

影像学技术在霍奇金淋巴瘤诊疗中的价值

戴娜 吴翼伟

【摘要】 在我国,霍奇金淋巴瘤(HL)占全部恶性淋巴瘤的10.9%,约90%起源于淋巴结,通常呈对称性淋巴结肿大,很少累及结外组织。HL对放疗、化疗很敏感,是可治愈的肿瘤之一。该文主要就CT成像、MRI、 ^{67}Ga 成像、PET或PET/CT在HL诊断及预后评估等方面的应用作一综述,以进一步提高对HL影像学表现及其临床应用的认知。

【关键词】 淋巴瘤,霍奇金;体层摄影术,X线计算机;磁共振成像;正电子发射断层显像术

The value of medical imaging methods in diagnosis and treatment of Hodgkin lymphoma Dai Na, Wu Yiwei. Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital, Soochow University, Suzhou 215000, China

Corresponding author: Wu Yiwei, Email: Wuyiwei3988@gmail.com

【Abstract】 Hodgkin lymphoma(HL)accounts for 10.9% of all malignant lymphoma in China. About 90% of HL originates from the lymph nodes. The involved lymph nodes are usually symmetrical. HL seldom involves extranodal tissues. HL is one of the curable tumors and sensitive to chemotherapy and radiotherapy. This article aims to improving the knowledge of the value of medical imaging methods in diagnosis and treatment of HL by reviewing the present state of CT, MRI, ^{67}Ga and PET or PET/CT in imaging of HL.

【Key words】 Lymphoma, Hodgkin; Tomography, X-ray computed; Magnetic resonance imaging; Positron-emission tomography

淋巴瘤是起源于人类免疫系统细胞及其前体细胞的恶性增殖性疾病,每年新发病例约20 000例,年平均病死率约为1.46/10万,位居全国恶性肿瘤的第11位^[1]。淋巴瘤可分为霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)。在我国,HL占全部恶性淋巴瘤的10.9%,约90%首先表现为淋巴结肿大,通常呈对称性淋巴结肿大,很少累及结外组织。HL对放疗、化疗很敏感,是可治愈的肿瘤之一,其5年无病生存率(event-free survival, EFS)约为80%。目前对于HL的诊断、分期及治疗的评估主要依靠影像学检查,如超声检查(ultrasonography, US)、CT、MRI、 ^{67}Ga 肿瘤显像、PET/CT等。CT、MRI已成为现今用于评价淋巴瘤分期、治疗效果的最常用的显像技术之一。 ^{18}F -FDG PET/CT以其灵敏度高、特异性强、准确性好的优点越来越广泛地应

用于恶性淋巴瘤的临床实践,并对肿瘤的诊断和分期、疗效评估、预后判断具有重要的临床价值。

1 淋巴瘤诊断常用的影像学技术

CT是利用灰度反映器官和组织对X射线的吸收程度,它能较清楚地显示软组织构成的器官,并可在良好的图像背景上确切显示病灶图像。但是,CT存在一些本质上的不足,如不能探测小病灶,尤其是在实质器官边缘的一些小病灶,并且只能检测病灶的形态而不能评价其功能。更重要的是,由于CT并不能从形态学上区分已经纤维化的淋巴结还是被淋巴瘤侵袭的淋巴结,以致其不能对0.5~1.5 cm的淋巴结进行良恶性鉴别。即便如此,CT仍是现今用于评价淋巴瘤分期、治疗效果的最常用的一种显像技术。

MRI是利用人体组织及病灶的不同弛豫时间在T1加权成像、T2加权成像、质子密度加权成像(proton density weighted imaging, PDWI)上产生不同的信号强度,具体表现为不同的灰度。弥散加权

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.02.011

作者单位: 215000, 苏州大学附属第一医院核医学科

通信作者: 吴翼伟(Email: Wuyiwei3988@gmail.com)

成像(diffusion weighted imaging, DWI)与组织中的细胞密度、水的含量密切相关,它反映的是组织中水分子的扩散运动,也是最常用于评价淋巴瘤的序列之一。MRI的优势在于较高的空间和时间分辨率,可同时获得三维解剖结构及生理、病理、代谢、血流灌注等信息。其不足之处为噪音大,要求较长的检测时间,且在呼吸系统以及纵隔病变中的应用价值有限^[2]。

⁶⁷Ga的生物学特性与3价铁离子相似,在血液中可与转铁蛋白结合,进入肿瘤后由于肿瘤组织内pH值偏低,促使⁶⁷Ga从转铁蛋白解离下来而与肿瘤细胞膜上的乳铁蛋白结合,从而使肿瘤部位的放射性摄取增高。

¹⁸F-FDG PET的基本原理是将¹⁸F标记在FDG上制成探针,将这种探针注入人体后,观察一定时间内¹⁸F-FDG在体内的分布、代谢、排泄情况,以了解人体内各组织器官的葡萄糖代谢功能。PET具有很高的灵敏度,但空间分辨率较低。而PET/CT融合成像实现了PET与CT的融合,从而在高灵敏度的基础上提高了空间分辨率及准确率。PET重要的半定量指标SUV,具有可重复性,可用于评价淋巴瘤的代谢活性,在评价淋巴瘤治疗后疗效中得到了十分广泛的应用。

