

# $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 早期诊断淋巴瘤治疗相关心脏毒性的应用

卫毛毛<sup>1</sup> 刘卫平<sup>2</sup> 袁婷婷<sup>1</sup> 宋金龄<sup>1</sup> 宋玉琴<sup>2</sup> 朱军<sup>2</sup> 杨志<sup>1</sup> 王雪鹃<sup>1</sup>

<sup>1</sup>北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所核医学科、国家药监局放射性药物研究与评价重点实验室、恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 100142; <sup>2</sup>北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所淋巴瘤科、恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 100142

通信作者:王雪鹃, Email: xuejuan\_wang@hotmail.com

**【摘要】** 目的 探索 $^{18}\text{F}$ -脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT 显像早期诊断淋巴瘤治疗相关心脏毒性(TACT)的价值及分析不同评估标准的诊断效能。方法 回顾性分析 2009 年 11 月至 2018 年 10 月在北京大学肿瘤医院行 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像的淋巴瘤患者,患者接受淋巴瘤标准化疗方案治疗。通过视觉法及半定量法[最大标准摄取值( $\text{SUV}_{\text{max}}$ )]分析治疗前后心肌摄取 $^{18}\text{F}$ -FDG 情况,计算治疗后与治疗前  $\text{SUV}_{\text{max-心}}$  差值( $\Delta\text{SUV}_{\text{max-心}}$ )、 $\% \Delta\text{SUV}_{\text{max-心}}$ ,以及治疗后  $\text{SUV}_{\text{max-心}}/\text{SUV}_{\text{max-纵隔}}$  比值、 $\text{SUV}_{\text{max-心}}/\text{SUV}_{\text{max-肝}}$  比值及  $\text{SUV}_{\text{max-心}}/\text{SUV}_{\text{max-本底(左侧臀肌)}}$  比值。以心电图(ECG)出现异常(早期 TACT)为终点,利用受试者工作特征(ROC)曲线计算影像不同评估标准的最佳阈值,分析诊断效能。采用两独立样本  $t$  检验及 $\chi^2$  检验分析数据。结果 274 例入组淋巴瘤患者的男女比为 1.85:1,中位年龄 36 岁;非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者占 78.1%(214/274)。治疗后,55.1%(151/274)的患者心肌为高摄取(高于肝摄取),20.4%(56/274)为中度摄取(介于心血池摄取与肝摄取之间),24.5%(67/274)为等摄取(低于心血池摄取)。ECG(+)组( $n=71$ )与 ECG(-)组( $n=203$ )心肌摄取差异具有统计学意义[ $\text{SUV}_{\text{max}}$  分别为  $7.77 \pm 4.06$  和  $5.91 \pm 3.04$  ( $t=4.045, P<0.01$ ) ]。ROC 曲线示,治疗后  $\text{SUV}_{\text{max-心}}$ 、 $\Delta\text{SUV}_{\text{max-心}}$ 、 $\% \Delta\text{SUV}_{\text{max-心}}$  及治疗后  $\text{SUV}_{\text{max-心}}/\text{SUV}_{\text{max-纵隔}}$  比值、 $\text{SUV}_{\text{max-心}}/\text{SUV}_{\text{max-肝}}$  比值及  $\text{SUV}_{\text{max-心}}/\text{SUV}_{\text{max-本底}}$  比值诊断早期 TACT 的最佳阈值为 9.4、4.8、1.4、5.0、2.3 及 7.0,曲线下面积(AUC)分别为 0.653、0.637、0.612、0.655、0.649 和 0.650。其中治疗后  $\text{SUV}_{\text{max-心}}/\text{SUV}_{\text{max-本底}}$  比值预测早期 TACT 的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确性分别为 40.85%(29/71)、82.76%(168/203)、45.31%(29/64)、80.00%(168/210)及 71.90%(197/274)。结论  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像能早期诊断淋巴瘤 TACT,若以治疗后  $\text{SUV}_{\text{max-心}}/\text{SUV}_{\text{max-本底}}$  比值 7.0 为阈值, $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 对早期 TACT 预测的特异性及阴性预测值均达到 80%。

**【关键词】** 心脏毒性;淋巴瘤;药物疗法;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

**基金项目:**国家自然科学基金(82071957);“首都临床特色应用研究”专项(Z171100001017101);首都卫生发展科研专项(首发 2018-2-1024);北京市属医院科研培育计划项目(PX2017028)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200722-00291

## Application of $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in early detection of therapy-associated cardiotoxicity in patients with lymphoma

Wei Maomao<sup>1</sup>, Liu Weiping<sup>2</sup>, Yuan Tingting<sup>1</sup>, Song Jinling<sup>1</sup>, Song Yuqin<sup>2</sup>, Zhu Jun<sup>2</sup>, Yang Zhi<sup>1</sup>, Wang Xuejuan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Key Laboratory for Research and Evaluation of Radiopharmaceuticals (National Medical Products Administration), Department of Nuclear Medicine, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China; <sup>2</sup>Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Department of Lymphoma, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Corresponding author: Wang Xuejuan, Email: xuejuan\_wang@hotmail.com

**【Abstract】** **Objective** To explore the role of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT in early detection of therapy-associated cardiotoxicity (TACT) in lymphoma patients and to analyze the diagnostic efficacy of different evaluation criteria. **Methods** Consecutive patients between November 2009 to October

