

# $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 三种评价方法 在初治弥漫大 B 细胞淋巴瘤 患者骨髓受累中的诊断价值

白洁菲 张迎强 段明辉 李剑 曹欣欣 蔡华聪  
庄俊玲 陈苗 周道斌 朱朝晖 张薇

**【摘要】** 目的 探讨  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 的三种评价方法在弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 患者骨髓受累中的诊断价值。方法 对 2012 年 7 月至 2014 年 6 月的 77 例初治 DLBCL 患者资料进行回顾性分析, 所有患者均接受  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像、单侧髂骨骨髓穿刺活检。以骨髓穿刺活检组织病理学检查结果为参照, 评价视觉比较法 (髂骨骨髓 FDG 摄取高于正常肝脏组织)、骨髓最大标准摄取值 (SUVmax) 法 (髂骨骨髓 SUVmax  $\geq 2.5$  作为淋巴瘤骨髓受累的诊断阈值)、SUVmax 比值法 (髂骨骨髓 SUVmax 与正常肝脏组织 SUVmax 比值  $\geq 1$  作为淋巴瘤骨髓受累的诊断阈值) 的诊断效能。结果 ① 77 例患者中男 36 例, 女 41 例。Ann-Arbor 分期 I、II、III、IV 期者分别为 5、8、7、57 例。② 视觉比较法的诊断敏感性为 100.00%, 特异性为 80.00%, 阳性预测值为 48.00%, 阴性预测值为 100.00%。③ 骨髓 SUVmax 法的诊断敏感性为 75.00%, 特异性为 92.31%, 阳性预测值为 64.29%, 阴性预测值为 95.24%。④ SUVmax 比值法的诊断敏感率为 100.00%, 特异性为 90.77%, 阳性预测值 66.67%, 阴性预测值 100.00%。结论 髂骨骨髓 SUVmax 与正常肝脏组织 SUVmax 比值  $\geq 1$  作为  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 的诊断阈值在 DLBCL 患者骨髓受累中具有良好的诊断价值。

**【关键词】** 正电子发射断层扫描及电脑断层扫描; 淋巴瘤, 大 B 细胞, 弥漫性; 肿瘤浸润; 活组织检查, 针吸

**Diagnostic value of three evaluation methods of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in detecting bone marrow infiltration in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma** Bai Jiefei, Zhang Yingqiang, Duan Minghui, Li Jian, Cao Xinxin, Cai Huacong, Zhuang Junling, Chen Miao, Zhou Daobin, Zhu Zhaohui, Zhang Wei. Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China  
Corresponding author: Zhang Wei, Email: vv1223@vip.sina.com

**【Abstract】** **Objective** To evaluate three methods of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in detecting bone marrow infiltration in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. **Methods** Seventy-seven patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma from July 2012 to June 2014 were retrospectively analyzed. All patients received both  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT scan and bone marrow biopsy in the region of the posterior iliac crests. There were three evaluation methods of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT to detect bone marrow infiltration, including visual comparison (the FDG uptake in bone marrow of iliac crests was higher than the normal liver tissue), the maximal standardized uptake values (SUVmax) in bone marrow of iliac crests (more than or equal to 2.5), the ratio of maximal standardized uptake values of iliac crests bone marrow to liver parenchyma intensity (more than 1). All results were compared with the bone marrow biopsy. **Results** Visual comparison of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT could be used to diagnose bone marrow infiltration, with the sensitivity of 100.00%, specificity of 80.00%, positive predictive value of 48.00%, and negative predictive value of 100.00%. When the SUVmax of iliac crests was used as the diagnostic threshold, the sensitivity was 75.00%, with 92.31% specificity, 64.29% positive predictive value, and

95.24% negative predictive value. The ratio of SUVmax had the best diagnostic efficiency, with sensitivity of 100.00%, specificity of 90.77%, positive predictive value of 66.67%, and negative predictive value of 100.00%. **Conclusions** The ratio of SUVmax is a valuable diagnostic method in detecting diffuse large B-cell lymphoatic bone marrow involvement.

**【Key words】** Positron-emission tomography and computed tomography; Lymphoma, large B-cell, diffuse; Neoplasm Invasiveness; Biopsy, needle

弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)占我国非霍奇金淋巴瘤的36.2%<sup>[1]</sup>。淋巴瘤骨髓受累在患者的临床分期和预后分层中地位至关重要。目前骨髓穿刺活检组织病理学检查是诊断淋巴瘤骨髓受累的金标准。但部分患者骨髓受累为局灶性分布或取材不佳,常出现假阴性的结果,难以对宏观骨髓情况进行评价。PET/CT在DLBCL患者的分期、疗效评估中的价值已有报道<sup>[2]</sup>,但由于氟代脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT在诊断淋巴瘤骨髓受累标准不同,其在评价DLBCL骨髓受累时的敏感性、特异性也不同<sup>[3-5]</sup>。目前FDG PET/CT评估淋巴瘤骨髓受累诊断标准包括:骨髓最大标准摄取值(SUVmax)≥2.5作为骨髓受累诊断阈值(文中简称骨髓SUVmax法)<sup>[3]</sup>、视觉比较法(髂骨骨髓FDG摄取高于正常肝脏组织)<sup>[4]</sup>、骨髓SUVmax与正常肝脏组织SUVmax比值≥1作为诊断阈值(文中简称SUVmax比值法)<sup>[5]</sup>。本研究以传统诊断标准为基础,比较上述三种方法的诊断敏感性和特异性,旨在评价FDG PET/CT在诊断DLBCL患者骨髓受累中的价值。

### 对象和方法

1. 研究对象:收集2012年7月至2014年6月经病理检查确诊且未经治疗的77例DLBCL患者资料(除外可疑或明确肝脏受累者)。所有患者均在治疗前接受<sup>18</sup>F-FDG PET/CT和单侧髂骨骨髓穿刺活检。

2. 骨髓涂片及活检:选单侧髂后上棘进行活检,对采集的骨髓组织常规固定、包埋、切片,HE染色后进行细胞形态学观察。常规采用Elivision二步法进行免疫组化检测,选用抗体为CD3、CD5、CD10、Pax5、CD20、CD23、CD30、CD38、CD68(英国Abcam公司产品)。

3. 骨髓活检病理检查结果判定:参照文献[6-7]标准判定DLBCL患者骨髓受累:骨小梁旁形态单一性瘤细胞增生,大的瘤细胞受累;免疫组化示CD20、CD79a表达为主时,多考虑B细胞淋巴瘤骨髓受累。也可根据κ、λ链比例,当其中一个占绝对

优势时,多提示为恶性B淋巴细胞增生。部分病理表现为小淋巴细胞增生为主,混有少部分大细胞。

4. PET/CT图像采集:PET/CT仪为Siemens Biograph Truepoint TrueV型,显像剂为<sup>18</sup>F-FDG,标记率大于98%。患者静脉注射<sup>18</sup>F-FDG前需禁食至少6h,将其血糖控制在10mmol/L以内。按体重静脉注射显像剂<sup>18</sup>F-FDG(剂量为0.15mCi/kg,约5.55MBq)。注射后患者安静休息约50min,排尿后行常规PET/CT扫描。先采集颈部至全下肢低剂量CT(35mA,120kV),然后采集全下肢至颈部的PET图像(2min/床位,5个床位)。将CT图像与PET图像匹配、融合,重建后分别得到全身或局部的轴位CT、PET/CT融合图像。

5. PET/CT图像分析与结果判断:所有影像资料均由两名核医学科医师在Philips EBW工作站上共同判读常规显像结果。①视觉比较法:骨髓受累标准为髂骨骨髓内可见弥漫性或局灶性<sup>18</sup>F-FDG高代谢病灶,且病变摄取高于或相等于肝脏正常组织,骨髓代谢增高不能用良性病变解释,综合分析判断骨髓受累情况。②骨髓SUVmax法:在横截面上选取髂后上棘部位,系统自动测量该部位的SUVmax, SUVmax≥2.5判定为骨髓受累;③SUVmax比值法:分别选取横截面上髂后上棘及正常肝脏组织,系统分别自动测量这两个部位的SUVmax,并计算髂骨骨髓SUVmax与肝脏SUVmax的比值。

6. 统计学处理:采用SPSS Statistics 16.0软件进行统计学分析。对于定性资料采用例数和百分比表示;对于计量资料采用中位数和95%可信区间(CI)表示;对于计量资料采用非参数独立样本秩和检验Mann-Whitney *U*。

### 结 果

1. 患者临床资料:77例患者中男36例(46.75%),女41例(53.25%)。依据Ann-Arbor分期I期5例(6.49%),II期8例(10.39%),III期7例(9.09%),IV期57例(74.03%)。

## 讨 论

2. 三种评估方法与骨髓穿刺活检资料比较:77例患者中骨髓穿刺活检阳性者12例,阴性者65例。12例骨髓穿刺活检阳性患者在视觉比较法和SUVmax比值法中均为阳性;在SUVmax法中9例阳性,3例阴性。65例骨髓穿刺活检阴性患者在视觉比较法中有13例阳性,52例阴性;在SUVmax法中有5例阳性,60例阴性;在SUVmax比值法中有6例阳性,59例阴性。

3. 三种评估方法的诊断效能比较:以骨髓穿刺活检组织病理学结果为参照,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT的三种评估方法对DLBCL患者骨髓受累诊断的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值见表1。结果显示SUVmax比值法在诊断DLBCL骨髓受累中效能最高,其敏感度为100.00%,特异性为90.77%,阳性预测值66.67%,阴性预测值100.00%。

