❖胸部影像学

^{18}F-FDG-PET/CT in diagnosis of chemotherapy-induced lung injury in patients with lymphoma

ZHAO Meixin, ZHANG Weifang*

(Department of Nuclear Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

[**Abstract**] **Objective** To analyze the diagnostic value of ^{18}F-FDG-PET/CT on lung injury after chemotherapy in patients with lymphoma. **Methods** Patients with lymphoma received PET/CT for assessment after chemotherapy and presented with new-onset pulmonary lesions were analyzed retrospectively. The patients clinically diagnosed as chemotherapy-induced lung injury were enrolled in study and their clinical and imaging characteristics were evaluated. **Results** Ten patients were finally diagnosed as chemotherapy-induced lung injury. The chemotherapy regimens included 4 cases of R-CHOP, 2 cases of R-EPOCH, 1 case of BEACOP, 1 case of R-BEACOP, 1 case of R-GDP and 1 case of cladribine. Five patients had no symptoms. PET/CT scans revealed multiple signs such as ground glass-like changes, reticular pattern, patchy shadows and consolidation. Eight patients showed bilateral lung injury and 2 showed unilateral lung injury. FDG uptake was mild to moderate with SUV_{max} from 1.33 to 4.83, standardized uptake ratio-blood pool (SUR-BP) was 0.88 to 4.09. Following treatment with temporary drug withdrawal and intravenous corticosteroids, CT showed the pulmonary lesions were obviously relieved in all patients. **Conclusion** PET/CT scan might be able to detect pulmonary drug toxicity in asymptomatic patients and had value in diagnosis of chemotherapy-induced lung injury.

[**Key words**] Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Lymphoma; Chemotherapy-induced lung injury

DOI: 10.13929/j.1003-3289.201606110

^{18}F-FDG-PET/CT 诊断淋巴瘤化疗性肺损伤

赵梅莘，张卫方*

（北京大学第三医院核医学科，北京　100191）

[**摘　要**] **目的**　探讨^{18}F-FDG-PET/CT 显像诊断淋巴瘤化疗性肺损伤的价值。**方法**　回顾性分析既往因淋巴瘤化疗评估接受 PET/CT 检查并发现肺内新发病灶的患者，筛选最终临床诊断为化疗性肺损伤的病例，分析后其临床及影像学特点。**结果**　共 10 例患者诊断为化疗性肺损伤。涉及的化疗方案包括 4 例 R-CHOP，2 例 R-EPOCH，1 例 BEACOP，1 例 R-BEACOP，1 例 R-GDP 及 1 例克拉屈滨。5 例患者无明显症状。PET/CT 表现：2 例患者累及单肺、8 例双肺受累。肺内损伤主要为磨玻璃密度影、网格影、斑片影及实变。病变区域最大标准化摄取比值（SUV_{max}）为 1.33～4.83，患者病灶 SUV_{max}/纵隔血池 SUV_{mean} 为 0.88～4.09。患者接受停药及激素治疗后复查 CT，肺内病变均明显好转。**结论**　^{18}F-FDG-PET/CT 可早期发现尚未出现临床症状的肺损伤，对诊断淋巴瘤化疗性肺损伤有价值。

[**关键词**] 正电子发射型体层摄影术；体层摄影术，X 线计算机；淋巴瘤；化疗性肺损伤

[**中图分类号**] R733；R814.42　[**文献标识码**] A　[**文章编号**] 1003-3289(2017)01-0040-04

化疗性肺损伤是指淋巴瘤患者接受化疗后，全身淋巴瘤病灶缩小消失的同时，肺内又出现新发病变，且与全身其他病灶的改变不平行，在排除其他因素后，这些肺内的新发病灶称为化疗性肺损伤，患者可无明显症状。化疗性肺损伤患者在停药及接受类固醇激素治疗后，短时间内复查 CT 肺内病变可明显减轻。研究[1]报道，接受化疗的患者中，出现肺损伤的比例是

[**第一作者**] 赵梅莘（1984—），女，山东聊城人，博士，主治医师。研究方向：肿瘤核医学。E-mail：zhaomeixin.student@sina.com