2018 in Peking University Cancer Hospital were retrospectively enrolled. All patients underwent standard chemotherapy. Myocardial uptake of  $^{18}\text{F}$ -FDG pre- and post-treatment were analyzed by visual interpretation and semi-quantitative (maximum standardized uptake value,  $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) methods. The value of pre-treatment  $\text{SUV}_{\text{max-heart}} - \text{post-treatment SUV}_{\text{max-heart}}$  ( $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ ),  $\% \Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ , and post-treatment  $\text{SUV}_{\text{max-heart}}/\text{SUV}_{\text{max-mediastinum}}$ ,  $\text{SUV}_{\text{max-heart}}/\text{SUV}_{\text{max-liver}}$  and  $\text{SUV}_{\text{max-heart}}/\text{SUV}_{\text{max-background}}$  (left gluteal muscle) ratios were calculated. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to determine optimal cut-off values of those PET/CT imaging criteria for evaluating early TACT of lymphoma, taking electrocardiogram (ECG) positive as the end point. Independent-sample  $t$  test and  $\chi^2$  test were performed. **Results** A total of 274 patients (median age was 36-year old), with the male-to-female ratio of 1.85:1, were included, and 78.1% (214/274) of them had non-Hodgkin's lymphoma (NHL). After treatment, 55.1% (151/274) of the patients had high myocardial uptake of  $^{18}\text{F}$ -FDG (compared with liver uptake), 20.4% (56/274) of them had moderate myocardial uptake (between liver uptake and blood-pool uptake), and 24.5% (67/274) were with equal uptake (less than blood-pool uptake). There were significant differences in myocardial uptake between ECG-positive group ( $n=71$ ) and ECG-negative group ( $n=203$ ) ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ :  $7.77 \pm 4.06$  vs  $5.91 \pm 3.04$ ;  $t=4.045$ ,  $P < 0.01$ ). ROC curves showed that optimal thresholds of post-treatment  $\text{SUV}_{\text{max-heart}}$ ,  $\Delta\text{SUV}_{\text{max-heart}}$ ,  $\% \Delta\text{SUV}_{\text{max-heart}}$ , and post-treatment  $\text{SUV}_{\text{max-heart}}/\text{SUV}_{\text{max-mediastinum}}$ ,  $\text{SUV}_{\text{max-heart}}/\text{SUV}_{\text{max-liver}}$  and  $\text{SUV}_{\text{max-heart}}/\text{SUV}_{\text{max-background}}$  ratios were 9.4, 4.8, 1.4, 5.0, 2.3, 7.0 respectively. The corresponding areas under the curves (AUC) were 0.653, 0.637, 0.612, 0.655, 0.649 and 0.650, respectively. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy of post-treatment  $\text{SUV}_{\text{max-heart}}/\text{SUV}_{\text{max-background}}$  ratio were 40.85% (29/71), 82.76% (168/203), 45.31% (29/64), 80.00% (168/210) and 71.90% (197/274). **Conclusion**  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT can early detect TACT in patients with lymphoma, and if using 7.0 as the threshold of post-treatment  $\text{SUV}_{\text{max-heart}}/\text{SUV}_{\text{max-background}}$  ratio, the specificity and negative predictive value of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT for early prediction of TACT are up to 80%.

**【Key words】** Cardiotoxicity; Lymphoma; Drug therapy; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Deoxyglucose

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82071957); Special Project for "Capital Clinical Characteristic Application" (Z171100001017101); Special Scientific Research Project for Capital Health Improvement (2018-2-1024); Scientific Research and Cultivation Program of Beijing Municipal Hospitals (PX2017028)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200722-00291

淋巴瘤标准化疗导致的治疗相关心脏毒性 (therapy-associated cardiotoxicity, TACT) 已经成为影响患者生存与预后的一个重要因素。尽早发现心功能损害并及时干预,对改善淋巴瘤患者预后至关重要<sup>[1-2]</sup>。临床常用心肌酶学、心电图 (electrocardiogram, ECG)、超声心动图、心脏磁共振成像、心肌灌注显像等手段进行 TACT 诊断和监测<sup>[3]</sup>。上述影像学方法虽然能准确评估左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF),但此时心肌损伤已进入失代偿期,不能进行早期临床干预。因此,新的无创性诊断和监测 TACT 的方法成为近年研究热点<sup>[4-5]</sup>。

多项研究显示,肿瘤患者经含蒽环类药物治疗后,心肌摄取  $^{18}\text{F}$ -脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) 增高,表明  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像具有评估 TACT 的潜力<sup>[6-8]</sup>。相关指南指出肿瘤患者在蒽环类药物早期可出现心脏毒性,ECG 上表现为心律失常、传导阻滞或(及) ST-T 段改变<sup>[9]</sup>。本研究拟探索淋巴瘤患者化疗前后心肌代谢常数与早期 TACT 的关系,为 TACT 早期诊断提供有效手段。

## 资料和方法

1.研究对象。回顾性分析 2009 年 11 月至 2018 年

10 月在本科行  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 检查、有完整临床资料的淋巴瘤患者。患者入组标准:(1)既往无任何心脏疾患病史;(2)治疗前超声心动图、ECG 及实验室检查(肌酸激酶,肌红蛋白,肌钙蛋白,脑钠肽)均正常;(3)按淋巴瘤标准化疗方案进行治疗;(4)治疗前后均行  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 检查;(5)治疗后 LVEF(绝对值不低于 50%或 LVEF 较治疗前下降不超过 10%)及实验室指标(肌酸激酶)均正常<sup>[10]</sup>。排除标准:(1)同时接受放、化疗者;(2)既往胸部放疗者;(3)严重肝肾功能障碍者。本研究流程符合北京大学肿瘤医院伦理学要求(伦理批件号:2017KT23、2017KT22、2018KT06)及《赫尔辛基宣言》。