4. SUVmax比值法与骨髓穿刺活检结果一致者比较:SUVmax比值法与骨髓穿刺活检结果均为阴性者59例,其髌骨骨髓的SUVmax中位数为1.60(95%CI为0.90~2.76),髌骨骨髓SUVmax/肝脏SUVmax比值中位数为0.55(95%CI为0.30~0.95)。SUVmax比值法与骨髓穿刺活检结果均为阳性者12例,其髌骨骨髓的SUVmax中位数为4.15(95%CI为2.40~13.40),髌骨骨髓SUVmax/肝脏SUVmax比值为1.76(95%CI为1.00~5.36)。

5. SUVmax比值法与骨髓穿刺活检结果不一致者比较:SUVmax比值法与骨髓穿刺活检结果不一致者有6例患者,其临床资料详见表2。

目前FDG PET/CT评估淋巴瘤骨髓受累的三种方法均存在一定的局限性:视觉比较法主观性大,且骨髓FDG摄取与肝脏组织相近时难以判断;骨髓SUVmax和SUVmax比值法,诊断敏感性偏低。我们在本研究中纳入77例初治DLBCL患者,以传统的骨髓穿刺活检组织病理学检查结果为参照,评价上述三种方法的诊断效能。结果显示SUVmax比值法作为淋巴瘤骨髓受累的诊断效能最高,其敏感性为100.00%,特异性为90.77%,阳性预测值66.67%,阴性预测值100.00%。Hong等<sup>[5]</sup>采用SUVmax比值法对89例初治DLBCL患者进行淋巴瘤骨髓受累诊断,结果显示其诊断敏感性为50.00%,特异性86.67%,阳性预测值41.18%,阴性预测值90.28%。该结果与我们结果有所不同,这可能与我们选取的是髌骨骨髓SUVmax比值法与病理活检结果相比有关。而Hong等选择的是全身骨髓SUVmax中的最大值,由于不同部位骨髓在正常情况下FDG摄取不同,腰椎>髌骨>股骨,那么针对不同部位SUVmax比值所选择的阈值可能不同。Cheng<sup>[8]</sup>提出骨髓FDG摄取量也受感染、创伤、年龄等影响,但骨髓局灶性FDG摄取明显增高常提示恶性病变,相应部位的骨髓病理活检常为阳性,而弥漫性骨髓FDG轻度升高需排除其他良性病变才能诊断为淋巴瘤骨髓受累。Berthet等<sup>[9]</sup>在142例初治DLBCL患者中发现采用单灶性或多灶性FDG摄取

表1 三种FDG PET/CT评估方法在弥漫大B细胞淋巴瘤患者骨髓受累中的诊断效能比较[检出例数/骨髓活检检出例数,%]

组别	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
视觉比较法	12/12(100.00)	52/65(80.00)	12/25(48.00)	52/52(100.00)
髌骨骨髓SUVmax≥2.5	9/12(75.00)	60/65(92.31)	9/14(64.29)	60/63(95.24)
髌骨骨髓SUVmax/肝脏SUVmax≥1	12/12(100.00)	59/65(90.77)	12/18(66.67)	59/59(100.00)

注:FDG:氟代脱氧葡萄糖;SUVmax:最大标准摄取值

表2 FDG PET/CT最大标准摄取值(SUVmax)比值法与骨髓穿刺活检结果活检不一致患者的临床资料

例号	性别	年龄(岁)	累及部位	Ann-Arbor分期	SUVmax比值	骨髓活检	病灶SUVmax
1	男	80	双侧股骨上段,左侧髌髌关节	IV	2.18	阴性	6.5
2	女	50	鼻咽部、淋巴结	II	1.15	阴性	17.4
3	男	74	右筛窦、左侧鼻部,左侧髌髌关节	IV	1.00	阴性	6.3
4	男	56	肩胛骨、左侧肱骨上段、脾脏、淋巴结	IV	1.15	阴性	15.2
5	女	59	右股骨头、脾脏	IV	1.40	阴性	10.5
6	男	59	多发骨质、肠道	IV	2.00	阴性	17.1

注:FDG:氟代脱氧葡萄糖

增高是患者无进展生存的独立危险因素。Khan等<sup>[10]</sup>率先将骨髓病理活检阳性和PET/CT骨髓局灶性FDG摄取增高作为DLBCL骨髓受累诊断标准,纳入130例初治DLBCL患者,35例(27%)患者存在骨髓受累,其中33例PET/CT阳性患者中12例骨髓病理活检阳性;DLBCL患者PET/CT骨髓阳性者与不良预后相关。这提示SUVmax比值法和灶性FDG摄取增高均在DLBCL患者骨髓受累的诊断中具有重要价值。但若明确患者PET局灶性FDG摄取增高是否存在骨髓受累,尚需在局灶阳性部位行骨髓穿刺,通过病理检查来明确诊断。

