫性糖代谢异常增高的淋巴瘤患者骨髓有无浸润、淋巴瘤病理类型以及其他临床特点。方法: 回顾性分析复旦大学附属中山医院62例经病理确诊为淋巴瘤且PET/CT显示骨髓弥漫性糖代谢增高患者的临床资料、病理以及PET/CT详细数据, 并行统计学分析。结果: PET/CT显示有骨髓弥漫性糖代谢异常增高的患者, 其淋巴瘤病理类型分布与国内所报道各亚型淋巴瘤发病比例基本一致; 侵袭性与惰性淋巴瘤之间[标准摄取值(standard uptake value, SUV)分别为8.43与5.38, $P=0.048$]、有或无B症状之间(SUV分别为8.30与5.72, $P=0.033$)、有或无骨髓浸润之间(SUV分别为8.78与6.96, $P=0.020$), SUV的差异均有统计学意义。32例(51.6%)患者经骨髓活检病理证实骨髓受累。骨髓受累者其淋巴瘤病理类型的分布上与未受累者差异有统计学意义($P=0.001$); 骨髓受累者套细胞淋巴瘤、结内边缘区B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤和间变大细胞淋巴瘤者比例较高, 而骨髓未受累者弥漫大B细胞淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤、肠病相关性T细胞淋巴瘤和NK/T细胞淋巴瘤(鼻型)者比例较高。PET/CT骨摄取假阳性可能与发热、贫血等有关。结论: PET/CT骨髓弥漫性糖代谢异常增高虽然对临床诊疗有一定的提示, 但应结合PET/CT骨髓糖代谢异常增高的特点、患者的临床因素及病理亚型综合分析, 以减少误诊与漏诊, 更精确地指导分期及治疗。

[关键词] 正电子发射计算机断层显像技术; 骨髓弥漫性糖代谢增高; 淋巴瘤; 骨髓浸润

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.10.007

中图分类号: R733.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2015)10-0796-06

Bone marrow infiltration and clinical features in lymphoma patients with diffused high bone marrow glucose uptake by ^{18}F -FDG PET/CT GU Shiyang, ZOU Shanhua, LI Feng, WANG Weiguang, YUAN Ling, JI Lili, CHENG Yunfeng (Department of Hematology, Zhongshan Hospital of Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: LI Feng E-mail: li.feng@zs-hospital.sh.cn

[Abstract] **Background and purpose:** Positron emission tomography-computed tomography (PET/CT) is playing an increasingly important role in the diagnosis, therapy and follow-up of lymphoma patients. This study aimed to explore clinical and pathological features and bone marrow infiltration status in lymphoma patients with diffused high bone marrow glucose uptake on ^{18}F -FDG PET/CT. **Methods:** It was a retrospective study. Bone marrow infiltration status, pathological and clinical data from 62 cases of pathologically diagnosed lymphoma and diffused high bone marrow glucose uptake were analyzed. **Results:** Distribution of histopathological subtype in those cases was in accordance with that in previously reported Chinese lymphoma patients. Significant difference was demonstrated in standard uptake value (SUV) between patients with aggressive and indolent histopathological subtypes (8.43 vs 5.38, $P=0.048$), patients with and without B symptoms (8.30 vs 5.72, $P=0.033$), and patients with and without bone marrow infiltration (8.78 vs 6.96, $P=0.020$). 32 patients were diagnosed as "bone marrow infiltration" by bone marrow biopsy. There was significant difference in histopathological subtype distribution between patients with and without bone marrow infiltration ($P=0.001$). In patients with bone marrow

infiltration, there were higher proportions of mantle cell lymphoma, nodal marginal zone B cell lymphoma, Burkitt's lymphoma and anaplastic large cell lymphoma. In contrast, patients without bone marrow infiltration suffered more from diffuse large B-cell lymphoma, peripheral T cell lymphoma, enteropathic T cell lymphoma and extranodal NK/T-cell lymphoma (nasal type). False positive results in bone marrow glucose uptake may be caused by fever or anemia. **Conclusion:** Diffused high bone marrow glucose uptake on ^{18}F -FDG PET/CT should be evaluated in combination with the uptake values, clinical features and histological subtypes, to minimize the misdiagnosis and to better guide staging and therapy of lymphoma.