2.治疗方案。对霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)采用 ABVD[阿霉素 25 mg/m<sup>2</sup>(按体表面积,下同)、博来霉素 10 mg/m<sup>2</sup>、长春新碱 1.5 mg/m<sup>2</sup>、氮烯咪胺 375 mg/m<sup>2</sup>,均在疗程第 1、15 天给药;共治疗 4~6 个疗程]或 BEACOPP(环磷酰胺 650 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天;表柔比星 25 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天;依托泊苷 100 mg/m<sup>2</sup>,第 1~3 天;甲基苄肼 100 mg/m<sup>2</sup>,第 1~7 天;泼尼松 40 mg/m<sup>2</sup>,第 1~7 天;长春新碱 1.4 mg/m<sup>2</sup>,第 8 天;博来霉素 10 mg/m<sup>2</sup>,第 8 天;21 d 为 1 个化疗周期)

方案,共治疗 4~8 周期<sup>[11]</sup>。

对非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)采用 CHOP(环磷酰胺 750 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天;表阿霉素 50 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天;长春新碱 1.4 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天;泼尼松 100 mg/m<sup>2</sup>,第 1~5 天,21 d 为 1 个疗程,共治疗 6~8 个疗程)或 R-CHOP(利妥昔单抗克隆抗体 375 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天;余同 CHOP)方案治疗<sup>[11]</sup>。

3. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 图像采集。检查前患者禁食 6~8 h,测患者血糖(≤10 mmol/L)。患者静息坐卧 15 min 后接受<sup>18</sup>F-FDG 注射(按体质量 3.7 MBq/kg;药物为本院核医学科制备,放化纯>95%),然后避光静卧 60 min,排尿后行常规 PET/CT(荷兰 Philips GEMINI TF 型)扫描。扫描范围为颅顶至股骨上段(必要时加做四肢扫描)。躯干采集 1 min/床位,共 6~9 床位;头单独行三维采集,8~10 min/床位,采集 1 床位。同机低剂量 CT 参数为:120 kV、100 mAs、3 mm(扫描厚度)。应用 CT 数据进行衰减校正,以迭代法重建图像,获得全身 PET 图像、CT 图像及 PET/CT 融合图像。

4. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 图像分析。由 2 位主治医师以上职称的核医学科医师背对背阅片。首先,用视觉法观察淋巴瘤患者治疗后心脏<sup>18</sup>F-FDG 摄取情况;根据摄取部位分为左心室摄取及双心室摄取;根据摄取程度分为等摄取(心肌摄取低于心血池摄取)、中度摄取(心肌摄取介于心血池摄取与肝摄取之间)及高摄取(心肌摄取高于肝摄取)<sup>[8]</sup>;根据摄取模式分为弥漫性及节段性摄取(图 1)。随后,利用感兴趣区(region of interest, ROI)技术测量心肌最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV<sub>max</sub>);纵隔、肝及肌肉本底放射性摄取分别在主动脉弓层面、肝最大层面及左侧臀肌层面测量。最后,计算治疗前后心脏摄取变化值( $\Delta\text{SUV}_{\text{max-心}} = \text{治疗后 SUV}_{\text{max-心}} - \text{治疗前 SUV}_{\text{max-心}}$ )、心脏摄取变化率( $\% \Delta\text{SUV}_{\text{max-心}} = \Delta\text{SUV}_{\text{max-心}} / \text{治疗前 SUV}_{\text{max-心}} \times 100\%$ ),以及治疗后  $\text{SUV}_{\text{max-心}} / \text{SUV}_{\text{max-纵隔}}$ 、 $\text{SUV}_{\text{max-心}} /$

$\text{SUV}_{\text{max-肝}}$ 、 $\text{SUV}_{\text{max-心}} / \text{SUV}_{\text{max-本底}}$  比值。

5. 统计学处理。采用 SPSS 24.0 软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。2 组间资料比较采用两独立样本 *t* 检验或  $\chi^2$  检验。以治疗后 ECG 异常为终点(早期 TACT 出现),利用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线确定治疗后  $\text{SUV}_{\text{max-心}}$ 、 $\Delta\text{SUV}_{\text{max-心}}$ 、 $\% \Delta\text{SUV}_{\text{max-心}}$ 、治疗后  $\text{SUV}_{\text{max-心}} / \text{SUV}_{\text{max-纵隔}}$ 、 $\text{SUV}_{\text{max-心}} / \text{SUV}_{\text{max-肝}}$ 、 $\text{SUV}_{\text{max-心}} / \text{SUV}_{\text{max-本底}}$  比值的最佳阈值,分析曲线下面积(area under the curve, AUC)及灵敏度、特异性等诊断效能指标。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 纳入对象临床特征。共纳入 274 例淋巴瘤患者,其中男 178 例(65.0%),女 96 例(35.0%),男女比为 1.85:1;年龄( $37.17 \pm 13.43$ )岁(中位年龄 36 岁,范围:12~66 岁),大于 60 岁患者 15 例(5.5%);体质指数(body mass index, BMI)为( $24.19 \pm 4.04$ ) kg/m<sup>2</sup>;糖尿病患者 9 例(3.3%);吸烟患者 41 例(15.0%);大量饮酒(>80 g 乙醇/d)<sup>[12]</sup>患者 31 例(11.3%);NHL 214 例(78.1%),HL 60 例(21.9%)。

中位随访时间 24(范围:6~42)个月。标准化治疗后,71 例(25.9%)淋巴瘤患者出现 ECG 检查异常[ECG(+)]:心律失常者 57 例(80.3%),其中窦性心动过速者 23 例、窦性心动过缓者 21 例、窦性心律不齐者 13 例;右束支传导阻滞者 2 例(2.8%);ST-T 段异常 12 例(16.9%),其中 ST-T 段异常抬高 3 例、ST-T 段降低 1 例、T 波改变 8 例。表 1 显示,ECG(+ )组和 ECG(-)组 BMI 及病理类型差异具有统计学意义( $t = 2.118$ ,  $\chi^2 = 6.174$ ,均  $P < 0.05$ )。

2. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 图像分析。视觉法评估<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 图像的结果示,经标准化治疗后,274 例淋巴瘤患者中 151 例(55.1%)心肌出现高摄取,56 例(20.4%)出现中度摄取,67 例(24.5%)为等摄取;48 例(17.5%)患者心肌弥漫性高摄取(图 1),103 例(37.6%)

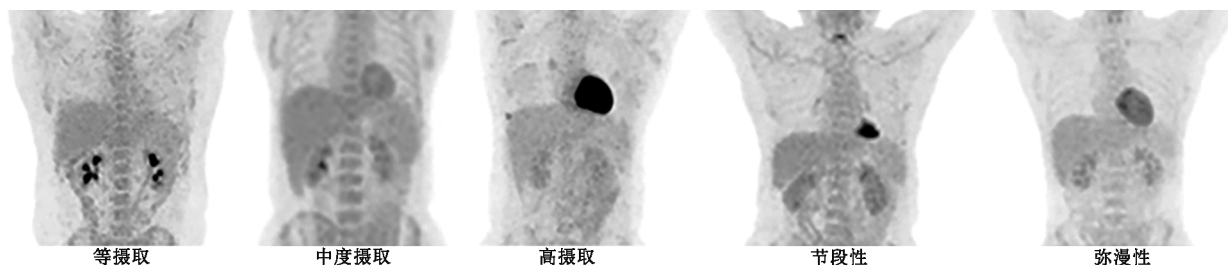


图 1 <sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT 图像视觉分析心脏摄取分类图。左室壁等摄取指心肌摄取低于心血池摄取,中度摄取指心肌摄取介于心血池摄取与肝摄取之间,高摄取指心肌摄取高于肝摄取

表 1 2 组淋巴瘤患者的临床特征比较

组别	例数	年龄 (岁; $\bar{x}\pm s$ )	BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ; $\bar{x}\pm s$ )	性别[例(%)]		糖尿病[例(%)]		吸烟[例(%)]		大量饮酒[例(%)]		病理类型[例(%)]	
				男	女	是	否	是	否	是	否	NHL	HL
ECG(+)	71	34.75 $\pm$ 14.06	23.32 $\pm$ 3.75	44(62.0)	27(38.0)	4(5.6)	67(94.4)	9(12.7)	62(87.3)	4(5.6)	67(94.4)	48(67.6)	23(32.4)
ECG(-)	203	38.02 $\pm$ 13.14	24.50 $\pm$ 4.11	134(66.0)	69(34.0)	5(2.5)	198(97.5)	32(15.8)	171(84.2)	27(13.3)	176(86.7)	166(81.8)	37(18.2)
检验值		1.770 <sup>a</sup>	2.118 <sup>a</sup>	0.377		1.665		0.394		2.365		6.174	
P 值		0.078	0.035	0.539		0.197		0.530		0.079		0.013	

注: BMI 为体质指数, ECG 为心电图, HL 为霍奇金淋巴瘤, NHL 为非霍奇金淋巴瘤; <sup>a</sup> 为  $t$  值, 余检验值为  $\chi^2$  值

为节段性高摄取。淋巴瘤患者心肌高摄取征象多早于异常 ECG 的出现(图 2)。随着治疗周期增加, 蒽环类药物累积剂量增加, 9 例(12.7%) 患者出现双侧心室摄取增高, 但右室心肌摄取 <sup>18</sup>F-FDG 程度低于左室。

视觉法评估示, ECG(+ ) 组和 ECG(- ) 组的治疗前心肌 <sup>18</sup>F-FDG 摄取程度及模式差异均无统计学意义( $\chi^2$  值: 2.127、1.815, 均  $P>0.05$ ); 治疗后心肌摄取程度差异有统计学意义( $\chi^2=6.375, P<0.05$ ), 摄取模式差异无统计学意义( $\chi^2=0.113, P>0.05$ ), 具体数据见表 2。ECG(+ ) 组的治疗前、治疗后心肌 <sup>18</sup>F-FDG 摄取程度及模式差异有统计学意义( $\chi^2$  值: 51.044、10.375, 均  $P<0.01$ )。

淋巴瘤患者治疗前左室  $\text{SUV}_{\text{max-心}}$  为  $3.22\pm 1.49$ , 治疗后上升为  $6.40\pm 3.42$ 。治疗后 ECG(+ ) 和 ECG(- ) 患者左室  $\text{SUV}_{\text{max-心}}$  分别为  $7.77\pm 4.06$  和  $5.91\pm 3.04$  ( $t=4.045, P<0.01$ ); 治疗后 ECG(+ ) 患者  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$  为  $4.40\pm 4.20$ , 高于 ECG(- ) 组的  $2.75\pm 2.64$  ( $t=3.116, P<0.01$ ); 治疗后 ECG(+ ) 患者  $\text{SUV}_{\text{max-心}}/\text{SUV}_{\text{max-纵隔}}$  比值为  $4.57\pm 2.70$ ,  $\text{SUV}_{\text{max-心}}/\text{SUV}_{\text{max-肝}}$  比值为  $2.40\pm 1.32$ ,  $\text{SUV}_{\text{max-心}}/\text{SUV}_{\text{max-本底}}$  比值为  $6.24\pm 3.21$ , 与 ECG(- ) 患者的相应指标 ( $1.92\pm 1.12$ 、 $1.32\pm 0.71$ 、 $3.34\pm 1.87$ ) 差异均有统计学意义( $t$  值: 3.984、3.913、3.785, 均  $P<0.05$ )。

