

胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤¹⁸F-FDG PET/CT 影像学与消化内镜对照研究

蒋冲 孙一文 滕月 来瑞鹤 李爱梅

南京大学医学院附属鼓楼医院核医学科 210008

通信作者: 蒋冲, Email: 514068297@qq.com

【摘要】 目的 分析比较胃黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤患者¹⁸F-脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT 影像学特点和消化内镜分型,并评估病灶最大标准摄取值(SUV_{max})反映肿瘤增殖活性及判断存在弥漫性大 B 细胞转化成分的价值。**方法** 回顾性比较分析 2012 年 12 月至 2019 年 1 月间南京鼓楼医院 36 例[男 19 例、女 17 例,年龄(46.4±18.1)岁]未经治疗、病理确诊为胃 MALT 淋巴瘤患者的¹⁸F-FDG PET/CT 及消化内镜资料(分为慢性胃炎样型、凹陷型和隆起型)。通过目测法判断病灶为阳性(FDG 摄取高于周围组织)或阴性(FDG 摄取低于周围组织),摄取方式分为局限性和弥漫性,勾画病灶感兴趣区,记录 SUV_{max},并采用单因素方差分析及最小显著差异 *t* 检验对 3 种类型病灶 SUV_{max} 进行比较,采用 Mann-Whitney *U* 检验对发生弥漫性大 B 细胞转化与非转化病灶的 SUV_{max} 进行比较。采用 Spearman 秩相关分析 SUV_{max} 与细胞增殖核抗原 Ki-67 间的相关性,并通过受试者工作特征(ROC)曲线分析获得 SUV_{max} 判断病灶存在弥漫性大 B 细胞转化成分的阈值。**结果** PET/CT 阳性者 15 例,诊断准确性为 41.7%(15/36),其中,对消化内镜分型为慢性胃炎样型的诊断准确性最低(4/16),凹陷型次之(6/15),而隆起型病灶最高(5/5)并多以局限性为主(4/5)。隆起型病灶 SUV_{max}(10.7±6.4)明显高于慢性胃炎样型(2.1±0.8)和凹陷型(2.7±1.4);*F*=13.010,均 *P*<0.05)。36 例患者的病灶 SUV_{max}[2.7(1.8, 5.0)]与 Ki-67 指数[10%(15%, 40%)]呈正相关(*r_s*=0.345,*P*=0.039)。存在弥漫性大 B 细胞转化成分病灶的 SUV_{max} 明显高于不存在弥漫性大 B 细胞转化成分的病灶[9.4(3.1, 14.8)与 2.3(1.7, 3.9);*z*=-3.044,*P*=0.002],且 SUV_{max} 判断存在弥漫性大 B 细胞转化成分的阈值为 6.5(曲线下面积为 0.788,*P*=0.011)。**结论** ¹⁸F-FDG PET/CT 在诊断隆起型病灶上优势明显,但对慢性胃炎样型及凹陷型效能欠佳。SUV_{max} 可用于辅助判断胃 MALT 淋巴瘤增殖活性及是否存在弥漫性大 B 细胞转化成分。

【关键词】 淋巴瘤, B 细胞, 边缘区; 胃; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机; 脱氧葡萄糖; 内窥镜检查, 胃肠道

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200623-00249

Comparison of ¹⁸F-FDG PET/CT and digestive endoscopy findings in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma

Jiang Chong, Sun Yiwu, Teng Yue, Lai Ruihe, Li Aimei

Department of Nuclear Medicine, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Jiang Chong, Email: 514068297@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT imaging manifestations and digestive endoscopy of gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma and evaluate whether maximum standardized uptake value (SUV_{max}) can reflect the tumor proliferation activity and diagnose the diffuse large B cell transformation. **Methods** ¹⁸F-FDG PET/CT of 36 untreated histologically confirmed gastric MALT lymphoma patients (19 males, 17 females, age (46.4±18.1) years) between December 2012 and January 2019 in Nanjing Drum Tower Hospital were reviewed retrospectively. A positive or negative PET was defined based on visual analysis. ¹⁸F-FDG uptake above surrounding tissues in the regions of interest defined by the nuclear physician was considered positive, while negative was defined if the ¹⁸F-FDG uptake below surrounding tissues. Types of uptake included focal uptake and diffuse uptake. The characteristic findings of ¹⁸F-FDG PET/CT and digestive endoscopy (3 types: chronic gastritis-like type, depressed type and protruding type) in the consecutive patients were evaluated. The region of interest was drawn and the maximum standardized uptake value (SUV_{max}) was measured. One-way analysis of variance and the least significant difference *t* test were used to compare the SUV_{max} of 3 types of lesions and Mann-

Whitney U test was used for comparison of SUV_{max} between lesions with/without diffuse large B cell transformation. The correlation between SUV_{max} and Ki-67 was assessed by Spearman rank correlation analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to calculate the optimal cut-off value for the diagnosis of diffuse large B cell transformation. **Results** Positive ^{18}F -FDG PET/CT were found in 15 patients and the diagnostic accuracy was 41.7% (15/36). ^{18}F -FDG uptake results were positive for all protruding tumors (5/5) mainly with focal uptake (4/5), but only 4/16 for chronic gastritis-like type tumors and 6/15 for depressed type tumors. SUV_{max} of protruding type tumors (10.7 ± 6.4) was significantly higher than chronic gastritis-like type tumors (2.1 ± 0.8) and depressed type tumors (2.7 ± 1.4 ; $F = 13.010$, all $P < 0.05$). SUV_{max} ($2.7 (1.8, 5.0)$) was associated with Ki-67 (10% (15%, 40%); $r_s = 0.345$, $P = 0.039$). SUV_{max} of tumors with diffuse large B cell transformation in 36 patients was significantly higher than that with no transformation ($9.4 (3.1, 14.8)$ vs $2.3 (1.7, 3.9)$; $z = -3.044$, $P = 0.002$), and the cut-off value of SUV_{max} was 6.5 (area under the curve: 0.788, $P = 0.011$). **Conclusions** ^{18}F -FDG PET may be a useful method for evaluating protruding type gastric MALT lymphoma but not appropriate for chronic gastritis-like type or depressed type tumors. SUV_{max} may be a useful biomarker for tumor proliferation activity and can be used for diffuse large B cell transformation diagnosis in gastric MALT lymphoma patients.

【Key words】 Lymphoma, B-cell, marginal zone; Stomach; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Deoxyglucose; Endoscopy, gastrointestinal
DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200623-00249

胃是结外黏膜相关淋巴组织 (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 淋巴瘤最常见累及部位, 约占整个胃原发恶性淋巴瘤的 35%^[1]。胃 MALT 淋巴瘤的生物学行为通常表现为惰性, 预后良好, 患者 10 年总生存率可达 90%^[2], 但也有部分患者出现快速进展、短期复发及治疗抵抗。消化内镜作为诊断胃 MALT 淋巴瘤的最常用手段, 只能反映病灶形态, 但肿瘤生物学行为改变往往早于形态特征。 ^{18}F -脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) PET/CT 作为一种多模态功能影像手段, 可能会在胃 MALT 淋巴瘤诊治方面提供有价值的信息。本研究通过对胃 MALT ^{18}F -FDG PET/CT 影像特征和消化内镜分型进行对照分析, 探索 PET/CT 对该病的潜在应用价值。

资料与方法

1. 研究对象。回顾性分析南京大学医学院附属鼓楼医院 2012 年 12 月至 2019 年 1 月经病理证实的 36 例胃原发 MALT 淋巴瘤患者资料, 其中男 19 例、女 17 例, 年龄 (46.4 ± 18.1) 岁。纳入标准: 均在治疗前接受 ^{18}F -FDG PET/CT 和消化内镜检查。排除标准: (1) 既往有其他肿瘤病史; (2) 曾接受化疗、放疗或手术治疗。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。

