

¹⁸F-FDG PET/CT 在不明原因发热患者 中对淋巴瘤的筛查价值

郭 坤, 黄 勇, 魏熠鑫, 李云波, 袁梦晖, 魏龙晓

(第四军医大学附属唐都医院, 陕西 西安 710038)

摘 要: [目的] 探讨 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像在不明原因发热患者 (fever of unknown origin, FUO) 中筛查淋巴瘤的价值。[方法] 回顾 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像考虑为淋巴瘤可能的 36 例 FUO 患者资料, 分析比较 ¹⁸F-FDG PET/CT 检查结果与最终诊断。同时记录患者基本信息包括年龄、性别及发热持续时间; 体格检查包括最高体温及热度; 实验室检查包括白细胞、中性粒细胞百分比、血小板、血红蛋白、ESR、CRP、PCT 等; 组间差异比较采用 *t* 检验或卡方检验。[结果] 36 例 ¹⁸F-FDG PET/CT 考虑为淋巴瘤可能的患者中, 最终病理明确为淋巴瘤者 20 例, 占 55.6% (20/36)。与非淋巴瘤组相比, 淋巴瘤患者 SUV_{max} 显著升高 (9.02 ± 4.03 vs 4.94 ± 2.71 , $t = 3.466$, $P = 0.001$)。根据患者最高体温分为中度热、高热及超高热, 组间发热程度差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.23$, $P = 0.016$)。与淋巴瘤组患者相比, 非淋巴瘤组患者发热持续时间更长。而年龄、性别、伴随症状、体征及实验室检查在两组间差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。[结论] ¹⁸F-FDG PET/CT 显像对淋巴瘤有一定的诊断价值。病灶 SUV_{max} 值、患者发热程度及发热持续时间对 FUO 中淋巴瘤的筛查提供重要参考。

主题词: 不明原因发热; 淋巴瘤; ¹⁸F-FDG PET/CT

中图分类号: R733.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X (2017) 02-0116-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.02.B008

¹⁸F-FDG PET/CT for Screening of Lymphoma in Patients with Fever of Unknown Origin

GUO Kun, HUANG Yong, WEI Yi-xin, et al.

(Affiliated Tangdu Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the application of ¹⁸F-FDG PET/CT for screening of lymphoma in patients with fever of unknown origin (FUO). [Methods] Clinical data of 36 patients with FUO undergoing ¹⁸F-FDG PET/CT examination were retrospectively reviewed. The results were compared with final diagnosis based on the biopsy, surgical pathology or clinical follow-up. Basic information of patients including age, gender, degree and duration of fever, physical examination, white blood count, percentage of neutrophils, platelet count, hemoglobin, ESR, CRP and PCT were recorded. [Results] Among 36 FUO patients, 20 (55.6%) were diagnosis as lymphoma by ¹⁸F-FDG PET/CT. Compared with the non-lymphoma patients, SUV_{max} was higher in lymphoma patients (9.02 ± 4.03 vs 4.94 ± 2.71 , $t = 3.466$, $P = 0.001$). Non-lymphoma patients had a longer duration of fever. [Conclusion] ¹⁸F-FDG PET/CT is a valuable imaging technique for screening lymphoma in FUO patients, SUV_{max}, degree and duration of fever may provide important information for screening.

Subject words: fever of unknown origin; lymphoma; ¹⁸F-FDG PET/CT

淋巴瘤是一组起源于淋巴造血组织的恶性实体肿瘤, 传统的影像学技术如超声、CT 和 MRI 等是利用病变大小、形态及密度的改变作出判断。¹⁸F-脱氧

葡萄糖正电子发射断层显像/计算机体层扫描 (¹⁸F-FDG PET/CT) 显像可以从功能代谢水平清晰地显示和定位肿瘤病灶, 对恶性淋巴瘤特别是以长期发热为主要表现的淋巴瘤的鉴别诊断提供重要依据。淋巴瘤是最常见的引起不明原因发热 (fever of unknown origin, FUO) 的肿瘤性疾病^[1]。本文回顾性分析了 36 例 FUO 患者的临床资料及 PET/CT 影像特