3. 不同评估标准诊断早期 TACT 的探索。ROC 曲线(图 3)分析示, 治疗后左室  $\text{SUV}_{\text{max-心}}$ 、 $\Delta\text{SUV}_{\text{max-心}}$ 、

$\% \Delta\text{SUV}_{\text{max-心}}$ , 以及治疗后  $\text{SUV}_{\text{max-心}}/\text{SUV}_{\text{max-纵隔}}$ 、 $\text{SUV}_{\text{max-心}}/\text{SUV}_{\text{max-肝}}$ 、 $\text{SUV}_{\text{max-心}}/\text{SUV}_{\text{max-本底}}$  比值诊断早期 TACT 的最佳阈值分别为 9.4、4.8、1.4、5.0、2.3 及 7.0; 相应 AUC 分别为 0.653(95% CI: 0.593~0.709;  $P<0.01$ )、0.637(95% CI: 0.577~0.694;  $P<0.01$ )、0.612(95% CI: 0.537~0.687;  $P<0.01$ )、0.655(95% CI: 0.596~0.711;  $P<0.01$ )、0.649(95% CI: 0.589~0.705;  $P<0.01$ )、0.650(95% CI: 0.590~0.706;  $P<0.01$ )。不同评估标准对淋巴瘤患者早期 TACT 的诊断效能见表 3。以治疗后  $\text{SUV}_{\text{max-心}}/\text{SUV}_{\text{max-本底}}$  比值(阈值为 7.0)为评估标准, <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 对早期 TACT 预测的特异性及阴性预测效能均达到 80%。

## 讨 论

恶性肿瘤和心血管疾病是威胁人类生命健康的两大重要疾病, 肿瘤患者治疗引发的心血管疾病更是临床的一大难题。本院一项研究显示, 4.3% 的淋巴瘤患者因心血管疾病而死亡; 在总生存期小于 5 年的患者中, 死于心血管疾病患者比例为 3.3%; 而在总生存期大于 5 年的患者中, 该比例为 12.8%<sup>[13]</sup>。心血管疾病是淋巴瘤患者主要的非肿瘤死因。

蒽环类药物(包括阿霉素、柔红霉素、阿柔比星等)是淋巴瘤的化疗基石, 由于其具有亲心肌特性, 易在心肌细胞停留, 引起心肌细胞能量代谢障碍, 诱导心肌凋亡损伤、血管内皮功能受损及心肌缺血, 最终影响心脏功能。蒽环类药物所致 TACT 可以分为

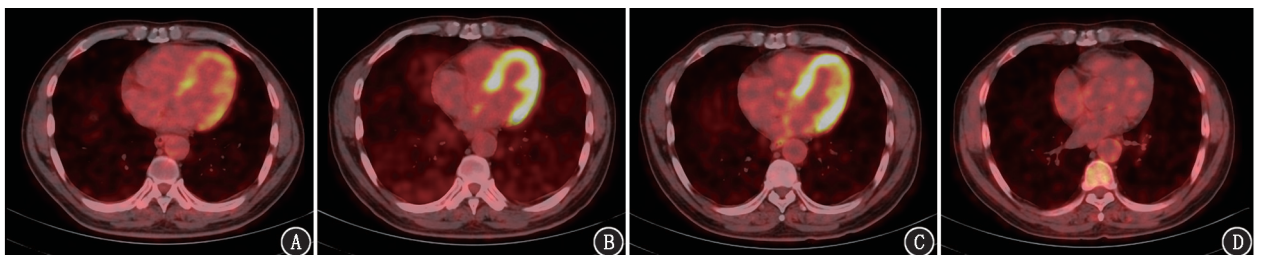


图 2 外周 T 细胞淋巴瘤患者(男, 52 岁) <sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT 显像图(左心室最大层面轴位 PET/CT 图)。患者化疗 4 周期后达完全代谢缓解, 因肺部感染未继续治疗。A. 化疗 2 周期后显像示左室壁放射性摄取轻度增高; B. 化疗 4 周期后显像示左室壁弥漫性放射性摄取增高, 患者出现不完全右束支传导阻滞, 实验室检查(心肌损伤+心肌酶学)指标及超声心动图均正常; C. 治疗后 6 个月, 第 1 次随访显像示左室壁弥漫性放射性摄取较化疗 4 周期略减低; D. 治疗后 15 个月, 第 2 次随访显像示左室壁未见异常放射性摄取增高