[**通信作者**] 张卫方，北京大学第三医院核医学科，100191。E-mail：13681358745@126.com

[**收稿日期**] 2016-06-22　[**修回日期**] 2016-11-04

10%。既往诊断淋巴瘤患者化疗性肺损伤的依据是患者出现呼吸系统症状并以胸部 CT 为主要影像学检查手段。目前,^{18}F-FDG-PET/CT 已成为评估部分淋巴瘤、尤其是弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)的分期及化疗效果的标准影像学检查方法,可能会更早发现一部分症状隐匿的化疗性肺损伤患者。国内外关于^{18}F-FDG-PET/CT 诊断淋巴瘤化疗性肺损伤的报道鲜见[1-2]。本研究回顾性分析了我院因淋巴瘤复查接受 PET/CT、最终诊断为化疗性肺损伤的患者,旨在探讨其临床及影像学特点,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 6 月—2016 年 4 月因淋巴瘤化疗后评估于我院接受 PET/CT 检查的患者 234 例,其中霍奇金淋巴瘤 33 例、非霍奇金淋巴瘤 201 例,均于我院或外院行 PET/CT 分期。出现化疗性肺损伤患者 10 例,其中男 8 例,女 2 例,年龄 31～64 岁,中位年龄 55.0 岁(表 1)。化疗性肺损伤患者的纳入标准:①用感染不能解释的影像学表现;②停用化疗药并应用类固醇后好转;③伴或不伴有无法解释的呼吸衰竭和/或用感染不能解释的发热、咳嗽等症状。另选年龄与性别相匹配、同样因淋巴瘤复诊,但无明显肺内受累的患者 10 例作为肺内正常对照。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Biograph Trupoint 64 层 52 环 PET/CT。^{18}F-FDG 由中国原子能科学研究院同位素研究所提供,放化纯度>90%。

检查前患者空腹 6 h 以上,注射 ^{18}F-FDG 0.15 mCi/kg体质量,60 min 后行常规 PET/CT 显像。先行体部 CT 平扫,范围自颅底至股骨上段,矩阵 512×512,随后采集 PET 图像,矩阵 168×168,采集 5～7 个床位。每个床位 2.0～2.5 min。PET 图像重建采用 OSEM,后期图像融合与评价采用 MedEx PET/CT 中心影像与信息系统。

1.3 PET/CT 图像分析 由 2 名核医学科医师独立阅片,评估病变形态并记录其最大标准化摄取比值(maximum standardized uptake value, SUV_{max}),测量患者升主动脉腔内平均标准化摄取比值(mean standardized uptake value, SUV_{mean})作为纵隔血池本底,计算患者病灶 SUV_{max}/纵隔血池 SUV_{mean}(standardized uptake ratio-blood pool, SUR-BP)。统计正常对照患者肺内本底 SUV_{mean} 作为正常参考值,分析肺损伤患者病灶的 FDG 摄取情况。

1.4 诊断及随访 患者的最终诊断以患者出院临床诊断及长期随访为标准。

2 结果

2.1 PET/CT 表现 10 例患者中,2 例病变累及单肺、8 例累及双肺;形态主要表现为磨玻璃密度影、网格影、密度略高的斑片影及实变;除 2 例患者肺内病灶边界相对清晰外,余均表现为模糊的边界;编号 9 患者合并胸膜增厚、胸腔积液,其余患者无胸膜受累。见表 2。

FDG 摄取方面,10 例正常对照患者肺内本底 SUV_{mean} 为 0.20～0.53,中位 SUV_{mean} 为 0.37。以此为正常参考值,化疗性肺损伤患者肺内病灶摄取增高,SUV_{max} 1.33～4.83,中位 SUV_{max} 2.32,SUR-BP 0.88～4.09,中位 SUR-BP 1.66。有症状患者肺内摄取 SUV_{max} 1.67～4.83,中位 SUV_{max} 3.73,SUR-BP 1.23～4.09,中位 SUR-BP 2.66;无症状患者肺内病变 SUV_{max} 1.33～3.33,SUR-BP 0.88～2.30,中位 SUR-BP 1.31。

2.2 治疗及随访 所有患者均暂时停用化疗药物,5 例接受类固醇激素治疗,所有患者在治疗后 5 天～3 个月复查胸部 CT,均显示原有肺内病变明显吸收消散(图 1)。

表 1 10 例化疗性肺损伤患者的一般情况

编号	性别	年龄(岁)	病理类型	化疗方案	化疗疗程	临床表现
1	男	39	NHL,DLBCL	BEACOP	4	发热
2	男	83	NHL,DLBCL	R-CHOP	4	无症状
3	女	46	NHL,DLBCL	R-EPOCH	2	无症状
4	男	58	NHL,DLBCL	R-CHOP	5	无症状
5	男	50	NHL,DLBCL	R-CHOP	3	干咳
6	男	64	NHL,DLBCL	减量 R-BEACOP	8	发热
7	男	59	NHL,DLBCL	R-CHOP	3	呼吸困难,发热
8	女	31	NHL,DLBCL	减量 R-EPOCH	6	无症状
9	男	52	NHL,DLBCL	克拉屈滨	12	活动后气短
10	男	62	NHL,DLBCL	R-GDP	8	无症状

注:BEACOP:环磷酰胺+依托泊苷+长春新碱+多美素+强的松+博莱霉素;R-CHOP:利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+强的松;R-EPOCH:利妥昔单抗+多柔比星+长春新碱+依托泊苷;R-GDP:利妥昔单抗+吉西他滨+顺铂+强的松

