

^{18}F -FDG PET/CT 对慢性淋巴细胞白血病 Richter 综合征的诊断价值

蒋冲¹ 滕月¹ 来瑞鹤¹ 丁重阳²

¹南京大学医学院附属鼓楼医院核医学科, 南京 210008; ²南京医科大学第一附属医院核医学科, 南京 210029

通信作者: 丁重阳, Email: chongyangding@163.com

【摘要】目的 探索 ^{18}F -FDG PET/CT 在慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 患者 Richter 综合征 (RS) 诊断中的价值。**方法** 回顾性分析 2010 年 8 月至 2019 年 11 月间在南京鼓楼医院和南京医科大学第一附属医院病理确诊的 101 例 CLL 患者 [男 62 例、女 39 例, 年龄 (58.0±12.7) 岁] 的 ^{18}F -FDG PET/CT 影像资料。勾画患者病灶 ROI, 记录 SUV_{max} 。采用 Mann-Whitney U 检验比较 RS 患者与非 RS 患者间 SUV_{max} 的差异, 通过 ROC 曲线分析获得 SUV_{max} 预测 RS 的最佳阈值。**结果** 27 例 CLL 患者病理证实为 RS。RS 患者的 SUV_{max} 为 13.7 (11.0, 20.1), 明显高于非 RS 患者 [4.1 (3.1, 5.8); $z = -6.48$, $P < 0.001$]。ROC 曲线分析示 SUV_{max} 的最佳阈值为 10.0, AUC 为 0.923, 诊断 RS 的准确性为 94.1% (95/101)、灵敏度为 85.2% (23/27)、特异性为 97.3% (72/74)、阳性预测值为 92.0% (23/25)、阴性预测值为 94.7% (72/76)。**结论** ^{18}F -FDG PET/CT 半定量指标 SUV_{max} 在 CLL 患者 RS 诊断中具有较高准确性。

【关键词】 白血病, 淋巴细胞, 慢性, B 细胞; 综合征; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机; 氟脱氧葡萄糖 F18

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210226-00045

Diagnostic value of ^{18}F -FDG PET/CT for Richter syndrome of chronic lymphocytic leukemia

Jiang Chong¹, Teng Yue¹, Lai Ruihe¹, Ding Chongyang²

¹Department of Nuclear Medicine, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; ²Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Ding Chongyang, Email: chongyangding@163.com

【Abstract】Objective To explore the value of ^{18}F -FDG PET/CT in detecting Richter syndrome (RS) in chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients. **Methods** From August 2010 to November 2019, 101 histologically confirmed CLL patients (62 males, 39 females; age (58.0±12.7) years) who underwent PET/CT in Nanjing Drum Tower Hospital and the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University were retrospectively included. ROI was drawn and PET/CT images were semi-quantitatively examined by estimating SUV_{max} . Mann-Whitney U test was used to compare the SUV_{max} of RS and non-RS patients. ROC curve analysis was utilized to analyze the optimal cut-off value of SUV_{max} in detecting RS. **Results** RS was histologically confirmed in 27 CLL patients. The SUV_{max} of RS patients was 13.7 (11.0, 20.1), which was significantly higher than that of non-RS patients (4.1 (3.1, 5.8); $z = -6.48$, $P < 0.001$). ROC curve analysis identified the optimal cut-off value of SUV_{max} was 10.0 and the AUC was 0.923, with accuracy of 94.1% (95/101), sensitivity of 85.2% (23/27), specificity of 97.3% (72/74), positive predictive value of 92.0% (23/25) and negative predictive value of 94.7% (72/76). **Conclusion** As the semi-quantitative index measured by ^{18}F -FDG PET/CT, SUV_{max} can help to diagnose RS and provide important information for clinical use.

【Key words】 Leukemia, lymphocytic, chronic, B-cell; Syndrome; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Fluorodeoxyglucose F18

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210226-00045

慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 是 1 类惰性低度恶性 B 细胞淋巴瘤^[1], 然而少部分患者最终会发生 Richter 综合征 (Richter syndrome, RS), 即向高度恶性淋巴瘤 (多为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤, 少数为霍奇金淋巴瘤) 转化, 生存预后非常差 (中位生存期约 2.5~10 个月)^[2]。因此, 早期