Elstrom等<sup>[3]</sup>的结果显示,32例DLBCL患者中FDG PET/CT与髂骨穿刺活检均阳性者6例,均阴性者21例,FDG PET/CT阳性而髂骨穿刺活检阴性者1例,FDG PET/CT阴性而髂骨穿刺活检阳性者4例。骨髓SUVmax法的诊断敏感性为60.00%,特异性为95.45%,阳性预测值85.71%,阴性预测值为84.00%。Carr等<sup>[4]</sup>对17例DLBCL患者采用视觉比较法进行观察,结果显示FDG PET/CT与髂骨穿刺活检均阳性者3例,均阴性者12例,FDG PET/CT阳性而髂骨穿刺活检阴性者2例。视觉比较法的诊断敏感性为100.00%,特异性为85.71%,阳性预测值60.00%,阴性预测值为100.00%。这与我们研究结果类似。

我们在研究中发现6例患者髂骨穿刺活检结果阴性而SUVmax比值法结果阳性,其中5例患者存在不同部位的骨质受累或局灶性骨髓代谢增高,临床分期均较晚,结外多处受累,尚需在骨破坏部位取病理组织进行细胞形态学检查来证实FDG PET/CT所示骨髓受累的真实性。1例患者FDG PET/CT检查结果示双侧鼻咽及扁桃体、颈部淋巴结摄取异常灶,SUV 3.5~17.4,故分期为Ⅱ期,但PET/CT也提示左肩胛骨、第4胸椎可见放射性摄取增高灶,SUV 1.5~2.9,故可在左肩胛骨部位取材来证实我们的猜测。FDG PET/CT可反映全身骨髓代谢情况,DLBCL骨髓受累在部分患者中是局灶性浸润,髂骨取材部位局限,或髂骨穿刺活检标本不合格均可引起假阴性结果。张旭等<sup>[11]</sup>采用骨髓SUVmax法进行研究,发现FDG PET/CT阳性而髂骨穿刺活检结果阴性者15例,其中9例在骨髓FDG摄取增高灶处直接行穿刺活检确诊骨髓受累,另6例未进一步行骨髓活检予以证实。提示在FDG PET/CT的指导下行骨髓活检可提高淋巴瘤患者骨髓受累诊断的敏感性。

总之,18F-FDG PET/CT的SUVmax比值法在DLBCL患者骨髓受累中具有良好的诊断价值。FDG PET/CT可作为骨髓穿刺活检的重要补充。在PET/CT的指导下行骨髓穿刺活检,可提高淋巴瘤骨髓受累诊断敏感性和特异性。今后本中心将进行前瞻性研究,从PET阳性部位进行穿刺活检来证实其假阳性的比率,明确其阳性的指导价值;同时对PET/CT SUV比值与患者预后的相关性进行研究,了解其对患者预后影响的临床意义。

#### 参考文献

- [1] Sun J, Yang Q, Lu Z, et al. Distribution of lymphoid neoplasms in China: analysis of 4,638 cases according to the World Health Organization classification[J]. *Am J Clin Pathol*, 2012, 138(3): 429-434.
- [2] Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma[J]. *Blood*, 2007, 110(10):3507-3516.
- [3] Elstrom R, Guan L, Baker G, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification[J]. *Blood*, 2003, 101(10): 3875-3876.
- [4] Carr R, Barrington SF, Madan B, et al. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography [J]. *Blood*, 1998, 91(9): 3340-3346.
- [5] Hong J, Lee Y, Park Y, et al. Role of FDG-PET/CT in detecting lymphomatous bone marrow involvement in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(5): 687-695.
- [6] Talaulikar D, Dahlstrom JE, Shadbolt B, et al. Role of immunohistochemistry in staging diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)[J]. *J Histochem Cytochem*, 2008, 56(10): 893-900.
- [7] 刘恩彬, 陈辉树, 张培红, 等. 弥漫性大B细胞淋巴瘤侵犯骨髓的病理学观察[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2010, 19(2): 78-81.
- [8] Cheng G. Using a cut-off SUV level to define bone marrow lesions on FDG PET is not appropriate[J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(2): 283-284.
- [9] Berthet L, Cochet A, Kanoun S, et al. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with 18F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(8): 1244-1250.
- [10] Khan AB, Barrington SF, Mikhael NG, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement [J]. *Blood*, 2013, 122(1): 61-67.
- [11] 张旭, 樊卫, 林晓平, 等. FDG-PET/CT对弥漫大B细胞淋巴瘤骨髓浸润诊断价值的探讨[J]. *中华血液学杂志*, 2008, 29(12): 832-835.

(收稿日期:2015-01-09)

(本文编辑:刘志红)