表 2　10 例化疗性肺损伤患者的 PET/CT 表现

编号	受累侧	形态	边界	SUV_{max}	纵隔血池 SUV_{mean}	SUR-BP
1	双肺	双肺胸膜下磨玻璃密度影	模糊	3.73	1.40	2.66
2	双肺	右肺上叶局限性网格影，双肺边缘模糊的磨玻璃密度影	模糊	2.04	1.56	1.31
3	双肺	双肺磨玻璃密度影	模糊	1.44	1.64	0.88
4	双肺	双肺上叶尖后段磨玻璃密度影	模糊	1.33	1.41	0.94
5	双肺	双肺胸膜下磨玻璃密度影	清楚	1.84	1.50	1.23
6	双肺	双肺胸膜下小片状磨玻璃密度影	模糊	1.67	1.31	1.27
7	双肺	双肺磨玻璃密度影伴右肺上叶边缘模糊的斑片影	模糊	4.63	1.23	3.76
8	右肺	右肺上叶前段、下叶背段磨玻璃影及网格影	模糊	2.59	1.29	2.01
9	双肺	双肺网格样改变	模糊	4.83	1.18	4.09
10	左肺	左肺下叶实变影	清楚	3.33	1.45	2.30



图 1　患者男，39 岁，DLBCL，BEACOP 方案化疗 4 个周期后发热，PET/CT 显示双肺胸膜下弥漫分布的磨玻璃密度影，伴有放射性摄取增高，SUV_{max}=3.7；患者暂时停药，并接受了静脉激素治疗 2 个月后复查胸部 CT 示原肺内病变基本消失　A. PET/CT 全身 MIP 图；B. CT 图像；C. PET/CT 融合图像；D. 治疗 2 个月后胸部 CT 图像

3　讨论

化疗性肺损伤的发病机制一般认为是化疗药物直接损害肺组织的细胞或引发过敏性或免疫反应，继发非细胞损伤或过敏性损害。病理基础主要是肺间质性损伤及肺泡炎，晚期可进展为弥漫性肺间质纤维化[3]。本研究回顾性分析了既往因淋巴瘤接受 PET/CT 检查、最终临床诊断为化疗性肺损伤的病例，旨在总结出患者的临床和影像特点，对今后的诊断和治疗提供参考。

从发生率来看，本研究接受检查的淋巴瘤患者 234 例，其中 10 例发生化疗性肺损伤，发生率为 4.27%(10/234)，低于研究报道的总体发生率。推测原因可能与本研究对象仅纳入淋巴瘤的患者有关，目前对于淋巴瘤患者化疗性肺损伤的总体发生率尚缺乏大宗数据报道。

从患者接受的化疗方案及疗程来看，以 R-CHOP 方案之后出现化疗性肺损伤最多，而 10 例患者中更有 8 例化疗药物包括利妥昔单抗。病变一般发生在化疗中后期。CHOP 方案曾经是 DLBCL 应用最为广泛的治疗方案。但研究[4]报道 CHOP 方案引起的肺损伤发生率最高达 56.67%，原因可能与环磷酰胺的细胞毒性作用有关。利妥昔单抗的应用明显改善了患者的长期存活率，包含它的 R-CHOP 方案成为新的 DLBCL 一线治疗方案，但其肺损伤作用逐渐受到关注[5]。本研究发现的肺损伤相关的化疗方案以 R-CHOP方案及其他包括利妥昔单抗的方案最多见，既往也有类似报道[6]。

根据 CT 征象，本研究 10 例患者肺内病变分布以双肺多见，呈弥漫性分布或多发局限性病灶，最常见的特点为磨玻璃密度影、斑片样渗出及网格影，与既往报道[4]一致。通常认为化疗药物对于肺内的损伤部位主要在间质和肺泡，本组患者病变位置符合这一特点。

从放射性摄取来看，化疗性肺损伤患者表现为轻至中度 FDG 摄取，SUV_{max} 1.33～4.83，SUR-BP 0.88～4.09，且摄取多较均匀、弥漫。Kazama 等[7]研究发现淋巴瘤患者化疗性肺损伤的 PET 表现主要为双肺弥漫性胸膜下 FDG 摄取增高。Kalkanis 等[8]对于 5 例因利妥昔单抗导致的化疗性肺损伤的淋巴瘤患者的 PET/CT 显像进行分析显示，病变主要表现为胸膜下的线样摄取，SUV_{max} 为 2.0～5.84，与本研究类似。