通讯作者: 魏龙晓, 副主任医师, 硕士; 第四军医大学唐都医院核医学科, 陕西省西安市灞桥区新寺路 569 号 (710038); E-mail: 659921673@qq.com

郭坤和黄勇为共同第一作者

收稿日期: 2016-08-18; **修回日期:** 2016-11-12

点,以探讨 ^{18}F -FDG PET/CT 显像在不明原因发热患者中筛查淋巴瘤的价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性入组 2013 年 12 月至 2015 年 6 月我科 ^{18}F -FDG PET/CT 显像诊断为淋巴瘤的 36 例 FUO 患者,其中男性 14 例,占 38.9%,女性 22 例,占 61.1%;年龄 14~79 岁,平均年龄 43.4 ± 18.4 岁。

1.1.1 纳入标准

①均符合 1961 年 Petersdorf 等定义的 FUO 诊断标准^[2]:体温超过 38.3°C ,发热持续 3 周以上(包括住院一周),仍未能明确发热病因者。记录所有患者基本信息包括年龄、性别及发热持续时间;②临床资料完整:体格检查包括最高体温及热度;实验室检查包括白细胞、中性粒百分比、血小板、血红蛋白、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,ESR)、C 反应蛋白(C-reaction protein,CRP)、降钙素原(procalcitonin,PCT)等。所有患者均经穿刺活检、手术病理获得最终诊断,根据最终诊断结果将患者分为淋巴瘤组与非淋巴瘤组。

1.1.2 排除标准

①患者有发热,但不符合 FUO 诊断标准;②资料不全;③无随访记录者;④未签署知情同意书者。

1.2 显像方法

患者 PET/CT 显像检查均在我科完成。显像仪器:PET/CT 仪(GE 公司,美国),CT 管电压 80kV,管电流根据组织密度不同 120~250mA 不等,层厚 3.75mm; ^{18}F -FDG(江源安迪科公司,中国),放化纯度 $>95\%$ 。受检者禁食 6h 以上,空腹血糖水平 $<11.2\text{mmol/L}$,于安静状态下肘静脉注射放射性药物,注射剂量根据升高、体重计算, $3.7\sim 5.55\text{MBq/kg}$ 。闭目休息 40~60min,之后饮水 500ml,排空膀胱,行 PET/CT 扫描,扫描范围为颅顶至耻骨联合下方 10cm,7 个床位,每个床位 3.5min,采集数据。对采集到的数据进行衰减校正,并选择合适的滤波函数对 PET 图像进行重建。

1.3 图像分析

由三位有经验的核医学医师结合图像特点、临床特征作出 PET/CT 诊断。根据不同的断面确定 ^{18}F -

FDG 异常摄取病灶的位置,勾画感兴趣区,计算病灶的最大标准化摄取值(maximum of the standard uptake value, SUV_{max})。

1.4 统计学处理

应用 SPSS18.0 软件包进行数据分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示,组间差异性比较采用独立样本 t 检验或卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PET/CT 显像结果

36 例 PET/CT 诊断为淋巴瘤的患者中,最终病理明确为淋巴瘤者 20 例,占 55.6%(20/36),其中霍奇金淋巴瘤 8 例,非霍奇金淋巴瘤 12 例;其他非淋巴瘤患者 16 例,包括坏死性淋巴结炎 5 例,皮炎 2 例,2 例类风湿性关节炎,2 例系统性红斑狼疮,1 例朗格汉斯细胞增多症,1 例传染性单核细胞增多症,1 例 NK 细胞白血病,1 例噬血细胞综合征,1 例成人 Still 病。见 Figure 1。

2.2 SUV_{max} 在淋巴瘤中的诊断价值

与非淋巴瘤组相比,淋巴瘤患者 SUV_{max} 显著升高(9.02 ± 4.03 vs 4.94 ± 2.71 , $t=3.466$, $P=0.001$)。