**表 2** 治疗前后 2 组淋巴瘤患者左心室<sup>18</sup>F-FDG 摄取程度和摄取模式构成(例)

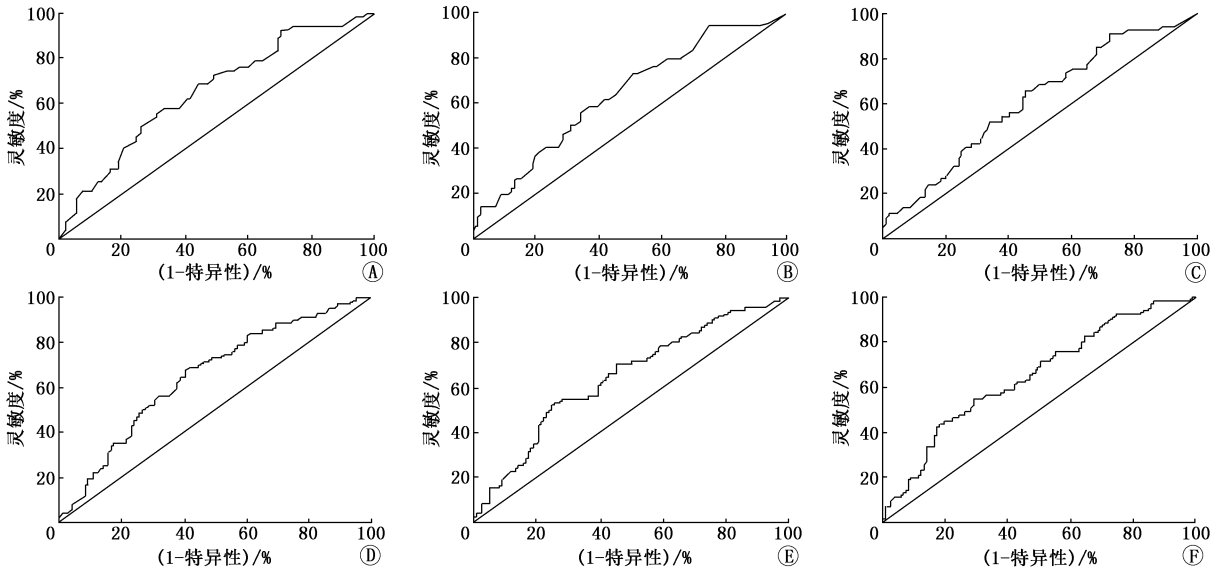
时间	组别	摄取程度			摄取模式	
		等摄取	中度摄取	高摄取	节段	弥漫
治疗前	ECG(+)	50	11	10	50	21
	ECG(-)	159	20	24	159	44
治疗后	ECG(+)	10	14	47	31	40
	ECG(-)	57	42	104	84	119

注:ECG 为心电图,FDG 为脱氧葡萄糖

急性、慢性和迟发性 3 种,其中急性 TACT 可在给药后数日至数周出现,一般为暂时性或可逆性,主要表现为室上性心律失常、短暂心功能异常、ST-T 段改变;慢性心脏毒性是在停用蒽环类药物化疗后 1 年内发生,呈进行性进展、不可逆性,多表现为心肌病、心功能不全充血性心力衰竭等;迟发性心脏损害是发生在化疗结束 1 年以后,主要表现为心力衰竭<sup>[9]</sup>。目前对于 TACT 的监测主要是心功能监测,但所观测到的多为 TACT 晚期表现。

心肌代谢所需能量来源主要是脂肪酸和葡萄糖。利用<sup>18</sup>F-FDG 显像可以检测淋巴瘤 TACT。研究显示,蒽环类化疗药物会使心肌的糖代谢增高<sup>[14]</sup>。Bauckneht 等<sup>[15]</sup>的小鼠实验示阿霉素增加左心室心肌葡萄糖代谢的能力与其剂量相关,剂量越大,代谢增加越大;Borde 等<sup>[16]</sup>的研究示,与治疗前显像相比,阿霉素治疗后 18 例患者中有 8 例心脏<sup>18</sup>F-FDG 摄取升高,摄取量与阿霉素剂量呈正相关;Gorla 等<sup>[17]</sup>也观察到阿霉素治疗后 HL 患者心肌摄取<sup>18</sup>F-FDG 增加;Kim 等<sup>[8]</sup>发现 121 例乳腺癌患者经阿霉素或赫赛汀治疗后,心室心肌代谢增高,且双侧心室代谢增高时,常出现超声心动图中 LVEF 的减低。

本研究回顾性分析了 274 例淋巴瘤患者化疗前、后的<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 图像。结果显示,经含蒽环类药物治疗后,56 例患者左心室出现中度摄取, $SUV_{max}$ 为  $4.94 \pm 1.24$ ;151 例患者左心室高摄取,



**图 3** PET/CT 不同评估标准诊断 274 例淋巴瘤患者早期治疗相关心脏毒性(TACT)的受试者工作特征(ROC)曲线(直线为参考线)。A. 治疗后心肌最大标准摄取值( $SUV_{max-心}$ );B.  $\Delta SUV_{max-心}$ :治疗后  $SUV_{max-心}$ -治疗前  $SUV_{max-心}$ ;C.  $\% \Delta SUV_{max-心}$ : $\Delta SUV_{max-心}$ /治疗前  $SUV_{max-心} \times 100\%$ ;D. 治疗后  $SUV_{max-心}/SUV_{max-纵隔}$  比值;E. 治疗后  $SUV_{max-心}/SUV_{max-肝}$  比值;F.  $SUV_{max-心}/SUV_{max-本底}$ (左侧臂肌) 比值

**表 3** <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像不同评估标准对 274 例淋巴瘤患者早期 TACT 的诊断效能

评估标准	阈值	灵敏度	特异性	PPV	NPV	准确性
治疗后 $SUV_{max-心}$	9.4	25.35% (18/71)	87.68% (178/203)	41.86% (18/43)	77.06% (178/231)	71.53% (196/274)
$\Delta SUV_{max-心}$	4.8	38.03% (27/71)	79.31% (161/203)	39.13% (27/69)	78.54% (161/205)	68.61% (188/274)
$\% \Delta SUV_{max-心}$	1.4	33.44% (28/71)	74.88% (152/203)	35.44% (28/79)	77.95% (152/195)	65.69% (180/274)
治疗后 $SUV_{max-心}/SUV_{max-纵隔}$	5.0	33.80% (24/71)	83.25% (169/203)	41.38% (24/58)	78.24% (169/203)	70.44% (193/274)
治疗后 $SUV_{max-心}/SUV_{max-肝}$	2.3	52.11% (37/71)	74.88% (152/203)	42.05% (37/88)	81.72% (152/186)	68.98% (189/274)
治疗后 $SUV_{max-心}/SUV_{max-本底}$	7.0	40.85% (29/71)	82.76% (168/203)	45.31% (29/64)	80.00% (168/210)	71.90% (197/274)

