

¹⁸F-FDG PET/CT对霍奇金淋巴瘤患者化疗后无事件生存的预测价值

任旭升 王华庆 钱正子 周世勇 张会来 孟祥睿 赵静 王平

摘要 目的:评估¹⁸氟-氟代脱氧葡萄糖-正电子发射计算机断层显像(fluorine-¹⁸ fluorodeoxyglucose positron emission tomography, ¹⁸F-FDG PET/CT)对接受4个周期阿霉素、博来霉素、长春新碱、达卡巴嗪(ABVD)方案化疗的霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)患者预后的预测价值。**方法:**回顾分析2005年8月至2009年7月共62例初治的霍奇金淋巴瘤患者在接受4个周期ABVD方案化疗后¹⁸F-FDG PET/CT的检查结果,并与3年无事件生存率(EFS)、3年总生存率(OS)进行比较,评价其对接受4个周期ABVD方案化疗的霍奇金淋巴瘤患者无事件生存的预测价值。**结果:**治疗结束后, PET/CT阳性患者18例,其中11例患者(61.1%)治疗失败, PET/CT阴性患者46例,其中5例患者(11.4%)治疗失败, PET/CT阳性组的治疗失败率显著高于阴性组($P<0.01$)。PET/CT阳性组和PET/CT阴性组患者的3年EFS分别是44.4%和81.8%($P<0.01$),单因素分析显示PET/CT是霍奇金淋巴瘤患者3年EFS的独立预测因素($P<0.01$)。**结论:** PET-CT是预测HL患者在接受4个周期ABVD方案化疗后EFS的可靠方法。

关键词 霍奇金淋巴瘤 ¹⁸氟-氟代脱氧葡萄糖 正电子发射计算机断层显像 预后

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2013.04.011

Fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography after doxorubicin-bleomycin-vinblastine-dacarbazine chemotherapy predicts event-free survival in Hodgkin's lymphoma

Xusheng REN, Huaqing WANG, Zhengzi QIAN, Shiyong ZHOU, Huilai ZHANG, Xiangrui MENG, Jing ZHAO, Ping WANG

Correspondence to: Huaqing WANG; E-mail: huaqingw@163.com

Department of Lymphoma, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Key Laboratory of Cancer Prevention and Treatment of Tianjin City, Sino-US Center for Lymphoma and Leukemia, Tianjin 300060 China

Abstract Objective: To evaluate the prognostic value of fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) positron emission tomography-computed tomography (PET/CT) after four cycles of chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) for Hodgkin's lymphoma (HL) patients. **Methods:** The data of 62 HL patients were retrospectively analyzed between August 2005 and July 2009. All patients underwent standard ABVD therapy. After four cycles of ABVD, the patients were evaluated with ¹⁸F-FDG PET/CT. The prognostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT in HL was analyzed. **Results:** Treatment failure was seen in 11 of the 18 PET/CT-positive patients (61.1%) and in only 5 of the 46 PET/CT-negative patients (11.4%). The treatment failure rate in PET/CT-positive patients was significantly higher than in the PET/CT-negative ones ($P<0.01$). The three-year event-free survival (EFS) was 44.4% for PET/CT-positive patients and 81.8% for PET/CT-negative ones ($P<0.01$). Univariate survival analysis revealed that ¹⁸F-FDG PET/CT was the independent predictive factor of three-year EFS for patients with HL ($P<0.01$). **Conclusion:** After four cycles of ABVD chemotherapy, PET/CT is found to be an independent predictor of EFS in HL. However, due to the limited number of patients in this study, the conclusion needs to be confirmed.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, fluorine-18 fluorodeoxyglucose, positron emission tomography, prognosis

霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)的治疗是现代肿瘤学的成功典范,联合化疗和放疗等规范化治疗方案的实施使霍奇金淋巴瘤的远期生存率达到80%以上^[1],但是放化疗引起的心肺损伤、继发第二恶性肿瘤等治疗相关并发症愈发突出^[2-3]。多项研究中,随访期15~20年后,肿瘤复发和心脏疾病导致