准确诊断 RS 对临床及时调整治疗方案至关重要。

有研究证实, CLL 病灶通常轻至中度摄取 FDG, 但发生恶性淋巴瘤转化后摄取程度会显著增加^[3]。 ^{18}F -FDG PET/CT 用于提示 CLL 可疑出现向侵袭性淋巴瘤转化并指导活组织检查 (简称活检) 已经被我国相关指南推荐采用^[4], 但国内仍缺乏大

样本研究。本研究通过对¹⁸F-FDG PET/CT 影像特征指标及病理类型进行对照分析,旨在探索¹⁸F-FDG PET/CT 在 CLL 患者 RS 诊断中的潜在价值。

资料与方法

1.研究对象。回顾性分析南京鼓楼医院和南京医科大学第一附属医院 2010 年 8 月至 2019 年 11 月经病理证实的 101 例 CLL 患者的¹⁸F-FDG PET/CT 影像资料。其中,男 62 例、女 39 例,年龄(58.0±12.7)岁。纳入标准:CLL 的诊断标准参照《中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南(2018 年版)》^[5]。排除标准:(1)有其他肿瘤病史;(2)血糖水平大于 8.3 mmol/L 且药物无法控制。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 显像前禁食 6 h 以上。根据患者体质量经前臂浅静脉注射¹⁸F-FDG (由南京江原安迪科正电子研究发展有限公司提供) 3.7~5.2 MBq/kg,注射后嘱患者静卧休息 50~60 min,然后患者于仰卧位平静呼吸下接受 PET/CT 图像采集。显像设备为荷兰 Philips GXL-16 PET/CT 仪和德国 Siemens Biograph 16HR PET/CT 仪,全身扫描范围由颅顶至大腿中部。CT 扫描条件:管电压 120 kV、管电流 100 mA,采用软组织算法重建,层厚 2 mm;PET 扫描采集 7~10 个床位,每个床位 1.5 min。采集结束后,实施响应线图像重建,以此获得 CT、PET 的横断面、矢状面、冠状面图像;PET 图像采用 CT 数据进行衰减校正,合成 PET/CT 融合图像。

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,若意见不一致经协商达成统一。患者穿刺时间与 PET/CT 显像时间相差不超过 1 周。通过翻阅临床资料确定穿刺部位病灶,并手动勾画患者病灶 ROI,记录 SUV_{max}。若患者未行穿刺活检,则挑选 SUV_{max} 最大病灶,并记录数值。

4.穿刺活检选择标准及 RS 判断标准。满足以下条件之一则行穿刺病理活检:(1)病灶 SUV_{max} ≥ 10^[6];(2) CT 或 PET/CT 等影像学检查示淋巴结迅速增大且最大径 ≥ 5 cm,伴/不伴 SUV_{max} 持续增高或新发结外累及(中枢神经系统、睾丸和肺等),且出现典型 RS 临床表现(即出现 B 症状、骨髓造血功能衰竭、高钙血症、乳酸脱氢酶水平显著升高)^[7-8]。RS 诊断均须由病理确认,即增殖中心扩张或融合(> 20 倍高倍视野的宽度)且细胞增殖核抗原 Ki-67 > 40%或每个增殖中心 > 2.4 个有丝分裂象^[5]。满足以下条件之一则判断为 RS 阴性:(1)穿刺病理结果为阴性;(2)通过长期规律随访复查,CT 或 PET/CT 等影像学检查未发现病灶明显增大及 SUV_{max} 持续增高或未见新发结外累及,且未出现上述 RS 典型临床症状。

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以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布定量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。利用 Mann-Whitney *U* 检验比较 RS 患者与非 RS 患者间 SUV_{max} 的差异。利用 ROC 曲线分析计算 SUV_{max} 预测 RS 的最佳阈值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.一般资料。101 例 CLL 患者中,既往接受过治疗者 23 例,余 78 例均为初诊。12 例存在结外累及,包括骨髓(1 例)、肠道(2 例)、肝(4 例)、胃(2 例)、乳腺(1 例)、肺(1 例)及睾丸(1 例)。经病理确诊为 RS 的患者 27 例,均为 PET/CT 确定最佳穿刺部位。8 例 PET/CT 显像次数 ≥ 2 次,余均为 1 次。患者典型 PET/CT 显像图及病理检查图见图 1, 2。

2. PET/CT 对 RS 的诊断价值。98 例患者 PET/CT 显像阳性,3 例阴性,所有病灶 SUV_{max} 为 5.0 (3.3, 10.1)。RS 患者 SUV_{max} 为 13.7 (11.0, 20.1),明显高于非 RS 患者 [4.1 (3.1, 5.8); $z = -6.48$, $P <$