2.3 淋巴瘤与非淋巴瘤 FUO 患者临床特征比较

两组间发热程度差异有统计学意义($P<0.001$),其中淋巴瘤患者有 8 例表现为超高热,而非淋巴瘤组中无一例患者表现为超高热。与淋巴瘤组患者相比,非淋巴瘤组发热持续时间更长差异($45.35\pm 9.17\text{d}$ vs $69.56\pm 22.77\text{d}$),差异有统计学意义($P=0.020$)。其他指标如性别、年龄、是否有伴随症状、是否有异常体征以及相关实验室检查两组间差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。见 Table 1。

3 讨论

不明原因发热(FUO)是指发热持续 3 周以上,体温超过 38.3°C ,经过完整的病史询问、体格检查及常规实验室检查仍不能明确诊断者^[2]。引起 FUO 的病因有 200 余种,肿瘤性疾病约占 FUO 病因总数的 15%~20%,其中以淋巴瘤最多^[1]。 ^{18}F -FDG PET/CT 将 CT 的解剖学分辨率和 PET 的功能和代谢信息有机结合,已广泛应用于淋巴瘤的诊断、分期和疗效评价

A:Male,20y. Cough,expectoration and fever more than 2 months with the highest temperature of 40℃。ESR:68mm/h。 ¹⁸F-FDG PET/CT showed glass changes lungs with slightly higher in glucose metabolism. Bronchoscopic showed granulation tissue hyperplasia,thickened mucosa and miliary nodules in right upper lobe anterior. Significantly relieved after diagnostic anti-tuberculosis treatment. Confirmed diagnosis of pulmonary tuberculosis

B:Female,51y. Maximum Body temperature up to 40.2℃ more than 1 months with no obvious incentive factor. Several lymph nodes like mung bean size in bilateral necks,soft,tenderness. ¹⁸F-FDG PET/CT shows multiple superficial and deep enlarged lymph nodes; giant spleen with infarction,with increased glucose metabolism,suggesting lymphoma. Biopsy of the left lower jaw lymph nodes revealed diffuse large B cell lymphoma

C:Female,80y,Intermittent fever more than 20 days with the maximum temperature of 38.9℃。¹⁸F-FDG PET/CT showed multiple thickened intestinal wall segmentally with increased glucose metabolism. Crohn's disease may be. Full Gastrointestinal Contrast supported. Symptomatic improved after Glucocorticoid treatment

D:Male,32y,Maximum Body temperature up to 39℃ more than 20 days with no obvious incentive factor. History of pulmonary tuberculosis. ¹⁸F-FDG PET/CT shows the thickened pericardium with increased glucose metabolism. Symptomatic improved after anti-infection treatment

Figure 1 The PET/CT images of patients with FUO

中^[3-6],但有关显像特点及患者临床特征对 ¹⁸F-FDG PET/CT 在不明原因发热中淋巴瘤诊断效能的评价少有报道。文献表明以 FUO 为主要表现的淋巴瘤缺乏临床特异性,易延误诊断^[7]。

¹⁸F-脱氧葡萄糖代谢途径与葡萄糖相似,通过载体传递转运系统进入组织细胞内,在己糖激酶作用下催化磷酸化,生成 6-磷酸-¹⁸F-脱氧葡萄糖。氟代脱氧葡萄糖不能进一步参与糖酵解或三羧酸循环,从

Table 1 Comparison of clinical characteristics and laboratory tests between lymphoma and non-lymphoma patients

Factors	Lymphoma	Non-lymphoma	t/χ^2	P
Age(years)	45.85±20.81	40.31±15.22	1.263	0.380
Gender			2.338	0.126
Male	10	4		
Female	10	12		
Maxjimum fever(°C)	40.4±0.19	39.1±0.62	2.146	0.059
Degree of fever			11.218	0.004
Molerate fever	3	4		
Hyperpyiesia	9	12		
Super-Hyperpyiesia	8	0		
Duration of fever(d)	45.35±9.17	69.56±22.77	-2.520	0.020
Concomitant symptom				
Night sweat, weight lose, nausea and vomiting	17	15	0.046	0.406
Physical examination				
Plumonary murmur	5	9	0.291	0.539
Heart murmur	8	4	1.324	0.124
Rash	13	8	0.823	0.364
Lymphadeno pathy	8	5	0.295	0.587
Lab test				
Leukocyte count($10^9/\mu\text{l}$)	11.57±2.48	8.47±5.33	0.217	0.830
Neutvophilic percentage	77.73±6.37	80.02±3.01	-0.326	0.761
Platelet count($10^9/\mu\text{l}$)	243.00±143.45	225.60±115.95	0.315	0.756
Hemoglobin(g/L)	102.13±16.89	103.18±14.13	-0.156	0.877
CRP(mg/L)	97.23±67.08	96.79±88.61	0.013	0.990
ESR(mm/h)	77.80±39.32	67.57±34.17	0.679	0.504
PCT(ng/L)	3.35±6.14	2.20±8.90	0.043	0.966

