

¹⁸F-FDG PET-CT 在诊断淋巴瘤相关噬血细胞综合征中的应用

李硕 王昭 王旻旒 张嘉 闫丽娟 卫青 汤然

【摘要】 目的 探讨 ¹⁸F-FDG PET-CT 在淋巴瘤相关噬血细胞综合征 (LAHS) 诊断中的应用。方法 回顾性分析 30 例噬血细胞综合征 (HPS) 患者资料,均行 ¹⁸F-FDG PET-CT 检测,与最终经病理结果进行比较,计算 ¹⁸F-FDG PET-CT 诊断 LAHS 的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值,并分析 LAHS 在 PET-CT 中的显像特点。结果 30 例 HPS 患者中 ¹⁸F-FDG PET-CT 诊断 LAHS 的灵敏度为 85.71 % (12 / 14), 特异度为 93.75 % (15 / 16), 阳性预测值为 92.31 % (12 / 13), 阴性预测值为 88.24 % (15 / 17)。¹⁸F-FDG PET-CT 对于 T、B 细胞 LAHS 的检出率差异无统计学意义 (P = 0.066)。LAHS 浅表淋巴结常以锁骨上淋巴结累及为主。而在深部组织器官中,脾为最常累及部位,其次为肝、腹腔腹膜后淋巴结及骨髓。结论 在 HPS 确诊情况下,¹⁸F-FDG PET-CT 检出 LAHS 具有较高的敏感度和特异度,可为 LAHS 的诊断、指导治疗提供更多有价值的信息。

【关键词】 ¹⁸F-FDG PET-CT; 淋巴瘤; 噬血细胞综合征

Diagnostic value of ¹⁸F-FDG PET-CT in lymphoma associated hemophagocytic syndrome Li Shuo, WANG Zhao, WANG Yi-ni, ZHANG Jia, YAN Li-juan, WEI Qing, TANG Ran. Department of Hematology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China
Corresponding author: WANG Zhao, Email: zhaowwu263@yahoo.com

【Abstract】 Objective To explore the diagnostic value of ¹⁸F-FDG PET-CT in lymphoma associated hemophagocytic syndrome (HSP). **Methods** Retrospective analysis of 30 patients with HPS who underwent ¹⁸F-FDG PET-CT detection, and was also compared to pathologically confirmed lymphoma associated HPS to evaluate its diagnostic sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value, and to analyze the characteristics of PET-CT imaging in lymphoma associated HPS. **Results** In the 30 patients, the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value in detecting lymphoma associated HPS by ¹⁸F-FDG PET-CT were 85.71 % (12/14), 93.75 % (15/16), 92.31 % (12/13) and 88.24 % (15/17), respectively. The sensitivities of PET-CT between T-cell and B-cell lymphoma related HPS had no significant difference (P = 0.066). In superficial lymph nodes, supraclavicular lymph nodes were the most commonly involved. In deeper tissues and organs, spleen was the most commonly involved site, followed by liver, abdominal retroperitoneal lymph nodes and bone marrow. **Conclusion** ¹⁸F-FDG PET-CT has a high sensitivity and specificity in the detection of lymphoma associated HPS, and may provide valuable information for diagnosis and treatment.

【Key words】 ¹⁸F-FDG PET-CT; Lymphoma; Hemophagocytic syndrome

噬血细胞综合征 (HPS) 又被称为噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症 (HLH), 它是由淋巴细胞和组织细胞非恶性增生, 分泌大量炎症因子所引起的严重甚至致命的炎症状态^[1]。HPS 不是一种独立疾病, 而是一组临床综合征, 是多种致病因素导致相同临床表现的一种过度炎症反应。HPS 根据病因不同, 分为原发性和继发性两种, 常见的引起继发性 HPS 的病因有感

染、恶性肿瘤、自身免疫病、药物、移植等。其中恶性肿瘤相关性 HPS 多数发生于成年人, 且以淋巴瘤相关噬血细胞综合征 (LAHS) 居多。LAHS 恶性程度高, 总体治疗效果不佳, 预后很差。因此早期诊断将为该疾病的治疗及预后起决定性的作用。近年来, 随着功能影像学技术的快速发展, ¹⁸F-FDG PET-CT 已较广泛地被应用于恶性肿瘤的诊断、治疗及预后分析, 本研究旨在探讨 ¹⁸F-FDG PET-CT 诊断 LAHS 的价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