2. 显像方法。所有患者行 PET/CT 检查前禁食 6 h 以上, 血糖水平控制在 11.1 mmol/L 以下。经患者前臂浅静脉按其体重注射 ^{18}F -FDG (南京江原安迪科正电子研究发展有限公司) 3.70~5.18 MBq/kg。采用荷兰 Philips GXL-16 PET/CT 仪显像, 全身扫描范围由颅底至大腿中部。

3. PET/CT 图像分析。所有 PET/CT 阅片均由 2 位经验丰富的高年资核医学科医师共同完成, 结

论不一时由第 3 位高年资核医学科医师判定。通过目测法判断病灶为阳性 (FDG 摄取高于周围组织) 或阴性 (FDG 摄取低于周围组织), 将判断为阳性的病灶 FDG 摄取特点分为局限性和弥漫性。结合消化内镜结果进行病灶定位, 勾画患者病灶感兴趣区并记录最大标准摄取值 (maximum standardized uptake value, SUV_{max})。

4. 消化内镜及病理分析。回顾性分析患者消化内镜及病理资料, 对病灶进行分类: 慢性胃炎样型、凹陷型、隆起型, 并记录细胞增殖核抗原 Ki-67 及有无弥漫性大 B 细胞转化。

5. 统计学处理。采用 IBM SPSS 20.0 软件进行数据分析。符合正态分布的定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不符合正态分布的定量资料用 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 利用单因素方差分析及最小显著差异 t 检验、Mann-Whitney U 检验分析组间病灶 SUV_{max} 的差异。 SUV_{max} 与 Ki-67 表达间的关系采用 Spearman 秩相关分析。利用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线计算 SUV_{max} 判断病灶存在向弥漫性大 B 细胞转化成分的阈值。 $P < 0.05$ 为差异或相关性有统计学意义。

结 果

36 例患者中, 合并幽门螺杆菌感染者 16 例。 ^{18}F -FDG PET/CT 显像 (图 1) 示, 阴性 21 例, 阳性 15 例, 诊断准确性为 41.7% (15/36)。PET/CT 阳性患者中, 弥漫性 8 例, 局限性 7 例。按照消化内镜形态分类, 慢性胃炎样型 16 例、凹陷型 15 例、隆起型 5 例。16 例慢性胃炎样型患者中, 12 例 PET/CT 阴性, 仅 4 例阳性 (诊断准确性 4/16), 且阳性均为弥漫性摄取;