而滞留在肿瘤组织细胞中。SUV_{max} 是 PET 检查中最常用的半定量分析指标,可以客观的反应组织葡萄糖代谢率。临床上常将 SUV_{max}>2.5 作为恶性病变的判定标准。有研究显示 SUV 值越高,病变为恶性病变的可能性越大^[8]。本次研究中,¹⁸F-FDG PET/CT 诊断结果与最终病理诊断结果比较,与最终诊断为非淋巴瘤的患者相比,淋巴瘤患者 SUV_{max} 显著升高(9.02±4.03 vs 4.94±2.71, $t=3.466$, $P=0.001$),Doherty 等^[9]也发现淋巴瘤患者 SUV(3.9~8.7)明显高于弓形虫病患者 SUV(0.14~3.7)及白血病患者(1.0~1.5),说明 SUV_{max} 在 PET/CT 淋巴瘤诊断中具有重要的参考价值。但我们发现无论是 PET/CT 真阳性还是假阳性诊断淋巴瘤患者中,其平均 SUV_{max} 值均明显大于临床中 SUV_{max} 判定恶性病变的标准,所以在诊断淋巴瘤时依靠此标准仍需谨慎。

淋巴瘤诊断的“金标准”是病理学检查,选择有意义的活组织结构对诊断非常关键。但活检属于有创检查,在操作过程中可能会引起肿瘤组织播散,部分情况下得到阴性结果还需再次穿刺。¹⁸F-FDG PET/CT 显像可同时显示组织的形态结构和功能代

谢特点,通过淋巴结、脾脏及全身多中心骨髓 SUV_{max} 为 FUO 中淋巴瘤的筛查提供重要价值,贾问樱等^[10]报道 ¹⁸F-FDG PET/CT 结果对 FUO 患者淋巴瘤诊断的灵敏度、特异性、准确度、阳性预测值及阴性预测值分别为 100%、96.2%、97.4%、92.3% 及 100%。Reske^[11]总结 15 个共 723 例患者关于淋巴瘤 PET/CT 显像结果,其灵敏度为 70%~100%,特异性为 69%~100%,阴性预测值为 80%~100%。为了进一步提高 PET/CT 对淋巴瘤诊断的准确度,减少假阳性病例的发生,我

们此次研究纳入了患者临床特征及实验室检查结果对真阳性 PET/CT 诊断的影响。根据热度分级将患者最高体温分为三组,中等度热(38.3~39℃)、高热(39.1~41℃)、超高热(>41℃),我们发现患者最高体温愈高者,淋巴瘤可能性愈大;此外,淋巴瘤患者的发热持续时间短于非淋巴瘤患者,Lin 等^[11]探讨 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像在 FUO 的病因诊断价值中指出发热持续时间的长短有助于真阳性 ¹⁸F-FDG PET/CT 的诊断。本次研究中还涉及了患者基本信息如年龄、性别、是否有伴随症状、相关体征如皮疹的出现与消失,是否有淋巴结的肿大以及基本的实验室检查结果,结果发现上述变量在淋巴瘤组及非淋巴瘤组中差异均无统计学意义。周期性发热、不明原因的贫血、血小板进行性减少、血清乳酸脱氢酶活性升高等为淋巴瘤的诊断提供了极有价值的线索,但在临床工作中,许多患者仅表现为长期发热,给临床诊断造成困难。但有学者^[7]指出对于晚期及侵袭淋巴瘤组织类型的淋巴瘤,除高热外,患者还可以出现盗汗、体重减低,与结核中毒症状易混淆,所以提示此类患者在常规检查排除结核的同时,还需要积极排查其