的死亡率已经超过了淋巴瘤的死亡率^[4-5]。早期霍奇金淋巴瘤治疗的重点集中在如何清除病灶,而目前霍奇金淋巴瘤治疗的最终目标是在分析危险因素的基础上,根据初始治疗反应,进行个体化治疗,可在提高治愈率的同时,最大程度降低药物不良反应。

对霍奇金淋巴瘤治疗疗效的准确评估是拟定下

一步治疗方案和判断预后的关键,常规影像学检查如B超、CT等,多基于病灶的形态学改变,存在一定局限性^[6]。对晚期HL来说,国际预后评分(IPS)是运用最广泛的方法,但不涵盖疗效评估对预后的影响,尚不能完全满足临床需要。¹⁸F-FDG PET/CT为淋巴瘤治疗疗效的评价开辟了一个新途径^[7-8]。多项研究表明,在化疗诱导最初2个周期后的¹⁸F-FDG PET/CT检查结果在霍奇金淋巴瘤的疗效早期评价、预后判断中具有很大的临床应用价值^[9-11]。通过¹⁸F-FDG PET/CT显像预测治疗后淋巴瘤细胞对化疗药物的敏感性,可以指导后期治疗和提前做出预后的评价。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集2005年8月到2009年7月在天津市肿瘤医院收治的经病理学证实的初治霍奇金淋巴瘤患者临床病例资料,每例患者接受至少4个周期标准ABVD方案化疗;4个周期后进行了PET-CT检查,满足以上条件的共62例。其中男性33例,女性29例,中位年龄36(13~76)岁,≤45岁者38例,>45岁24例。按Ann Arbor分期法,I~II期40例,III~IV期22例。结节性淋巴细胞为主型(nodular lymphocyte-predominant, NLPHL)15例,经典型霍奇金淋巴瘤(classical HL)47例。IPS评分为0~2分(低危组)有35例,评分为3~7分(高危组)有27例(表1)。

1.2 治疗及随访

62例患者均接受了标准ABVD方案化疗,4个周期化疗结束2周以后进行PET-CT检查。I期和II期患者接受了4~6个周期ABVD化疗,具有不良预后因素的患者化疗后序贯受累野放疗,III期和IV期患者接受了6~8个周期ABVD化疗,化疗后未达到完全缓解的患者接受了残留病灶的姑息性放疗。治疗期间肿瘤仍出现进展或复发耐药霍奇金淋巴瘤接受了自体造血干细胞移植。近期疗效的评价采用WHO实体肿瘤评价标准,分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progressive disease, PD)。治疗失败定义为未达到完全缓解、治疗期间进展、复发以及死亡。随访时间截止至2012年6月1日,随访方式采用电话、信件(肿瘤医院信访组完成)。

1.3 ¹⁸F-FDG PET/CT显像方法

患者接受标准ABVD方案化疗4个周期后进行了PET-CT检查。采用GE Discovery ST PET/CT一体机,¹⁸F-FDG为GE MinTrace回旋加速器及自动合成系统所制备,放化纯度>95%。检查前患者禁食4~6 h以上,检查前空腹血糖浓度需低于6.5 mmol/L。按5.93 MBq/kg静脉注射¹⁸F-FDG,嘱患者静卧60 min、

排空尿液,行全身PET-CT检查,扫描范围从头顶至双足。先行螺旋CT扫描(管电压120 KV,管电流80 mA,层厚5 mm,进床速度11.25 mm/s),后行2D PET显像(3分钟/床位),利用CT扫描数据对PET图像进行衰减校正,然后利用有序子集最大期望值迭代法(ordered subsets expectation maximization, OSEM)进行图像重建;将重建的PET与CT图像在Xeleris工作站进行融合,得到CT、PET及PET/CT融合图像。

1.4 图像分析

PET/CT融合图像由本院两位资深的核医学科医师共同阅片,综合分析CT所示病变部位、大小、形态、密度以及相应位置PET所示病灶代谢情况。在PET图像中病灶出现放射性浓聚者为阳性。在PET/CT融合图像上选取出现异常放射性浓聚的病灶,ROI勾划其边缘,测量最大标准化摄取值(maximum standard uptake value, SUV_{max}),进行半定量分析,SUV值大于2.5定为异常。