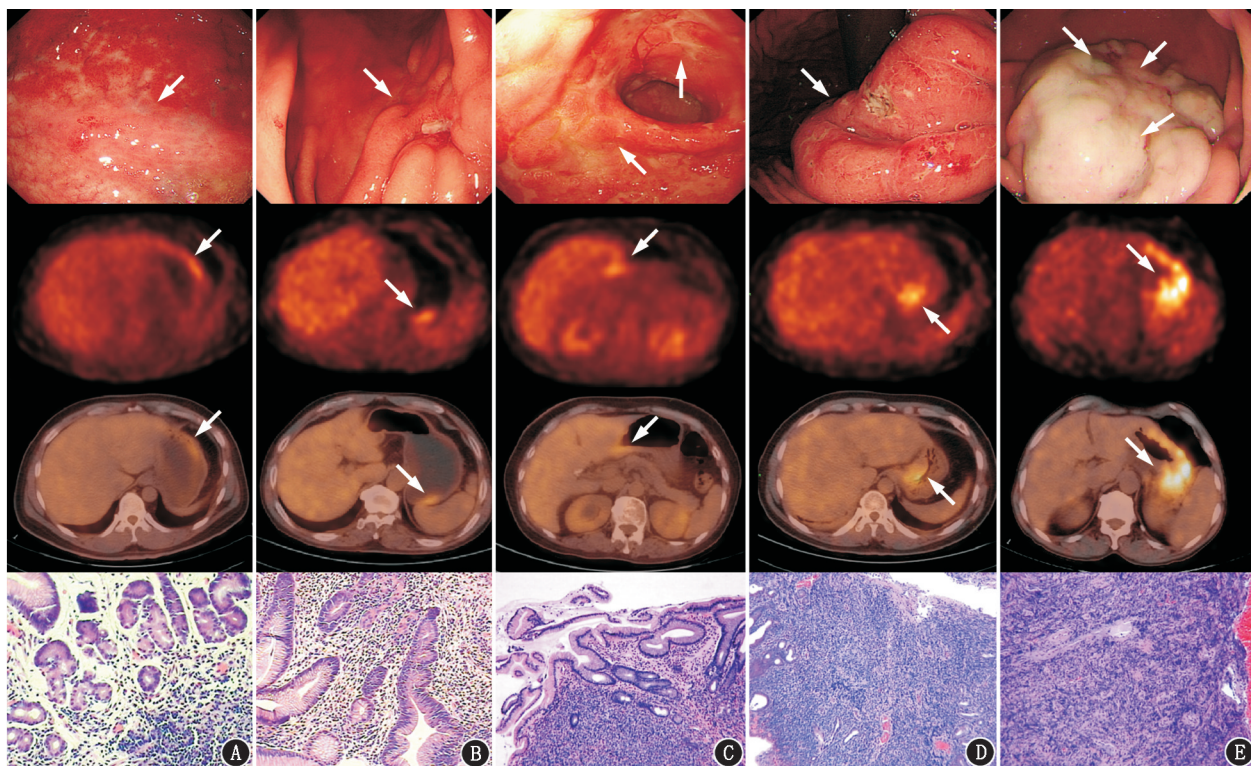


图 1 不同类别胃黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤患者消化内镜(第1排)、 ^{18}F -脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT 显像(第2和第3排)及病理检查(第4排;HE $\times 40$)图(箭头示病变)。A.男,36岁,慢性胃炎样型患者。内镜下胃体部黏膜散在充血伴糜烂;FDG 摄取呈弥漫性,最大标准摄取值(SUV_{max})3.2;病理图示散在淋巴细胞浸润伴高度增生;B.男,48岁,凹陷型(单发)患者。内镜下胃底体交界可见一巨大不规则溃疡,周边黏膜纠集;FDG 摄取呈局限性, SUV_{max} 3.3;病理图示多量淋巴细胞浸润伴淋巴上皮病变;C.女,50岁,凹陷型(多发)患者。内镜下胃窦、幽门黏膜弥漫充血水肿糜烂,可见多发不规则地图样溃疡,表面覆白苔;FDG 摄取呈弥漫性, SUV_{max} 3.7;病理图示淋巴细胞高度增生,细胞形态一致;D.男,60岁,隆起型(单发)患者。内镜下胃体大弯可见隆起性病灶,周边凹陷,可见黏膜纠集;FDG 摄取呈局限性, SUV_{max} 4.0;病理图示胃黏膜正常结构消失伴中等大小淋巴细胞弥漫性增生;E.女,70岁,隆起型(多发)患者。内镜下胃体部大弯中部可见多发不规则堤状隆起,最大者约 $1.5\text{ cm} \times 1.5\text{ cm}$,FDG 摄取呈局限性, SUV_{max} 8.0;病理图示胃黏膜溃疡形成伴中等大小淋巴细胞高度增生

15 例凹陷型患者中,9 例 PET/CT 阴性,6 例阳性(诊断准确性 $6/15$),其中 3 例为局限性,3 例为弥漫性;5 例隆起型患者 PET/CT 均为阳性(诊断准确性 $5/5$),其中 4 例为局限性,1 例为弥漫性。3 种形态病灶 SUV_{max} 比较,隆起型病灶组 SUV_{max} 明显高于慢性胃炎样型组和凹陷型病灶组 (10.7 ± 6.4 、 2.1 ± 0.8 和 2.7 ± 1.4 ; $F = 13.010$, 均 $P < 0.05$)。