[**Key words**] Positron emission tomography-computed tomography; Diffused high bone marrow glucose uptake; Lymphoma; Bone marrow infiltration

随着正电子发射计算机断层显像技术(positron emission tomography-computed tomography, PET/CT)在临床中的广泛应用,其在淋巴瘤诊治中的价值和地位亦日益受到重视。PET/CT可检测出更多潜在的病变,从而可能调整临床分期乃至治疗决策。2014年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)关于弥漫大B细胞淋巴瘤的指南中,已将PET/CT推荐为治疗前基线检查的必需项目。

PET/CT对诊断淋巴瘤骨髓浸润亦有较高价值,灵敏度达41%~100%,特异度达5%~95%。国内外已有关于PET/CT与淋巴瘤骨髓浸润关系的描述性研究及荟萃分析,但目前对PET/CT提示骨髓弥漫性糖代谢增高者,是否有淋巴瘤骨髓浸润、淋巴瘤病理类型以及患者的临床特点研究尚少,本研究旨在进一步探索PET/CT提示骨髓弥漫性糖代谢增高者的临床及病理特点。

本研究纳入复旦大学附属中山医院2010年7月—2014年6月共62例经病理确诊为淋巴瘤,且PET/CT显示骨髓弥漫性糖代谢增高的患者。通过分析患者的临床及影像学资料,主要探讨如下问题:① PET/CT显示骨髓弥漫性糖代谢增高的淋巴瘤患者,其临床、病理特征及亚组分析;② PET/CT显示骨髓弥漫性糖代谢增高与骨髓浸润情况(经骨髓活检)的一致性;③ 如病理证实存在骨髓浸润,则分析患者具体的淋巴瘤病理类型及其他主要临床特点;④ 如病理证实无骨髓浸润,则分析PET/CT显示骨髓糖代谢增高的可能原因。

1 资料和方法

1.1 受检者入排标准

入选标准包括:① 符合淋巴瘤诊断标准,经组织病理学证实为淋巴瘤;② 患者治疗前基线检查时于本院行PET/CT检查,且PET/CT显示骨髓弥漫性糖代谢异常增高;③ 在基线检查时,PET/CT检查的前或后1周内行骨髓活检并有明确的骨髓活检病理报告。排除标准包括:① 患者病史资料缺失者;② 骨皮质而非骨髓糖代谢异常,即明确的局灶性骨糖代谢异常增高伴CT或X线影像学显示骨质破坏或改变,而非弥漫性糖代谢增高者。

1.2 临床资料采集

主要追溯采集患者如下临床资料:① 患者基本资料如年龄、性别、血常规以及肝肾功能等实验室检查;② 淋巴瘤病理活检结果;③ 骨髓活检结果;④ 详细的PET/CT影像学描述,标准摄取值(standard uptake value, SUV);⑤ 起病时症状,尤其是有无B症状;⑥ 淋巴瘤的分期;⑦ 有无合并贫血、内外科合并症等其他情况。

1.3 PET/CT图像采集及分析

PET/CT显像仪器为GE DISCOVERY。中心视野分辨率为5.1 mm。采用CT进行衰减校正。 ^{18}F -FDG注射剂量为按体质量5.55 MBq/kg。注射后50~60 min进行图像采集。由2位以上核医学科医师进行读片分析。图像经衰减校正后,在矢状面上分析颈、胸、腰和四肢长骨等部位的骨髓 ^{18}F -FDG摄取,冠状面上分析肝脏的 ^{18}F -FDG摄取。利用灰度色标,比较骨髓与肝脏的 ^{18}F -FDG摄取程度。骨髓 ^{18}F -FDG摄取程度高