2 影像学技术在HL分期中的应用

目前,在HL分期体系中最常用的为Ann Arbor-Cotswold改良分期^[3],它将HL分为:I期:一个淋巴结区域或淋巴样结构(如脾、胸腺或韦氏环)受侵(I期),或一个淋巴结外器官或部位受侵(IE期);II期:横膈一侧两个或两个以上淋巴结区域受侵(II期),或者一个淋巴结外器官和(或)部位局部延续性受侵合并横膈同侧区域的淋巴结受侵(IIe);III期:横膈两侧的淋巴结区域受侵,可合并局部结外器官或部位受侵;或合并脾受侵;或结外器官和脾受侵;其中III期又分为III1期(有或无脾门、脾脏、腹腔动脉淋巴结、肝门淋巴结受侵)和III2期(伴有腹主动脉旁淋巴结、盆腔淋巴结和肠系膜淋巴结受侵);IV期:同时伴有远处一个或多个结外器官广泛受侵。

不同类型及不同分期的HL,其治疗方案以及预后亦各不相同。对于IA期与IIA期的HL,过去通常以扩大照射范围为主要治疗方法,现在普遍采

用适当的联合化疗方案——阿霉素+博来霉素+长春花碱+氮烯唑胺(Adriamycin+Bleomycin+Vinblastin+Dacarbazine, ABVD);而其余分期的HL则采用联合化疗以及局部巩固放疗为主要疗法。Enhert等^[4]报道,ABVD联合局部放疗治疗早期HL的10年无进展生存率(progression free survival, PFS)约为90%。2009年Federico等^[5]报道,采用ABVD方案治疗II期、III期及IV期HL 6个疗程,结果表明,完全缓解(complete remission, CR)率为84%,5年PFS及5年总生存率(overall survival, OS)分别为68%及84%。由此可知,对每例HL患者应进行精确地分期,才能选择出最合适的个性化治疗方案并对疾病预后作出较准确地评估。

目前,临床上仍将CT检查作为淋巴瘤诊断和分期的首选影像学检查方法。无论是观察瘤体,还是观察淋巴结肿大及腹腔脏器受累情况,CT都具有较高的诊断灵敏度和特异度。恶性淋巴瘤在CT上有特征性的显像特点,比如病灶的密度改变、血管穿入(尤其是肠系膜淋巴瘤的“三明治现象”)以及组织器官的形态改变等。腹部淋巴瘤的瘤体在CT平扫上多呈中等密度,平扫CT值多为40~50 HU,增强后呈轻度至中度较均匀强化。腹腔及腹膜后淋巴结增大是腹部淋巴瘤最常见的影像学表现。其淋巴结通常呈类圆形或椭圆形增大,部分融合成不规则肿块,少数病灶内可出现坏死。并且,多排CT提升了扫描速度,使得全身增强CT扫描成为可能。所以,CT仍是评价淋巴瘤的重要方法之一。全身CT评估出的有良好预后的早期HL(病灶直径<10 cm,分期为IA或IIA),在接受标准化疗以及病变累及区放疗后,可得到约95%的治愈率^[6]。但若CT显像中出现不明确病灶或是诊断为晚期HL,则需要行PET/CT做进一步检查并更正分期。

李琼等^[7]研究报道,DWI在淋巴瘤检出及疗效监测方面均具有显著价值,优于常规MRI T2加权成像,有助于快速、准确、无创、灵敏地监测治疗效果,是常规MRI检查的有益补充。DWI是目前唯一的反映组织水分子活动状况的无创性功能成像技术。DWI通常采用平面回波成像序列,可用表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)来代替实际扩散系数。随着MRI技术的迅速发展,扩散成像能够增加MRI检测变化的灵敏度,国内外已广泛应用于神经系统,特别是超早期脑梗死的