他疾病可能。通常侵犯浅表淋巴结的淋巴瘤,通过体格检查较容易发现,通过浅表淋巴结活检病理一般可以明确诊断,但部分以侵犯深部淋巴结为主者,通常不能通过体格检查发现,在此次研究中我们发现患者是否伴有浅表淋巴结肿大对真阳性 ^{18}F -FDG PET/CT 诊断无意义,这与感染性疾病、结缔组织病也可以引起淋巴结尤其是浅表淋巴结肿大相关。部分淋巴瘤患者可出现贫血、ESR、CRP 异常增高,但均无特异性。

以长期发热为主要表现的淋巴瘤临床缺乏特异性, ^{18}F -FDG PET/CT 显像对可以显示组织的结构及功能代谢特点,对 FUO 中淋巴瘤的诊断有一定价值。 SUV_{max} 值、患者临床特征如最高体温、发热持续时间可对 FUO 中淋巴瘤的筛查提供重要参考价值,在诊断过程中应综合考虑。

参考文献:

- [1] Ma XJ, Wang AX, Deng GH, et al. A clinical review of 499 cases with fever of unknown origin[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2004, 43(6): 682-685. [马小军, 王爱霞, 邓国华, 等. 不明原因发热 449 例临床分析[J]. 中华内科杂志, 2004, 43(6): 682-685.]
- [2] Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases[J]. Medicine, 1961, 40: 1-30.
- [3] Pereira AM, Husmann L, Sah BR, et al. Determinants of diagnostic performance of ^{18}F -FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin[J]. Nucl Med Commun, 2016, 37(1): 57-65.
- [4] Ergonul O, Demirkol O, Cetiner M, et al. Diagnostic contribution of $(^{18}\text{F})\text{FDG}$ -PET/CT in fever of unknown origin[J]. Int J Infect Dis, 2014, 19: 53-58.
- [5] Hwang JP, Lim I, Byun BH, et al. Prognostic value of SUV_{max} measured by pretreatment ^{18}F -FDG PET/CT in patients with primary gastric lymphoma[J]. Nucl Med Commun, 2016, 37(12): 1267-1272.
- [6] Moon SH, Lee AY, Kim WS, et al. Value of interim FDG PET/CT for predicting outcome of patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2016, 9: 1-8.
- [7] Xu YM, Jin ML. Diagnosis of lymphomas in fever of unknown origin cases [J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2009, 16(4): 640-642. [徐益明, 金美玲. 以不明原因发热为主要表现的淋巴瘤的诊断[J]. 中国临床医学, 2009, 16(4): 640-642.]
- [8] Hua FC, Liu YC, Zhao J, et al. The value of ^{18}F -FDG PET imaging in fever of unknown origin for screening lymphoma[J]. Clinical Journal of Nuclear Medicine, 2004, 24(1): 11-13. [华逢春, 刘永昌, 赵军, 等. ^{18}F -FDG PET 显像在发热待查患者中筛查淋巴瘤的价值[J]. 中华核医学杂志, 2004, 24(1): 11-13.]
- [9] O'Doherty MJ, Barrington SF, Campbell M, et al. PET scanning and the human immunodeficiency virus positive patient[J]. J Nucl Med, 1997, 38(10): 1575-1583.
- [10] Jia WY, Wang H, Ren AM, et al. The value of ^{18}F -FDG PET in screening for lymphoma of FUO patients [J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2014, 17: 1472-1476. [贾问樱, 王红, 任爱民, 等. ^{18}F -FDG PET/CT 在不明原因发热患者中筛查淋巴瘤的价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 17: 1472-1476.]
- [11] Reske SN. PET and restaging of malignant lymphoma including residual masses and relapse [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003, 30(Suppl 1): S89-S96.
- [12] Qiu L, Chen Y. The role of ^{18}F -FDG PET or PET/CT in the detection of fever of unknown origin[J]. Eur J Radiol, 2012, 81(11): 3524-3529.