于肝脏, 定为骨髓¹⁸F-FDG摄取异常; 等于或低于肝脏则视为骨髓¹⁸F-FDG摄取正常。对于骨髓糖代谢异常增高者, 获取其最大SUV值。

1.4 骨髓活检及病理分析

骨髓穿刺涂片用Wrights染色, 组织标本用Bouin液固定, 经浓度逐渐递增的乙醇脱水, 石蜡包埋, 切片成3 μm厚后采用HE染色, 在光学显微镜下依次以低倍镜和油镜观察。骨髓组织内有可疑淋巴细胞增多者均进一步行免疫组织化学检测证实或排除淋巴瘤骨髓浸润。

1.5 统计学处理

使用SPSS 15.0统计软件进行统计分析。患者的基线资料使用描述性统计学方法分析。对于服从正态分布的亚组间连续性变量的比较(如血红蛋白水平)使用Student *t*检验(2组间)或one-way ANOVA检验(3组及以上); 不服从正态分布的连续性变量的比较采用秩和检验。亚组间分类变量的比较(如贫血与否)则使用Pearson χ^2 检验。上述检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者一般资料

该研究共纳入62例患者。患者中位年龄58岁(23~87岁); 男性44例, 女性18例; 有B组症状(符合B组症状诊断的发热、盗汗、体质量下降)的患者51例, 无B组症状的患者11例。淋巴瘤

病理类型中, 霍奇金淋巴瘤3例, 非霍奇金淋巴瘤59例, 其中B细胞淋巴瘤44例, T细胞淋巴瘤15例。B细胞淋巴瘤具体病理亚型: 弥漫大B细胞淋巴瘤28例, 滤泡型淋巴瘤5例, 套细胞淋巴瘤2例, 淋巴浆细胞淋巴瘤3例, 伯基特淋巴瘤2例, 淋巴结内边缘区淋巴瘤2例, 其他B细胞淋巴瘤2例。T细胞淋巴瘤具体病理亚型: 外周T细胞淋巴瘤非特指型5例, 肠病相关T细胞淋巴瘤2例, T淋巴母细胞淋巴瘤1例, 间变大细胞型T细胞淋巴瘤4例, NK/T细胞淋巴瘤(鼻型)2例, 其他T细胞淋巴瘤1例。

2.2 骨糖代谢特点及亚组分析

所有患者骨SUV平均为7.84 g/mL; 进一步进行分层分析。①按性别; ②按淋巴瘤病理类型分层分析: 霍奇金与非霍奇金淋巴瘤、B细胞与T细胞、侵袭性与惰性、B细胞淋巴瘤的各亚型间、T细胞淋巴瘤的各亚型间; ③按有无B症状; ④按有无骨髓浸润(表1)。

2.3 淋巴瘤骨髓受累情况与骨糖代谢相关性分析结果

所有62例患者中, 有32例经骨髓活检病理证实骨髓受累(51.6%)。其中骨髓受累者, 骨糖代谢最大SUV平均为6.96 g/mL, 与未受累者(8.78 g/mL)相比, 差异有统计学意义($P = 0.020$)。骨髓受累者及骨髓未受累者病理类型具体分布详见表2。经统计学分析, 有骨髓受累或未受累者, 在淋巴瘤病理类型的分布方面, 差异有统计学意义($P = 0.001$)。

表1 不同分组的骨髓糖代谢SUV均值

Tab. 1 Mean SUV of bone marrow in different subgroups

Subgroup	Mean SUV	<i>P</i> value	Subgroup	Mean SUV	<i>P</i> value
Gender		0.069	B-cell or T-cell		0.410
Male	8.35		B-cell	7.67	
Female	6.59		T-cell	8.06	
Lymphoma type		0.360	with B symptoms		0.033*
HL	9.23		Yes	8.30	
NHL	7.77		No	5.72	
Indolent or aggressive		0.048*	Bone marrow infiltration		0.020*
Indolent lymphoma	5.38		Yes	8.78	
Aggressive lymphoma	8.43		No	6.96	