36 例患者 SUV_{max} 为 $2.7(1.8, 5.0)$ (范围: $0.8 \sim 21.1$)。Ki-67 指数为 $10\%(15\%, 40\%)$ (范围: $1\% \sim 70\%$)。9 例患者病理证实存在弥漫性大 B 细胞转化(图 2),其病灶中位 SUV_{max} 为 $9.4(3.1, 14.8)$,无转化成分组病灶中位 SUV_{max} 为 $2.3(1.7, 3.9)$,2 组间比较差异有统计学意义 ($z = -3.044$, $P = 0.002$)。病灶 SUV_{max} 与 Ki-67 指数呈正相关 ($r_s = 0.345$, $P = 0.039$)。ROC 曲线分析显示, SUV_{max} 判断病灶存在弥漫性大 B 细胞转化成分的阈值为 6.5 ,曲线下面积为 $0.788(P = 0.011)$ 。

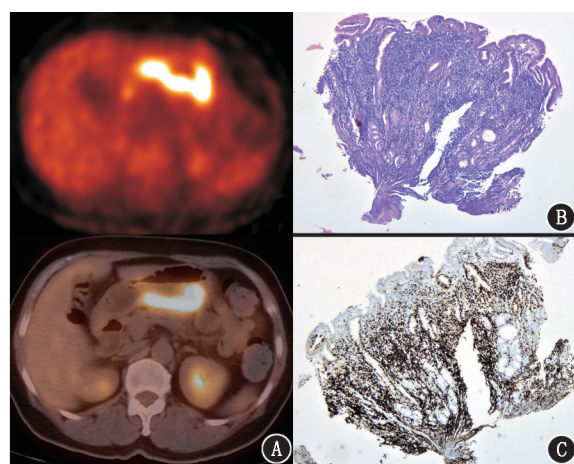


图 2 存在弥漫性大 B 细胞转化成分的胃 MALT 淋巴瘤患者(女,48 岁) ^{18}F -FDG PET/CT 显像图及病理检查图。A. PET/CT 示胃体部小弯侧胃壁不均匀增厚,最厚处约 1.8 cm ,伴 ^{18}F -FDG 摄取显著增高, SUV_{max} 18.6;B. HE 染色($\times 4$)示多量淋巴组织浸润,部分细胞具有异型性;C.免疫组织化学检查示局部区域细胞增殖核抗原 Ki-67 高表达(约 85%),有向弥漫性大 B 细胞淋巴瘤转化趋势(EnVision 二步法,二氨基联苯胺染色 $\times 4$)

讨 论

目前,¹⁸F-FDG PET/CT 在 MALT 淋巴瘤方面应用的报道较为有限^[3]。有研究表明,PET/CT 在胃 MALT 淋巴瘤上的灵敏度较低,仅为 38.9%^[4],与本研究结果(41.7%)相近。可能是因为 FDG 摄取程度与肿瘤的恶性程度密切相关,而 MALT 淋巴瘤属于惰性淋巴瘤^[5];此外,胃组织对 FDG 生理性摄取较高,易掩盖病灶摄取。本研究发现,PET/CT 对慢性胃炎样型的诊断准确性最低(仅为 4/16),凹陷型次之(6/15),而隆起型病灶为 5/5,与 Hirose 等^[6]的研究结论一致。这可能与胃黏膜容积效应以及凹陷型肿瘤实体体积相对较小有关。

本研究发现,大多数隆起型病灶(占 4/5)摄取呈局限性,而所有慢性胃炎样型(4/4)和部分凹陷型患者(3/6)病灶摄取呈弥漫性。胃壁弥漫性摄取 FDG 也可能与幽门螺杆菌诱发的炎性反应有关^[7]。胃 MALT 淋巴瘤患者常合并幽门螺杆菌感染(本研究纳入患者中有 16 例存在感染),而幽门螺杆菌感染是胃 MALT 淋巴瘤发生及向弥漫性大 B 细胞转化的重要诱发因素^[8]。因此,对于慢性胃炎样型及凹陷型 MALT 淋巴瘤患者,¹⁸F-FDG PET/CT 显像难以区分感染性和肿瘤性摄取,诊断价值有限。