搜集 2009 年 9 月至 2011 年 12 月间, 在我院确诊的 HPS 患者 30 例。病例选择参照 HLH-04 诊断标

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2013.04.005

基金项目: 国家自然科学基金 (81270653); 首都医学发展科研基金 (2009-1032); 北京市科技计划首都临床特色应用研究 (D101100050010005); 中华医学会临床医学科研专项资金 (11010020246); 北京友谊医院科研启动基金 (YYQDKT2011-6)

作者单位: 100050 首都医科大学附属北京友谊医院血液科

通信作者: 王昭, Email: zhaowwu263@yahoo.com

准^[2],符合以下两条中的任何一条时可诊断 HPS。(1)分子生物学检查符合 HPS;(2)符合以下 8 条诊断指南中的 5 条:①发热超过 1 周,热峰 > 38.5 ℃;②脾大;③两系或三系血细胞减少(血红蛋白 < 90 g/L,血小板 < 100 × 10⁹/L,中性粒细胞绝对值 < 1.0 × 10⁹/L)(婴儿:血红蛋白 < 100 g/L);④高三酰甘油血症(三酰甘油 ≥ 3 mmol/L);⑤骨髓或淋巴结可见噬血细胞;⑥NK 细胞活性下降或缺乏;⑦血清铁蛋白升高(铁蛋白 ≥ 500 μg/L);⑧血清可溶性 CD₂₅,即可溶性白细胞介素(IL)-2 受体 ≥ 2400 U/ml。入选患者中,男 18 例,女 12 例,年龄 14~70 岁,中位年龄 28.5 岁。30 例患者均行 ¹⁸F-FDG PET-CT 常规全身显像。

1.2 ¹⁸F-FDG PET-CT 检查方法及判断指标

受检者空腹 6 h 以上且血糖在正常范围内,静脉注射 ¹⁸F-FDG (7.40 MBq/kg) 后平静休息,注药 65 min 后行常规体部显像和脑显像。分别进行 CT 和 PET 数据采集以及图像融合。由 2 位有经验的核医学科医师共同阅片,勾画感兴趣区(region of interest, ROI),计算标准摄取值(standard uptake value, SUV)。常规显像以 SUV ≥ 2.5 判断为阳性。

1.3 统计学方法

根据临床流行病学诊断试验评价的四格表,与病理结果比较,计算敏感度、特异度、阴性预测值及阳性预测值。统计学分析使用 SPSS 16.0 统计软件完成。采用 χ^2 检验比较 T、B 细胞 LAHS ¹⁸F-FDG PET-CT 检出率的差异,采用秩和检验比较 T、B 细胞 LAHS 的 SUV 差异,以 P ≤ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ¹⁸F-FDG PET-CT 检出 LAHS 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值

30 例 HPS 患者中,最后经病理证实为 LAHS 的 14 例,原发性噬血细胞综合征(FHL)患者 1 例,感染相关性噬血细胞综合征(IAHS)患者 11 例,风湿相关性 HPS 患者 4 例。¹⁸F-FDG PET-CT 显像结果显示:共 13 例患者显像为阳性,其中 12 例经病理结果证实为 LAHS,1 例被证实为 FHL;而在显像为阴性的 17 例患者中,2 例患者经病理最终确诊为 LAHS,4 例最终确诊为风湿相关性 HPS,11 例被确诊为 IAHS。¹⁸F-FDG PET-CT 检出 LAHS 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 85.71% (12/14)、93.75% (15/16)、92.31% (12/13)、88.24% (15/17)。