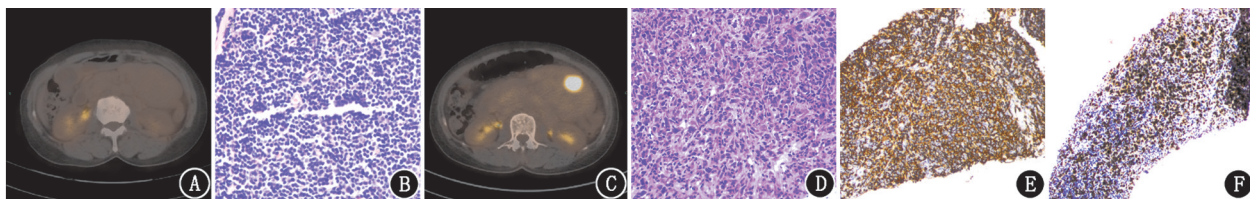


图 1 慢性淋巴细胞白血病(CLL)患者(女,59 岁)¹⁸F-FDG PET/CT 显像图及病理检查图。该患者确诊 CLL 3 年,复查 CT 发现腹腔内肿块增大 1 个月。A. 3 年前行 PET/CT 显像示腹腔内多发肿大淋巴结及肿块,肿块大小约 14.0 cm×6.2 cm, SUV_{max} 为 1.8; B. 3 年前穿刺病理(HE ×200)示大量小圆细胞,免疫组织化学染色提示 CLL; C. 复查 PET/CT 发现腹腔内肿块增大,大小约 16.3 cm×8.4 cm,内可见摄取局限增高区域, SUV_{max} 为 31.5; D. 穿刺病理(HE ×200)示组织内多发增大肿瘤细胞及细胞核; E. 免疫组织化学染色(Envision 法 ×100)示 CD20 阳性; F. 免疫组织化学染色(Envision 法 ×100)示细胞增殖核抗原 Ki-67 高表达(约 80%),提示弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

0.001]。ROC 曲线分析(图 3)结果显示,SUV_{max} 预测 RS 最佳阈值为 10.0,诊断准确性为 94.1%(95/101)、灵敏度为 85.2%(23/27)、特异性为 97.3%(72/74)、阳性预测值为 92.0%(23/25)、阴性预测值为 94.7%(72/76),AUC 为 0.923。

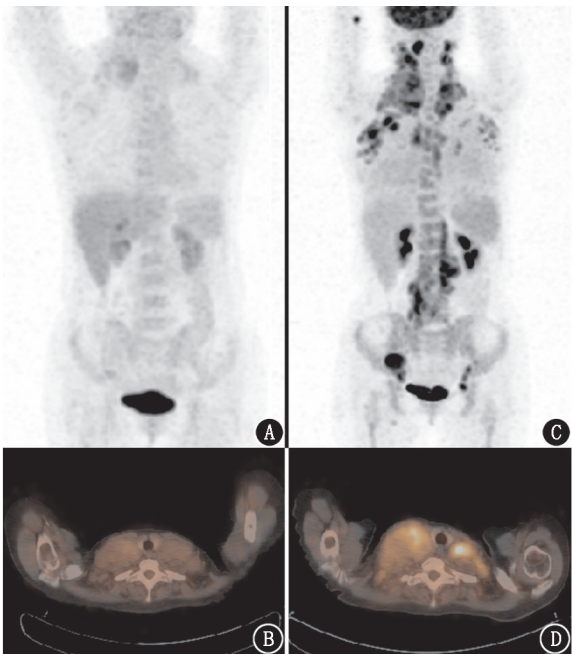


图 2 慢性淋巴细胞白血病(CLL)患者(女,50 岁)¹⁸F-FDG PET/CT 显像图。该患者确诊 CLL 5 年,发现 Richter 综合征(RS)2 年。A. 5 年前 PET/CT 显像示双侧颈部多发肿大淋巴结,葡萄糖代谢轻度增高;B. 双侧颈部肿大淋巴结,大者约 5.0 cm×3.4 cm,SUV_{max} 为 2.8;C. 2 年前再次行 PET/CT 显像示双侧颈部、双侧腋窝、纵隔内、腹膜后及盆腔内多发肿大淋巴结,葡萄糖代谢增高;D. 双侧颈部多发肿大淋巴结,较前增多增大,大者约 7.0 cm×4.6 cm,SUV_{max} 为 12.4