尽管 MALT 淋巴瘤属于惰性淋巴瘤,但部分病灶存在向弥漫性大 B 细胞转化成分,且细胞转化是患者预后不良的重要因素^[9]。目前,对于发生转化患者的治疗方案类似于弥漫性大 B 细胞淋巴瘤,推荐使用系统性化疗^[10]。因此,及时发现胃 MALT 淋巴瘤组织存在转化对临床处置十分重要。然而,消化内镜指导下细针穿刺所获组织有限,易漏诊。本研究发现病灶 SUV_{max} 与 Ki-67 指数间呈正相关,表明 SUV_{max} 可反映肿瘤细胞增殖活性;ROC 曲线得出 SUV_{max} 判断 MALT 淋巴瘤发生细胞转化的阈值为 6.5。该结果与 Qi 等^[11]研究相仿,两者阈值不同(Qi 等的阈值 SUV_{max} 10.0)的原因可能在于其研究纳入的 MALT 淋巴瘤患者原发灶包括胃、肺、皮肤及眼眶,而本研究仅纳入胃 MALT 淋巴瘤。

综上,本研究结果表明,PET/CT 半定量指标 SUV_{max} 可用于辅助判断胃 MALT 淋巴瘤增殖活性及是否存在弥漫性大 B 细胞转化成分。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Juárez-Salcedo LM, Sokol L, Chavez JC, et al. Primary gastric

lymphoma, epidemiology, clinical diagnosis, and treatment[J]. Cancer Control, 2018, 25(1): 1073274818778256. DOI: 10.1177/1073274818778256.

[2] Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan[J]. Gut, 2012, 61(4): 507-513. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300495.

[3] 乔文礼,邢岩,戚勤励,等.¹⁸F-FDG PET/CT 在黏膜相关淋巴组织淋巴瘤分期、中期疗效与预后评估中的价值[J].中华核医学与分子影像杂志,2018,38(9): 588-592. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.09.002.

Qiao WL, Xing Y, Qi QL, et al. Value of ¹⁸F-FDG PET/CT in the staging, interim therapeutic and prognostic evaluation of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(9): 588-592. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.09.002.

[4] Perry C, Herishanu Y, Metzger U, et al. Diagnostic accuracy of PET/CT in patients with extranodal marginal zone MALT lymphoma[J]. Eur J Haematol, 2007, 79(3): 205-209. DOI:10.1111/j.1600-0609.2007.00895.x.

[5] Schöder H, Noy A, Gönen M, et al. Intensity of ¹⁸Fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(21): 4643-4651. DOI:10.1200/JCO.2005.12.072.

[6] Hirose Y, Kaida H, Ishibashi M, et al. Comparison between endoscopic macroscopic classification and F-18 FDG PET findings in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma patients[J]. Clin Nucl Med, 2012, 37(2): 152-157. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3182393580.

[7] Lin CY, Liu CS, Ding HJ, et al. Positive correlation between standardized uptake values of FDG uptake in the stomach and the value of the C-13 urea breath test[J]. Clin Nucl Med, 2006, 31(12): 792-794. DOI:10.1097/01.rlu.0000247742.52969.6b.

[8] Violeta Filip P, Cuciureanu D, Sorina Diaconu L, et al. MALT lymphoma: epidemiology, clinical diagnosis and treatment[J]. J Med Life, 2018, 11(3): 187-193. DOI: 10.25122/jml-2018-0035.

[9] Meyer AH, Stroux A, Lerch K, et al. Transformation and additional malignancies are leading risk factors for an adverse course of disease in marginal zone lymphoma[J]. Ann Oncol, 2014, 25(1): 210-215. DOI:10.1093/annonc/mdt507.

[10] Hu Q, Zhang Y, Zhang X, et al. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and *Helicobacter pylori* infection: a review of current diagnosis and management[J]. Biomark Res, 2016, 4: 15. DOI:10.1186/s40364-016-0068-1.

[11] Qi S, Huang MY, Yang Y, et al. Uptake of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose in initial positron-emission tomography predicts survival in MALT lymphoma[J]. Blood Adv, 2018, 2(6): 649-655. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017013698.

(收稿日期:2020-06-23)