虽然与其他肿瘤患者相比，淋巴瘤患者化疗性肺

损伤的肺内征象并无特殊之处,但需要注意的是,肺本身就是淋巴瘤可能发生浸润的器官之一,且淋巴瘤肺内浸润也以间质受累多见[9-10],因此部分化疗性肺损伤可能被误诊为淋巴瘤的新发肺内浸润。本研究 10 例患者均表现为原有淋巴瘤病灶明显缩小或消失,但肺内出现了新发病灶,且与淋巴瘤病灶变化不平行,这种病灶变化不一致的现象提醒医师应考虑到淋巴瘤肺内浸润以外的可能,结合其他情况,本组做出了化疗性肺损伤的临床诊断,并最终经治疗与随访复查确诊。因此,如果在患者治疗期间发现新发肺内病变,需要注意结合临床表现和实验室检查慎重诊断,以免延误治疗。

本研究 10 例化疗性肺损伤患者中 5 例并无明显临床症状,仅以 PET/CT 出现肺内病变和异常摄取为首发表现。既往也有研究[7]认为 PET/CT 的优势就在于发现无症状的化疗性肺损伤。虽然本研究样本量较小,但也初步发现有症状的患者 FDG 摄取及 SUR-BP 的中位数均高于无症状的患者。研究[2,11]显示对于化疗性肺损伤的患者,肺内病灶 FDG 摄取可能与病灶活性相关。

总之,淋巴瘤患者化疗性肺损伤多发生在化疗中后期,关系最密切的化疗方案与药物是 R-CHOP 方案和利妥昔单抗,患者可表现为发热、干咳、气短,但部分患者症状不明显,常于常规 PET/CT 疗效评估中意外发现。影像学表现以双肺分布、弥漫浸润多见,间质侵犯为主,呈磨玻璃密度、斑片浸润或实变影,PET/CT 摄取轻至中度增高。早期应用激素后临床症状及影像学表现均可得到迅速缓解。PET/CT 在此疾病中的作用是早期发现尚未出现临床症状的肺损伤,以尽早开始临床干预。在今后的 PET/CT 检查中,应对这一疾病加强认识,使患者早期得到正确治疗。

[参考文献]

[1] Yamane T, Daimaru O, Ito S, et al. Drug-induced pneumonitis detected earlier by 18F-FDG-PET than by high-resolution CT: A case report with non-Hodgkin's lymphoma. Ann Nucl Med, 2008, 22(8):719-722.

[2] Buchler T, Bomanji J, Lee SM. FDG-PET in bleomycin-induced pneumonitis following ABVD chemotherapy for Hodgkin's disease—a useful tool for monitoring pulmonary toxicity and disease activity. Haematologica, 2007,92(11):e120-e121.

[3] Matsuno O. Drug-induced interstitial lung disease: Mechanisms and best diagnostic approaches. Respir Res, 2012, 13(1): 579-583.

[4] Sun Z, Li X, Wu X, et al. Clinical analysis of chronic lung injury in patients with non-Hodgkin lymphoma after CHOP chemotherapy. Tumour Biol, 2014,35(12):12601-12605.

[5] Barber NA, Ganti AK. Pulmonary toxicities from targeted therapies: A review. Target Oncol, 2011,6(4):235-243.

[6] 赵伟,董菲,王晶,等.恶性血液肿瘤患者化疗后肺损伤 26 例临床分析.白血病·淋巴瘤,2013,22(2):94-97.

[7] Kazama T, Faria SC, Uchida Y, et al. Pulmonary drug toxicity: FDG-PET findings in patients with lymphoma. Ann Nucl Med, 2008,22(2):111-114.

[8] Kalkanis D, Stefanovic A, Paes F, et al. [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography detection of asymptomatic late pulmonary toxicity in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy. Leuk Lymphoma, 2009,50(6):904-911.

[9] William J, Variakojis D, Yeldandi A, et al. Lymphoproliferative neoplasms of the lung: A review. Arch Pathol Lab Med, 2013, 137(3):382-391.

[10] 冉鹏程,田嘉禾,王瑞民,等.^{18}F-FDG PET/CT 诊断原发性肺淋巴瘤.中国医学影像技术,2011,27(10):2021-2025.

[11] Morikawa M, Demura Y, Mizuno S, et al. FDG positron emission tomography imaging of drug-induced pneumonitis. Ann Nucl Med, 2008,22(4):335-338.

关键词

关键词又称主题词,是位于摘要之后,在论文中起关键作用的、最能说明问题的、代表论文特征的名词或词组。它通常来自于题目,也可以从论文中挑选。一般每篇论文要求 2～5 个关键词。每个关键词都可以作为检索论文的信息,若选择不当,会影响他人的检索效果。医学上现在主要使用美国《医学索引》(Index Medicus)的医学主题词表(Medical Subject Headings, MeSH)最新版作为规范,亦可参考中国医学科学院情报研究所翻译地英汉对照《医学主题词注释字顺表》。非主题词表的关键词为自由词,只有必要时,才可排列于最后。有些新词也可选用几个直接相关的主题词进行搭配。