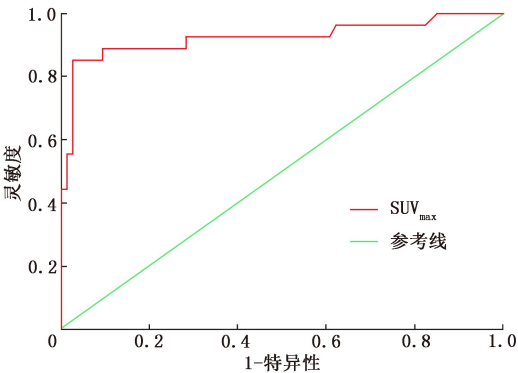


图 3 SUV_{max} 鉴别诊断 101 例 CLL 患者发生 RS 的 ROC 曲线

讨 论

RS 在 CLL 患者中的发生率为 3%~11%,临床常见症状包括病情急剧恶化伴发热、淋巴结快速增大以及血中乳酸脱氢酶显著升高^[7]。RS 组织病

理学特征通常表现为增大的不规则或圆形肿瘤细胞,伴泡状细胞核、增大核仁以及中等量细胞质^[9]。穿刺活检是 RS 诊断的“金标准”,因此,筛选最佳的穿刺部位尤其重要。¹⁸F-FDG PET/CT 影像辅助 CT 引导下经皮穿刺活检被证实有助于提高穿刺活检的成功率与准确性^[10]。

Falchi 等^[11]纳入了 332 例 CLL 患者,研究发现病变发展的不同阶段组织学特征变化程度与 PET 的代谢指标存在明显相关性,SUV_{max} 阈值为 10 可以很好地预测 RS 的发生。该结果与 Michallet 等^[6]的研究一致,该研究纳入了 240 例行 PET/CT 显像的 CLL 患者进行分析,发现 SUV_{max} 阈值为 10 不仅可以用于预测 RS 和选择穿刺部位,还能够有效筛选出病情可能发生迅速进展的高危患者。本研究中,RS 患者糖代谢活跃程度明显高于非 RS 患者,SUV_{max} 阈值为 10.0 预测 RS 发生的准确性可达 94.1%(95/101),具有非常高的诊断效能。

然而,各研究对 SUV_{max} 阈值大小的结论并不一致。Albano 等^[12]的研究发现 SUV_{max} 为 9 是预测 RS 的最佳阈值,特异性(90%)和阴性预测值(90%)均较高,但灵敏度(67%)、阳性预测值(67%)偏弱,这可能与不同研究自身的差异性有关。另外,随着淋巴瘤免疫治疗的兴起,针对 CLL 的 B 细胞受体抑制剂[如布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制剂]在改善 CLL 预后方面的价值已越来越被学界证实^[13-14]。Mato 等^[15]的研究表明,经 BTK 抑制剂治疗的 CLL 患者,以 SUV_{max} 阈值为 10 进行 RS 预测,特异性(50%)和灵敏度(71%)均较差。Wang 等^[16]纳入了 92 例经 BTK 抑制剂治疗的 CLL 患者,发现 SUV_{max} 阈值为 5 可以更好地预测 RS。这可能与 BTK 抑制剂能够影响 CLL 细胞对葡萄糖利用的生物学行为有关^[17]。尽管各研究得出的 SUV_{max} 阈值有差异,但上述研究均表明 PET/CT 在 CLL 患者 RS 诊断中具有明显优势。

本研究存在一些局限性。首先,并非每例患者都进行了穿刺活检来排除 RS 阳性,多数患者采取长期规律随访观察策略,病灶未发现变化且 SUV_{max} 较低,且临床相关症状不明显者亦认为 RS 阴性。其次,纳入患者来源于 2 家医院,所用 PET/CT 显像设备存在一定的差异。最后,患者的治疗方案有所不同,包括初诊及治疗后复查,不同的治疗方案可能会使肿瘤产生不同的生物学行为。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突
作者贡献声明 蒋冲:研究实施、论文撰写;滕月、来瑞鹤:统计分析;