1.5 统计学方法

应用SPSS 17.0统计软件包进行统计学分析。PET/CT阳性和阴性组治疗失败率的比较采用卡方检验,患者的生存情况采用Kaplan-Meier法进行分析,生存率比较采用Log-rank检验,以 $P<0.05$ 定义为有统计学意义。

2 结果

2.1 ¹⁸F-FDG PET/CT结果

ABVD一线方案化疗4个周期后,62例患者中46例患者(74.2%)达到完全缓解。应用¹⁸F-FDG PET/CT检测,16例(25.8%)结果为阳性,46例(74.2%)结果为阴性。

18例PET/CT阳性患者中,7例(38.9%)在一线方案治疗后达到完全缓解,且在随访结束时仍保持完全缓解,未见疾病复发。11例(61.1%)治疗失败,其中1例因霍奇金淋巴瘤相关并发症死亡。46例PET/CT阴性患者中,39例(84.8%)在一线方案治疗后达到完全缓解,其中3例在3年内复发。5例(10.8%)治疗失败。PET/CT阳性组的治疗失败率(61.1%)显著高于阴性组(11.4%),差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.2 ¹⁸F-FDG PET/CT结果与霍奇金淋巴瘤预后的关系

经36个月的中位随访后,62例霍奇金淋巴瘤患者的3年无事件生存率(EFS)为71.0%。3年总生存率(OS)为95.2%。PET/CT阳性组和阴性组患者的3年EFS分别为44.4%和81.8%($P<0.01$),3年OS分别为83.3%和97.7%,差异无统计学意义($P>0.05$),单因素分析显示PET/CT是霍奇金淋巴瘤患者3年EFS的预测因素($P<0.01$,图1),而临床分期和IPS评分是3年OS的独立预测因素($P<0.01$,表1)。根据IPS评分及

临床分期进行分组后,PET/CT仍是霍奇金淋巴瘤患者3年EFS的预测因素(图2,3)。其他临床病例特征(性别、年龄、B症状、白蛋白、血红蛋白、淋巴细胞等)与霍奇金淋巴瘤患者3年EFS无关。

表1 霍奇金淋巴瘤(HL)患者临床病例资料及预后分析

Table 1 Clinical characteristics of Hodgkin's lymphoma patients and univariate survival analysis

Group	Number	OS(%)	P	EFS(%)	P
Sex					
Male	33(53.2%)	90.9	0.22	66.7	0.760
Female	29(46.8%)	96.6		62.1	
Age(years)					
≤45	38(61.3%)	92.1	0.15	65.8	0.530
>45	24(38.7%)	95.8		79.2	
Pathological type					
Nodular lymphocyte predominant	15(24.2%)	93.3	0.62	80.0	0.700
Classical Hodgkin's lymphoma	47(75.8%)	97.9		68.1	
Stage					
I	14(22.6%)	100.0	0.01	85.7	0.350
II	26(41.9%)	96.2		69.2	
III	15(24.2%)	93.3		60.0	
IV	7(11.3%)	71.4		71.4	
B symptom					
Yes	37(59.7%)	91.9	0.35	70.3	0.490
No	25(40.3%)	96.0		72.0	
Bulky disease					
Yes	33(53.2%)	93.9	0.29	69.7	0.350
No	29(46.8%)	93.1		72.4	
ESR(mm/h)					
≤50	30(48.4%)	93.3	0.25	76.7	0.120
>50	32(51.6%)	93.8		65.6	
Albumin(g/L)					
≤40	39(62.9%)	95.0	0.45	66.7	0.270
>40	23(37.1%)	91.3		73.9	
Hemoglobin(g/L)					
≤110	41(66.1%)	92.7	0.23	65.9	0.100
>110	21(33.9%)	95.2		81.0	
Leukocyte(*10 ⁹)					
≤10	46(74.2%)	95.7	0.10	73.9	0.270
>10	16(25.8%)	87.5		62.5	
Lymphocytes(*10 ⁹)					
≤4	50(80.7)	96.0	0.12	74.0	0.090
>4	12(19.3%)	83.3		58.3	
IPS score					
Low-risk(0-2)	35(56.5%)	100.0	0.02	77.1	0.080
High-risk(3-7)	27(43.5%)	85.2		63.0	
PET/CT					
Positive	18(29.0%)	83.3	0.08	44.4	0.001
Negative	44(71.0%)	97.7		97.7	