注:NPV 为阴性预测值,PPV 为阳性预测值, $SUV_{max}$  为最大标准摄取值,TACT 为治疗相关心脏毒性; $\Delta SUV_{max-心}$  = 治疗后  $SUV_{max-心}$  - 治疗前  $SUV_{max-心}$ , $\% \Delta SUV_{max-心}$  =  $\Delta SUV_{max-心}/$ 治疗前  $SUV_{max-心} \times 100\%$ ;括号中为例数比

SUV<sub>max</sub> 为 8.44±3.23。最初常为节段性、中度代谢,随着治疗周期增加,部分患者表现为左室弥漫性高代谢,有 9 例患者出现双侧心室高代谢,符合蒽环类药物对心脏损伤的剂量-效应线性关系。其次,笔者观察到心肌高代谢征象早于异常 ECG 的出现,后者以心律失常为代表;若停止化疗(图 2),左心室高代谢将会缓慢消失,ECG 也恢复正常,表明早期 TACT 可逆,此时进行干预性处理可阻止 TACT 发生进展。9 例双侧心室高摄取患者均未无 LVEF 异常,与 Kim 等<sup>[8]</sup>的报道不同,右心室高摄取与 LVEF 的相关性需进一步研究。部分患者心肌<sup>18</sup>F-FDG 摄取增高,但未出现 ECG 异常,这可能是由于本研究为回顾性研究,入选患者未严格进行血糖、禁食时间、禁食前加高脂餐的显像前准备,存在正常心肌<sup>18</sup>F-FDG 生理性摄取,干扰了观察者的判断,造成假阳性<sup>[18]</sup>,致灵敏度及阳性预测值偏低。在以后的前瞻性试验中,需严格执行显像前准备,以保证结果的准确性。

本研究将治疗后 SUV<sub>max-心</sub>、 $\Delta$ SUV<sub>max-心</sub>、 $\%$  $\Delta$ SUV<sub>max-心</sub>, 以及治疗后 SUV<sub>max-心</sub>/SUV<sub>max-纵膈</sub>、SUV<sub>max-心</sub>/SUV<sub>max-肝</sub>、SUV<sub>max-心</sub>/SUV<sub>max-本底</sub> 比值作为影像评估标准,以出现早期 TACT(即 ECG 异常)为判断终点进行 ROC 曲线分析。结果示治疗后 SUV<sub>max-心</sub>/SUV<sub>max-本底</sub> 比值若以 7.0 为阈值预测 ECG 异常,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 对早期 TACT 预测的特异性及阴性预测效能均达到 80%;但是,该方法预测早期 TACT 的灵敏度及阳性预测值仅约为 40%,有待进一步改善。同时,该标准能否作为化疗后早期心肌损伤预测指标进行临床预警,尚需动物实验及大样本前瞻性试验进行验证。

另外,由于对不同病理类型的淋巴瘤采用不同药物组合化疗,对 HL 常用 ABVD 方案化疗,对 NHL 常用 R-CHOP 或 CHOP 方案化疗,使得多种药物混杂共同作用心肌。而蒽环类药物中阿霉素和表阿霉素心脏毒性的产生和产生毒性的累积剂量在差异。本研究结果也显示 ECG(+)组和 ECG(-)组的 HL 和 NHL 构成差异具有统计学意义( $\chi^2 = 6.174, P = 0.013$ )。笔者将在前瞻性试验中继续关注该结果。

近年来,国内外学者也努力进行新型心肌显像剂的研发。McCluskey 等<sup>[19]</sup>发现,在给予大鼠不同剂量阿霉素后 48 h 行<sup>18</sup>F-mitophos 动态 PET/CT 显像,各实验组大鼠心肌时间-活度曲线均较对照组明显下降,而实验组与对照组心肌肌钙蛋白 I 无明显差异,表明<sup>18</sup>F-mitophos 对心肌损伤的提示早于血清酶学。石琴等<sup>[7]</sup>进行动物实验,发现凋亡分子探针

<sup>18</sup>F-2-(5-氟-戊基)-2-甲基丙二酸{2-(5-[<sup>18</sup>F] fluoropentyl)-2-methyl-malonic acid, <sup>18</sup>F-ML-10} PET/CT 能够早期活体评估阿霉素诱导的心脏毒性,具有临床转化优势。汪娇等<sup>[20]</sup>的研究结果表明 2-叔丁基-4-氯-5-[4-(2-氟-<sup>18</sup>F-乙氧基甲基)苯基甲氧基]-3(2H)-咪嗪酮(<sup>18</sup>F-Flurpiridaz)在心肌显像中具有广阔的临床转化应用前景。席笑迎等<sup>[21]</sup>的动物实验结果提示<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-3SPboroxime 是一种生物性能优异的放射性核素心肌灌注显像药物。