*: $P < 0.05$

表2 骨髓受累情况与病理亚型相关统计

Tab. 2 Relationship between bone marrow infiltration and pathological subtypes

Pathological subtype	With bone marrow infiltration	Without bone marrow infiltration
HL	1/32	2/30
NHL		
B-NHL		
DLBCL	12/32	16/30
FL	3/32	2/30
MCL	2/32	0/30
MALT	0/32	0/30
LPL	3/32	0/30
BL	2/32	0/30
NMZL	2/32	0/30
Others	1/32	1/30
T-NHL		
PTCL _{NOS}	1/32	4/30
EATL	0/32	2/30
TLBL	1/32	0/30
ALCL	3/32	1/30
NK/T(nasal type)	0/32	2/30
Others	1/32	0/30

HL: Hodgkin lymphoma; NHL: Non-hodgkin lymphoma; DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma; FL: Follicular lymphoma; MCL: Mantle cell lymphoma; MALT: Mucosa-associated lymphoid tumor; LPL: Lymphoplasmacytic lymphoma; BL: Burkitt lymphoma; NMZL: Nodal marginal zone lymphoma; PTCL: Peripheral T-cell lymphoma (not otherwise specified); EATL: Enteropathy-associated T cell lymphoma; TLBL: T-cell lymphoblastic lymphoma; ALCL: Anaplastic large cell lymphoma

3 讨 论

对于淋巴瘤等淋巴造血系统恶性疾病,由于PET/CT不仅根据病变部位或淋巴结的形态和大小,更根据¹⁸F-FDG摄取程度判断临床意义;扫描区域为全身扫描,克服了传统CT等检查受扫描区域或部位限制的不足;不需注射造影剂行增强扫描,对于造影剂过敏、肾功能不全的患者亦可进行检查。因此,PET/CT可以检测出更多潜在的病变(尤其是结外病变),从而可能调整临床分期。如Cheson^[1]汇总分析了多项研究报告显示,PET/CT的应用使1%~41%的患者上调了临床分期,而使0%~15%的患者下调了临床分期,使多达1%~25%的患者改变了治疗策略。

PET/CT对诊断淋巴瘤骨髓浸润亦有较高价值,Pakos等^[2]于2005年收集587例淋巴瘤

患者(包括HL和NHL)的PET/CT结果进行meta分析,结果显示¹⁸F-FDG PET诊断骨髓浸润的灵敏度和特异度分别为51%和91%。而另一项纳入了32个研究,1 826例患者的meta分析结果提示,PET/CT对淋巴瘤骨髓浸润的汇总灵敏度达0.92(95%CI: 0.85~0.96),汇总特异度达0.90(95%CI: 0.86~0.94),优于CT、MRI等传统影像学检查;尽管灵敏度及特异度均较高,但文中也指出,PET/CT仍无法完全代替骨髓活检^[3]。一项meta分析则进一步将侵袭性非霍奇金淋巴瘤与惰性非霍奇金淋巴瘤进行亚组分析,结果提示,¹⁸F-FDG PET对侵袭性非霍奇金淋巴瘤骨髓浸润的汇总灵敏度为0.74(95%CI: 0.65~0.83),汇总特异度为0.84(95%CI: 0.80~0.89),而对惰性非霍奇金淋巴瘤骨髓浸润的汇总灵敏度为0.46(95%CI: 0.33~0.59),汇总特异度为0.93(95%CI: 0.88~0.98)^[4]。

国内报道, PET/CT诊断骨髓浸润的灵敏度为73%~95%, 特异度为70%~97%; 以骨髓活检为金标准, 则PET/CT与大范围弥散磁共振成像对诊断淋巴瘤骨髓浸润的灵敏度、特异度及受试者作业特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)类似^[5]; PET/CT对侵袭性NHL骨髓浸润的检出率高于对惰性NHL骨髓浸润的检出率, 与国外报道一致^[5-7]。