2.2 ¹⁸F-FDG PET-CT 对于 T、B 细胞 LAHS 检出率的比较

根据 2008 年淋巴组织肿瘤 WHO 分类,12 例 PET-CT 显示阳性结果的 LAHS 中,NK/T 细胞淋巴瘤 6 例,外周 T 细胞淋巴瘤 4 例,弥漫大 B 细胞淋巴瘤 2 例。PET-CT 显示阴性结果的病理分型分别为弥漫大 B 细胞淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤。其中 10 例 T 细胞 LAHS 经 ¹⁸F-FDG PET-CT 检查后均显像阳性,4 例 B 细胞 LAHS 仅有 2 例被检出,¹⁸F-FDG PET-CT 对于 T、B 细胞 LAHS 的检出率差异无统计学意义 (P = 0.066)。T、B 细胞 LAHS 的 SUV 最大值差异也无统计学意义 (P = 1.000) (表 1)。

表 1 T、B 细胞淋巴瘤相关性噬血细胞综合征的 ¹⁸F-FDG PET-CT 的最大标准摄取值的统计结果

分组	例数	平均秩次	秩和
T 细胞	10	6.5	65
B 细胞	2	6.5	13
Z 值			0.000
P 值			1.000

2.3 LAHS 的 ¹⁸F-FDG PET-CT 显像特点

12 例 ¹⁸F-FDG PET-CT 显示阳性结果的 LAHS 中,浅表淋巴结显像者仅 5 例,其中锁骨上淋巴结显像 5 例 (41.67%),颈部淋巴结显像 1 例 (8.33%)。12 例患者均有深部组织显像,其中脾显像阳性 8 例 (66.67%),肝脏显像阳性 5 例 (41.67%),腹腔及腹膜后淋巴结显像阳性 5 例 (41.67%),骨髓显像阳性 4 例 (33.33%),纵隔旁淋巴结显像阳性 2 例 (16.67%),肾上腺显像阳性 2 例 (16.67%),胰腺显像阳性 2 例 (16.67%),鼻咽部、胃壁、结肠显像阳性各 1 例 (8.33%),乳腺、阴道、睾丸显像阳性各 1 例 (8.33%)。

3 讨论

HPS 临床表现复杂多样,进展迅速,目前临床上多采用 HLH-04 诊断标准确诊。LAHS 多继发于非霍奇金淋巴瘤,且以外周 T 细胞淋巴瘤和 NK/T 细胞淋巴瘤为主^[3],本组结果与之相符。早期查明 HPS 的病因对于 HPS 的治疗及预后都非常重要。LAHS 病情尤其凶险,若不及时进行合理有效的治疗,死亡率接近 100%^[4]。有研究报道,LAHS 患者未经化疗,中位生存时间仅 11 d。因此早期诊断将对该疾病的治疗及预后起决定性的作用。在 LAHS 的诊断方面,患者首先

应根据 HLH-04 诊断标准确诊 HPS,再根据组织及器官活组织检查、免疫组织化学染色等明确诊断为淋巴瘤,方可诊断。PET-CT 检查综合了功能显像与解剖结构显像诊断疾病的优势,具有高度的敏感性及非侵入性,因此对于 HPS 早期的病因诊断有重要指导意义。

本组 30 例患者中,¹⁸F-FDG PET-CT 显像结果和最后诊断的灵敏度和特异度分别高达 85.71 % 和 93.75 %,为临床诊断提供了重要依据。特别是 LAHS 浅表淋巴结肿大并不少见,常以锁骨上淋巴结累及为主,较多为结外侵犯,深部组织器官常有累及,脾为 LAHS 最常累及部位,其次肝、腹腔腹膜后淋巴结及骨髓也常被累及,临床诊断相当困难。PET 作为一种功能显像的影像学技术,主要显示的是机体的葡萄糖代谢情况,因为肿瘤细胞比正常细胞有更高的糖代谢而表现为 FDG 代谢的增高^[9]。根据肿瘤代谢增高特点显示恶性活动性病灶,其阳性结果高度提示恶性肿瘤,阴性结果基本可除外淋巴瘤,这对于诊断继发性 HPS 的病因具有重要参考价值。此外,PET 还有显示阳性病灶,指导活检取材,提高病理诊断成功率的作用。本组的 12 例 PET-CT 显示阳性的患者中,3 例提示脾脏部位 SUV 显著升高,行脾切除术后最终确诊为淋巴瘤,其中 2 例为 B 细胞淋巴瘤,1 例为 T 细胞淋巴瘤;另有 1 例因提示肝脏阳性而行肝穿刺确诊为 T 细胞淋巴瘤。