总之,本研究结果表明,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像能早期诊断淋巴瘤 TACT,若以治疗后 SUV<sub>max-心</sub>/SUV<sub>max-本底</sub> 比值 7.0 为阈值,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 对早期 TACT 预测的特异性及阴性预测效能均达到 80%。本研究也有不足之处:(1)中位随访时间 24 个月,以致对于部分慢性及迟发性 TACT 不能充分认识;(2)没有进行严格的显像前准备,可能产生一部分假阳性结果;(3)本研究是回顾性研究。上述问题有待在今后的工作中逐步加以解决。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-oncology: an update on cardiotoxicity of cancer-related treatment[J]. Circ Res, 2016, 118(6): 1008-1020. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.115.303633.
- [2] Zuppinger C, Suter TM. Cancer therapy-associated cardiotoxicity and signaling in the myocardium[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2010, 56(2): 141-146. DOI:10.1097/FJC.0b013e3181e0f89a.
- [3] Jain D, Aronow W. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy in clinical practice[J]. Hosp Pract (1995), 2019, 47(1): 6-15. DOI: 10.1080/21548331.2018.1530831.
- [4] Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy[J]. Circulation, 2015, 131(22): 1981-1988. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.
- [5] Awadalla M, Hassan M, Alvi RM, et al. Advanced imaging modalities to detect cardiotoxicity[J]. Curr Probl Cancer, 2018, 42(4): 386-396. DOI:10.1016/j.cupr.cancer.2018.05.005.
- [6] Bauckneht M, Ferrarazzo G, Fiz F, et al. Doxorubicin effect on myocardial metabolism as a prerequisite for subsequent development of cardiac toxicity: a translational <sup>18</sup>F-FDG PET/CT observation[J]. J Nucl Med, 2017, 58(10): 1638-1645. DOI:10.2967/jnumed.117.191122.
- [7] 石琴,孙玉云,曹升,等. <sup>18</sup>F-ML-10 PET/CT 早期评价阿霉素诱导心脏毒性的实验研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(10): 581-586. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.10.002.  
Shi Q, Sun YY, Cao S, et al. <sup>18</sup>F-ML-10 PET/CT imaging in early evaluation of doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(10): 581-586. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.10.002.
- [8] Kim J, Cho SG, Kang SR, et al. Association between FDG uptake

- in the right ventricular myocardium and cancer therapy-induced cardiotoxicity[J]. *J Nucl Cardiol*, In press 2019. DOI:10.1007/s12350-019-01617-y.
- [9] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 蒽环类药物心脏毒性防治指南(2020年版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2020: 9-16. Guidelines Working Committee of the Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines for the prevention and treatment of cardiotoxicity of anthracyclines[M]. Beijing: People's Health Publication, 2020: 9-16.
- [10] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines; The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(36): 2768-2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.
- [11] 石远凯, 孙燕, 马军, 等. 中国蒽环类药物治疗淋巴瘤专家共识[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(3): 113-116. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.03.956. Shi YK, Sun Y, Ma J, et al. Consensus of experts on anthracycline in the treatment of Lymphoma in China [J]. *Chin J Clin Oncol*, 2018, 45(3): 113-116. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2018.03.956.
- [12] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 酒精性肝病防治指南(2018年更新版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(5): 939-946. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.006. National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Fatty Liver Expert Committee, Chinese Medical Doctor Association. Guidelines of prevention and treatment for alcoholic liver disease; a 2018 update[J]. *J Clin Hepatol*, 2018, 34(5): 939-946. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.006.
- [13] Liu W, Liu J, Song Y, et al. Mortality of lymphoma and myeloma in China, 2004-2017: an observational study[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 22. DOI:10.1186/s13045-019-0706-9.
- [14] Ma W, Wei S, Zhang B, et al. Molecular mechanisms of cardiomyocyte death in drug-induced cardiotoxicity[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 434. DOI:10.3389/fcell.2020.00434.
- [15] Bauckneht M, Pastorino F, Castellani P, et al. Increased myocardial  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake as a marker of Doxorubicin-induced oxidative stress[J]. *J Nucl Cardiol*, In press 2019. DOI:10.1007/s12350-019-01618-x.
- [16] Borde C, Kand P, Basu S. Enhanced myocardial fluorodeoxyglucose uptake following Adriamycin-based therapy: evidence of early chemotherapeutic cardiotoxicity? [J]. *World J Radiol*, 2012, 4(5): 220-223. DOI:10.4329/wjr.v4.i5.220.
- [17] Gorla AK, Sood A, Prakash G, et al. Substantial increase in myocardial FDG uptake on interim PET/CT may be an early sign of adriamycin-induced cardiotoxicity [J]. *Clin Nucl Med*, 2016, 41(6): 462-463. DOI:10.1097/RLU.0000000000001194.
- [18] 邵丹, 高强, 王淑侠, 等. 初步探讨适合心脏、心包病变的  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像前准备方法[J]. *医学影像学杂志*, 2017, 27(7): 1239-1242. DOI:1006-9011(2017)07-1239-04. Shao D, Gao Q, Wang SX, et al. Searching for the reasonable patient preparation protocol for heart and pericardium lesions of patients[J]. *J Med Imaging*, 2017, 27(7): 1239-1242. DOI:1006-9011(2017)07-1239-04.
- [19] McCluskey SP, Haslop A, Coello C, et al. Imaging of chemotherapy-induced acute cardiotoxicity with  $^{18}\text{F}$ -labeled lipophilic cations [J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(12): 1750-1756. DOI:10.2967/jnumed.119.226787.
- [20] 汪娇, 李帅, 刘天文, 等.  $^{18}\text{F}$ -Flurpiridaz 与  $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  PET/CT 心肌灌注显像的动物实验对比研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(2): 75-81. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.02.003. Wang J, Li S, Liu TW, et al. Comparison of  $^{18}\text{F}$ -Flurpiridaz and  $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  PET/CT myocardial perfusion imaging in animal experiments[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(2): 75-81. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.02.003.
- [21] 席笑迎, 张宗耀, 张利霞, 等. 新型心肌灌注显像药物  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3SPboroxime 的 SPECT 显像实验研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(2): 69-74. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.02.002. Xi XY, Zhang ZY, Zhang LX, et al. Experimental study of SPECT imaging with novel myocardial perfusion imaging tracer:  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3SPboroxime[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(2): 69-74. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.02.002.

(收稿日期:2020-07-22)