国内外大多数研究从淋巴瘤患者出发, 探索PET/CT与淋巴瘤骨髓浸润的一致性等问题。该研究创新之处在于从PET/CT已明确提示存在骨髓弥漫性糖代谢异常增高的患者为出发点, 回溯和深入分析其与骨髓浸润的一致性、病理类型的分布、与临床其他因素的关系以及假阳性的可能原因。

本研究统计结果显示, 对于PET/CT提示有骨髓弥漫性糖代谢异常增高者, 其淋巴瘤病理类型以非霍奇金淋巴瘤为主, 其中B细胞淋巴瘤中以弥漫大B细胞淋巴瘤为主, T细胞淋巴瘤以外周T细胞淋巴瘤(非特指型)为主, 病理亚型分布与国内所报道的淋巴瘤各亚型发病比例基本一致。进一步探索不同因素与骨SUV之间的相关性, 结果提示, 侵袭性与惰性淋巴瘤之间、有或无B症状之间、有或无骨髓浸润之间, SUV的差异均有统计学意义。侵袭性淋巴瘤、有B症状者和骨髓活检证实有骨髓浸润者, SUV均显著高于对照, 且从具体统计数据可见, 上述亚群的患者, 骨SUV平均都超过8 g/mL, 尽管进一步的ROC统计分析未提示最合适的cutoff点, 但上述结果提示了是否可以设想以7 g/mL或8 g/mL作为预测骨髓浸润与否的潜在分界点, 此问题仍有待进一步探索。表中数据亦显示, 尽管差异未达到统计学意义, 但性别因素已显示出对骨糖代谢差异的趋势, 男性SUV平均为8.35, 女性仅为6.59, 而既往文献尚无关于淋巴瘤患者伴骨糖代谢异常者中性别对SUV的影响, 我们考虑是否为性别导致骨髓细胞基础糖代谢的差异所致, 亦有待进一步的研究探索。

在所有62例患者中, 有32例经骨髓活检病理证实骨髓受累, 提示PET/CT诊断淋巴瘤

骨髓受累的特异度为51.6%, 低于类似文献报道^[3-7]。但既往文献多未将所有骨糖代谢增高者一起统计分析, 其中大多数为骨局灶性糖代谢增高且多伴局部骨质破坏, 此类患者肿瘤骨髓浸润的概率大; 而该研究剔除了仅局灶性骨糖代谢增高或伴明确骨质破坏者, 仅纳入多部位、骨髓弥漫性糖代谢增高者进行研究分析, 由于骨髓弥漫性糖代谢增高可能还受其他诸多因素的影响, 故实际活检证实骨髓活检的阳性率较低。

统计学分析显示, 骨髓受累者在淋巴瘤病理类型的分布上与未受累者差异有统计学意义($P=0.001$)。骨髓受累者, 套细胞淋巴瘤和结内边缘区B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤和间变大细胞淋巴瘤者比例较高, 提示对于上述病理类型且伴骨髓弥漫性糖代谢异常增高者, 必须完善骨髓活检, 必要时多次、多部位穿刺以排除骨髓浸润; 而骨髓未受累者弥漫大B细胞淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤、肠病相关性T细胞淋巴瘤、NK-T鼻型者比例较高, 提示上述病理类型的淋巴瘤患者, 仅凭PET/CT判断骨髓受累可能会导致假阳性结果, 但也须完善骨髓活检证实或排除。

本研究结果显示, PET/CT示骨髓弥漫性糖代谢异常增高者, 假阳性率达48.4%, 提示对于骨髓弥漫性糖代谢增高而非局灶糖代谢异常或伴骨质破坏者, 不可依赖PET/CT取代骨髓活检进行分期。导致PET/CT影像假阳性的因素较多, 如生理高摄取部位、炎性反应、良性病变、代谢因素(进食)等; 而针对骨PET/CT影像, PET/CT提示骨糖代谢增高的常见干扰因素包括: 贫血、发热、使用某些刺激骨髓造血的药物、某些骨髓移植后的患者、放疗引起的骨坏死等。本研究均为基线状态下的PET/CT结果, 患者尚未使用化疗药物及集落刺激因子等刺激造血的药物。关于贫血, 以男性血红蛋白低于120 g/L或女性血红蛋白低于110 g/L作为贫血诊断的界值^[8], 结果显示, 在PET/CT骨糖代谢假阳性的患者中, 有33.0%患者存在不同程度的贫血, 其中大多数为轻度贫血, 其SUV