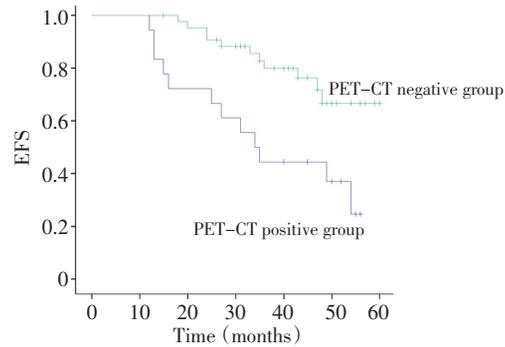


图1 PET/CT阳性组和阴性组患者的3年EFS生存曲线

Figure 1 Three-year event-free survival (EFS) curves of patients with different PET/CT results

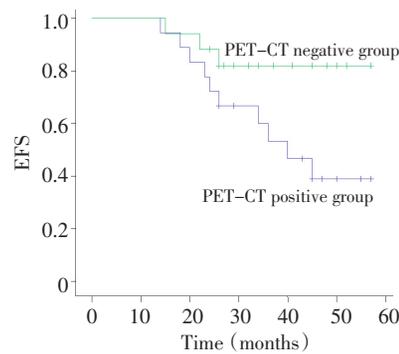
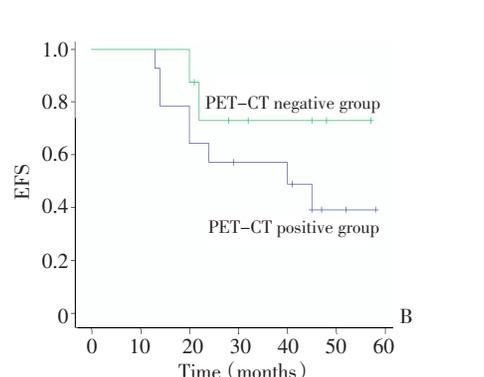
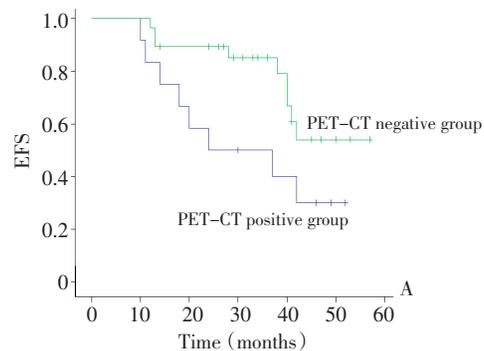


图2 IPS高危组PET/CT阳性组和阴性组患者的3年EFS曲线

Figure 2 Three-year EFS curves of patients with different PET/CT results in IPS high-risk group



A: Three-year EFS curves of patients with different PET/CT results in Stages I to II Hodgkin's lymphoma. B: Three-year EFS curves of patients with different PET/CT results in Stages III to IV Hodgkin's lymphoma

图3 不同病理分期患者3年EFS

Figure 3 EFS of patients in different pathological stages

3 讨论

目前,风险依赖性的治疗模式在早期和进展期霍奇金淋巴瘤患者中均显示出重要的应用价值,在个体风险评估的基础上选择个体化治疗方案能够有效提高霍奇金淋巴瘤的远期生存率。风险依赖性的治疗模式需要早期和准确的预后判断,目前临床上使用的预后判断指标效果有限,对于个体而言,对治疗的反应可能是最重要的预后预测的指标。

临床评价治疗反应主要依赖于传统影像学检查手段,以形态学变化即CT、MRI或B超影像上肿瘤大小的改变为评判标准,但无法识别治疗后局部残存组织仍存在活性还是纤维瘢痕或坏死组织。¹⁸F-FDG PET/CT功能显像在预测恶性淋巴瘤治疗反应方面具有明显的优势,可以直观地显示肿瘤组织治疗后生长与增殖活性方面的改变,并可通过测量病灶SUV值进行定量和(或)半定量分析^[12-13]。凡是对治疗有积极反应的肿瘤组织,其增生减缓或停止,细胞代谢活性降低,PET/CT显像表现为¹⁸F-FDG摄取减低或消失,这为临床治疗是否有效提供了早期客观证据,而不必等待数周或数月通过肿瘤体积的变化来判定疗效。