丁重阳:研究指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia; 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94 (11): 1266-1287. DOI:10.1002/ajh.25595.
- [2] Parikh SA, Kay NE, Shanafelt TD. How we treat Richter syndrome [J]. *Blood*, 2014, 123 (11): 1647-1657. DOI:10.1182/blood-2013-11-516229.
- [3] Rhodes JM, Mato AR. PET/computed tomography in chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation [J]. *PET Clin*, 2019, 14(3): 405-410. DOI:10.1016/j.epet.2019.03.007.
- [4] 中华医学会核医学分会.淋巴瘤 ^{18}F -FDG PET/CT 及 PET/MR 显像临床应用指南(2021 版)[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41 (3): 161-169. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210129-00018.
Chinese Society of Nuclear Medicine. Clinical practice guideline of ^{18}F -FDG PET/CT and PET/MR in lymphoma (2021 edition)[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(3): 161-169. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210129-00018.
- [5] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中国慢性淋巴细胞白血病工作组.中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南(2018 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(5): 353-358. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.05.001.
Hematology Committee of Chinese Medical Association, Hematological Oncology Committee of China Anti-Cancer Association, Chinese Working Group for Chronic Lymphocytic Leukemia. The guidelines for diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in China (2018 edition)[J]. *Chin J Hematol*, 2018, 39 (5): 353-358. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.05.001.
- [6] Michallet AS, Sesques P, Rabe KG, et al. An ^{18}F -FDG-PET maximum standardized uptake value >10 represents a novel valid marker for discerning Richter's syndrome[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(6): 1474-1477. DOI:10.3109/10428194.2015.1099643.
- [7] Rossi D, Gaidano G. Richter syndrome[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 792: 173-191. DOI:10.1007/978-1-4614-8051-8_8.
- [8] Papajík T, Mysliveček M, Urbanová R, et al. 2- ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography examination in patients with chronic lymphocytic leukemia may reveal Richter transformation[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(2): 314-319. DOI:10.3109/10428194.2013.802313.
- [9] Rossi D, Spina V, Gaidano G. Biology and treatment of Richter syndrome[J]. *Blood*, 2018, 131 (25): 2761-2772. DOI:10.1182/blood-2018-01-791376.
- [10] 孙龙,官泳松,方亚,等. ^{18}F -FDG PET/CT 影像辅助 CT 引导下经皮穿刺活组织检查术的临床应用[J]. *中华核医学杂志*, 2008, 28 (6): 389-392. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2008.06.009.
Sun L, Guan YS, Fang Y, et al. The combination of ^{18}F -FDG PET/CT imaging and its guided tissue core biopsy in differentiating malignant from benign lesions[J]. *Chin J Nucl Med*, 2008, 28 (6): 389-392. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2008.06.009.
- [11] Falchi L, Keating MJ, Marom EM, et al. Correlation between FDG/PET, histology, characteristics, and survival in 332 patients with chronic lymphoid leukemia[J]. *Blood*, 2014, 123 (18): 2783-2790. DOI:10.1182/blood-2013-11-536169.
- [12] Albano D, Camoni L, Rodella C, et al. 2- ^{18}F -FDG PET/CT role in detecting Richter transformation of chronic lymphocytic leukemia and predicting overall survival[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021, 21 (3): e277-e283. DOI:10.1016/j.clml.2020.12.003.
- [13] Jain P, Keating M, Wierda W, et al. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib [J]. *Blood*, 2015, 125 (13): 2062-2067. DOI:10.1182/blood-2014-09-603670.
- [14] Jain P, Thompson PA, Keating M, et al. Long-term outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia who discontinue ibrutinib[J]. *Cancer*, 2017, 123 (12): 2268-2273. DOI:10.1002/cncr.30596.
- [15] Mato AR, Wierda WG, Davids MS, et al. Utility of positron emission tomography-computed tomography in patients with chronic lymphocytic leukemia following B-cell receptor pathway inhibitor therapy[J]. *Haematologica*, 2019, 104 (11): 2258-2264. DOI:10.3324/haematol.2018.207068.
- [16] Wang Y, Rabe KG, Bold MS, et al. The role of ^{18}F -FDG-PET in detecting Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia in patients receiving therapy with a B-cell receptor inhibitor[J]. *Haematologica*, 2020, 105 (11): 2675-2678. DOI:10.3324/haematol.2019.240564.
- [17] Galicia-Vázquez G, Aloyz R. Metabolic rewiring beyond Warburg in chronic lymphocytic leukemia; how much do we actually know? [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 134: 65-70. DOI:10.1016/j.critrevonc.2018.12.003.

(收稿日期:2021-02-26)