HPS 患者的治疗需首先积极控制高炎症因子血症,在稳定病情的基础上尽早确诊原发病,展开针对性治疗^[6]。对于继发于淋巴瘤的 HPS,由于其患者中位生存时间更短,更需尽快明确病因,尽早化疗。然而,部分患者虽被高度怀疑 LAHS,却无可供活组织检查的浅表淋巴结,或因患者病情危重或凝血障碍以及家属或患者本人不同意而限制了活组织检查的进行,造成诊断困难。此时,在 ¹⁸F-FDG PET-CT 提示有病灶呈阳性时,可选择同时控制炎症因子且能兼顾治疗淋巴瘤的治疗方案。我们在此基础上提出了氟达拉滨联合

激素和免疫球蛋白的治疗方案(FDIg 方案)和加大激素剂量的改良 ECHOP 方案^[7-9]。特别是改良 ECHOP 方案加大激素的用量和依托泊苷(VP₁₆)的使用,VP₁₆是一个很好的凋亡启动子,对单核细胞性和组织细胞性疾病具有高度活性,能够清除增殖的 NK/T 细胞和活化的组织巨噬细胞,从而体现了改良 ECHOP 方案在控制淋巴瘤同时亦能控制噬血的优势。

¹⁸F-FDG PET-CT 在诊断中也有一定的缺陷。首先该检查也有一定的假阳性和假阴性。¹⁸F-FDG 高摄取只能提示有恶性肿瘤可能,不能用于恶性肿瘤之间的鉴别诊断,而造成假阳性结果,这是目前该检查不能克服的缺点。另外,少数低度恶性淋巴瘤可能不摄取或仅有少量摄取 ¹⁸F-FDG,对于这部分患者 PET 显像可能导致假阴性。因此 LAHS 的最后确诊必须以病理为依据。多次骨髓穿刺及病理活组织检查可提高诊断的阳性率。其次费用较高也为该检查的一大缺陷,限制了其广泛使用。

参考文献

[1] Verbsky JW, Grossman WJ. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives. *Ann Med*, 2006, 38: 20-31.
 [2] Henter JL, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48: 124-131.
 [3] Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev*, 2007, 21: 245-253.
 [4] Reiner AP, Spivak JL. Hemophagocytic histiocytosis. A report of 23 new patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 1988, 67: 369-388.
 [5] Jia ZY, Deng HF, Qing C. Application of ¹⁸F-FDG PET or PET/CT imaging in lymphoma. *J Chin Clin Med Imaging*, 2008, 19: 125-127.
 [6] Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr*, 2007, 166: 95-109.
 [7] 王旖旎,王昭,吴林,等.多中心 72 例噬血细胞综合征诊疗分析. *中华血液学杂志*, 2009, 30: 793-798.
 [8] 王晶石,王昭,吴林,等.淋巴瘤相关性噬血细胞综合征 14 例临床分析. *中国实验血液学杂志*, 2009, 17: 1352-1355.

(收稿日期:2012-11-29)

(本文编辑:李旭清 校对:陈磊)

(上接第 208 页)

[10] Owatari S, Uozumi K, Haraguchi K, et al. A new cytogenetic abnormality, t(2;7)(q33;q36), in acute promyelocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*, 2007, 173: 71-74.
 [11] 石红霞,江滨,邱镜滢,等.成人 t(8;21)急性髓系白血病 M2 型治疗方案及预后分析. *中华血液学杂志*, 2005, 26: 481-484.
 [12] 杨一宁,王椿.成年人正常核型急性髓系白血病基因突变检测研究进展. *白血病·淋巴瘤*, 2012, 21: 122-125.

[13] 吴凡,翟志敏.正常核型急性髓系白血病中具有预后意义的基因改变. *白血病·淋巴瘤*, 2011, 20: 436-439.

[14] Garcia JS, Medeiros BC, Appelbaum FR. Blood consult: monosomal karyotype acute myeloid leukemia. *Blood*, 2012, 119: 5659-5660.

(收稿日期:2012-11-23)

(本文编辑:吕晶丽 校对:陈磊)