多项研究表明,¹⁸F-FDG PET/CT显像在淋巴瘤疗效评价进而预测预后中具有重要的临床应用价值。Hutchings等^[9]回顾性地分析了PET-CT对2或3周期ABVD化疗后的85例HL患者的预后意义,研究发现PET/CT阳性和阴性患者的5年无进展生存率分别是39%和92%,证实PET/CT是霍奇金淋巴瘤PFS和OS独立的预后因素。Gallamini等^[10]研究表明,108例晚期霍奇金淋巴瘤患者在1年的中位随访期后,20例PET/CT阳性患者中有18例进展或复发,而88例PET/CT阴性患者中有85例仍保持CR。之后,Gallamini等^[11]的一项荟萃分析显示,260例患者接受了ABVD方案化疗,其中50例PET/CT阳性患者中43例治疗失败,而210例PET/CT阴性患者中只有10例治疗失败,多因素分析显示PET/CT系唯一的独立预后因素。

本研究对62例霍奇金淋巴瘤患者在ABVD方案化疗4周期后PET/CT的检查结果进行了回顾性分析,结果表明,在18例PET/CT阳性患者中,11例(61.1%)治疗失败。46例PET/CT阴性患者中,PET/CT阳性组的治疗失败率(61.1%)显著高于阴性组(11.4%),本研究结果证实,4个周期ABVD方案化疗后的PET/CT检查可以有效地预测治疗疗效,PET/CT阴性提示治疗可以取得较高的完全缓解率,而PET/CT阳性有效地预测了治疗的失败。

随后,本研究对PET/CT在霍奇金淋巴瘤预后判断中作用进行了分析。经36个月的中位随访期后,

PET/CT阳性组和阴性组患者的3年EFS分别是44.4%和81.8% ($P<0.01$)。3年OS分别为83.3%和97.7%,差异无统计学意义 ($P>0.05$),根据IPS评分及临床分期进行分组后,PET/CT仍是霍奇金淋巴瘤患者3年EFS的独立预测因素。综上所述,PET/CT检测是预测霍奇金淋巴瘤患者在接受4个周期ABVD方案化疗后EFS的可靠方法。本研究的入组病例较少,因此结论仍需进一步证实。

参考文献

- Kogel KE, Sweetenham JW. Current therapies in Hodgkin's disease [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30(Suppl 1):S19-S27.
- Hancock SL, Hoppe RT. Long-term complications of treatment and causes of mortality after Hodgkin's disease [J]. *Semin Radiat Oncol*, 1996, 6(3):225-242.
- Henry-Amar M, Somers R. Survival outcome after Hodgkin's disease: a report from the international data base on Hodgkin's disease [J]. *Semin Oncol*, 1990, 17(6):758-768.
- Ng AK, Bernardo MP, Weller E, et al. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(8):2101-2108.
- Specht L, Gray RG, Clarke MJ, et al. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients: International Hodgkin's Disease Collaborative Group [J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(3):830-843.
- Rankin SC. Assessment of response to therapy using conventional imaging [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30(suppl 1):S56-S64.
- Baba S, Abe K, Isoda T, et al. Impact of FDG-PET/CT in the management of lymphoma [J]. *Ann Nucl Med*, 2011, 25(10):701-716.
- Juweid ME. FDG-PET/CT in lymphoma [J]. *Methods Mol Biol*, 2011, 727:1-19.
- Hutchings M, Mikhael NG, Fields PA, et al. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(7):1160-1168.
- Gallamini A, Rigacci L, Francesco M, et al. The predictive value of positron emission tomography scanning after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease [J]. *Hematologica*, 2006, 91(4):475-481.
- Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(24):3746-3752.
- Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Whole-body positron emission tomography using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease [J]. *Haematologica*, 2001, 86(3):266-273.
- Wehrauch MR, Re D, Bischoff S, et al. Whole-body positron emission tomography using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease [J]. *Ann Hematol*, 2002, 81(1):20-25.

(2012-07-25收稿)(2013-01-05修回)

(本文编辑:郑莉)