平均为6.48 g/mL, 中度贫血为2名, SUV平均为5.64 g/mL; 贫血与否以及贫血程度所致的SUV差异无统计学意义。PET/CT当天有9名患者(30.0%)体温高于37.3 ℃, 有5名患者(16.7%)体温不高于38.0 ℃。无发热的假阳性患者SUV平均为6.23 g/mL, 伴发热的假阳性患者SUV平均为8.58 g/mL, 差异有统计学意义($P=0.049$)。综合上述分析, 考虑发热等原因可能与淋巴瘤患者骨髓弥漫性糖代谢异常增高有关, 亦提示临床进行PET/CT检查时, 是否可临时进行物理降温或药物降温使体温恢复或接近正常以减少假阳性的发生率, 提高影像学与实际病理结果的一致性。尽管差异无统计学意义, 但贫血也可能是导致骨髓弥漫性糖代谢异常增高的原因之一, 在临床合理的范围内纠正贫血, 可能对提高PET/CT诊断骨髓浸润的特异度有一定价值。

PET/CT示骨髓弥漫性糖代谢异常增高的淋巴瘤患者, 不同情况下临床侧重点亦应有所差异, 如对于骨髓浸润比例较高的病理亚型, 临床更应侧重于避免漏诊骨髓浸润; 对于骨髓浸润比例较低的病理亚型, 以及伴发热、贫血、或盗汗等其他B症状者, 应结合骨髓活检判断。

本研究显示, PET/CT示骨髓弥漫性糖代谢异常增高的淋巴瘤患者, 51.6%骨髓病理证实骨髓浸润。病理侵袭性程度的不同, 有无B症状以及骨髓浸润与否, 其SUV的均值差异均有统计

学意义。骨髓受累与未受累者, 淋巴瘤病理类型的分布差异有统计学意义。尽管无法以PET/CT取代骨髓活检, 但PET/CT的骨代谢情况仍对临床诊疗有一定的提示, 结合PET/CT骨糖代谢异常增高的特点、患者的临床因素及病理亚型综合分析, 方能减少误诊与漏诊, 使影像学检查更好地服务于临床。

[参 考 文 献]

- [1] CHESON B D. Role of functional imaging in the management of lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(14): 1844-1854.
- [2] PAKOS E E, FOTOPOULOS A D, IOANNIDIS J P. ^{18}F -FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis [J]. *J Nucl Med*, 2005, 46(6): 958-963.
- [3] WU L M, CHEN F Y, JIANG X X, et al. ^{18}F -FDG PET, combined FDG-PET/CT and MRI for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(2): 303-311.
- [4] CHEN Y K, YE H C L, TSUI C C, et al. ^{18}F -FDG PET for evaluation of bone marrow involvement in non-hodgkin lymphoma: a meta-analysis [J]. *Clin Nucl Med*, 2011, 36(7): 553-559.
- [5] 汤日杰, 桂 思, 李建生, 等. ^{18}F -FDG PET/CT与大范围弥散磁共振成像评价非霍奇金淋巴瘤骨髓浸润的对比研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(3): 231-235.
- [6] 张建华, 王荣福, 范 岩, 等. ^{18}F -FDG PET/CT评价非霍奇金淋巴瘤骨髓浸润 [J]. *中国介入影像与治疗学*, 2012, 9(7): 539-542.
- [7] 李培勇, 张立颖, 江旭峰. 淋巴瘤骨髓浸润的 ^{18}F -FDG PET显像研究 [J]. *中华核医学杂志*, 2002, 22(2): 106-107.
- [8] 张之南, 郝玉书, 赵永强, 等. *血液病学* [M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 273-274.

(收稿日期: 2015-07-13 修回日期: 2015-08-26)