诊断。国外已将 DWI 技术应用于全身 MRI, DWI 的出现使得快速的全身淋巴结成像成为可能^[8]。

背景信号抑制 DWI 序列 (diffusion weighted imaging with background signal suppression, DWIBS) 是 DWI 的一种新技术, 对肿瘤性淋巴结判断具有较高的灵敏度, 对淋巴瘤分期有重要价值, 也有利于临床淋巴瘤治疗疗效的判断。Torabi 等^[9]的研究结果表明, 当淋巴瘤患者的淋巴结形态及大小未发生变化时, DWIBS 就可显示恶性淋巴结明显的弥散受限 (与正常淋巴结相比), 体现了 DWIBS 的优势, 因此 DWIBS 可作为一种较好的评估淋巴结转移的影像学检查方法。Komori 等^[10]运用 DWIBS 技术对淋巴瘤患者进行显像发现, 其显示病变的清晰度超过 PET。同样 Komori 等^[10]对 DWIBS 和 PET/CT 对病灶检出的灵敏度进行对照分析, 结果显示: DWIBS 的灵敏度为 92.6%, PET/CT 的灵敏度为 81.5%。因此认为, DWIBS 是一种新型的无创性功能成像新技术, 在淋巴瘤诊断中具有较好的应用前景。有研究显示, MRI 对病变淋巴结的灵敏度和特异度可达 98% 和 99%, 对结外淋巴瘤的灵敏度和特异度为 91% 和 99%, 而 PET/CT 对结外淋巴瘤的灵敏度和特异度可达到 96% 和 100%^[11]。因此, 研究人员指出, 由于 MRI 和 PET/CT 对淋巴瘤病灶有较高的一致性, 因此对于儿童和青少年淋巴瘤, MRI 可替代 PET/CT 作为初始分期的一线选择^[11]。Okada 等^[12]在总结其工作经验时指出, ¹⁸F-FDG PET 与 DWI 相比, 前者对于淋巴瘤病灶具有更高的特异度, 并能诊断出脾脏的淋巴瘤病灶, 但其缺点在于炎症造成了一定的假阳性; 后者对于淋巴瘤具有更高的灵敏度, 且能探测出更多皮下的病灶, 但提高了一些正常淋巴结的假阳性率, 且由于心血管系统造成的伪影导致纵隔病变检测率很低。另外, MRI 对中枢神经系统淋巴瘤以及骨髓淋巴瘤浸润的检测具有其独特的优势^[13]。比如 PET 可能检出中枢神经系统的恶性病变, 却不能对其病理类型进行鉴别, 但 MRI 可利用其弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 中的各异向性值 (fractional anisotropy value, FA) 和 ADC 区分出中枢神经系统的淋巴瘤和多形性胶质母细胞瘤^[14]; 可利用骨骼肌淋巴瘤在 MRI 上的特点, 使其与其他种类软组织肿瘤以及肿瘤样病变得以区分^[15]。此外, ADC 还可以精确诊断眼附件淋巴瘤, 研究显示, 其对诊

断眼附件淋巴瘤的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确率分别为 96%、93%、88%、98.2% 和 94.4%; 并且此值的动态变化还可辅助评价其治疗效果^[16]。

尽管 MRI 全身 DWI 技术显示了良好的应用前景, 但目前在临床应用中仍受到许多限制: ①平面回波成像 (echo planar imaging, EPI) 序列图像易产生各种各样的伪影, 小病变的 ADC 难以准确测量, 甚至掩盖病变; ②全身 DWI 仍受其扫描范围的影响和视野的限制, 难以显示四肢远端的病灶; ③由于颅脑高信号干扰, 颅脑病灶显示差; ④EPI 对磁场不均匀极为敏感, 在含气界面易产生严重图形扭曲变形, 如颈部图像质量亦较差, 难以分辨大血管和淋巴结; 胃肠道高信号的干扰导致邻近腹部淋巴结病灶的假阴性和假阳性; ⑤全身 DWI 淋巴结显像特异度仍不高, 不同疾病的 ADC 重叠, 特别是淋巴瘤性及转移性淋巴结, 与国内外文献相仿, 难以鉴别, 因此对淋巴结性质的判断还需要结合其他影像学资料进行综合分析。全身 DWI 技术的应用还有待进一步的改善和更大范围的研究^[17]。

⁶⁷Ga 肿瘤显像也可用于辅助 HL 的分期, 但其特异度及灵敏度均低于 ¹⁸F-FDG PET 或 PET/CT。在对侵袭性 NHL 以及 HL 治疗前的评价中, ¹⁸F-FDG PET 的灵敏度为 100%, 而 ⁶⁷Ga 显像的灵敏度为 71.5%^[18]。PET 与 ⁶⁷Ga 显像相比, 除了在灵敏度方面具有绝对优势外, 其操作也相对简便, 可以在注射药物后 2 h 内完成检查, 同时患者可获得相对较低的辐射剂量^[19]。

¹⁸F-FDG PET 对治疗前无论是结内还是结外的 HL 病变组织, 都具有很高的灵敏度。由于 ¹⁸F-FDG PET 不仅能反映肿瘤组织的代谢功能, 还能从分子水平上反映细胞的生化过程, 而 PET/CT 融合成像更能在高灵敏度的基础上提高空间分辨率, 因此 PET/CT 对于探测治疗前 HL 病灶的灵敏度要高于任何一种显像技术^[20]。但也有研究认为, 对于肝脾区淋巴瘤, 增强 CT 的准确率可能要高于 PET/CT^[21]。Picardi 等^[22]利用 PET/增强 CT 融合显像技术, 对 103 例 HL 患者进行分期, 并对其发现的肝脾区病灶进行分析并强化治疗方案, 中期随访时间为 27 个月, 发现其 EFS 要显著高于单独使用 PET 和诊断性 CT 后进行分期的 HL 患者 (95% vs. 81%, $P < 0.05$)。因此, PET/增强 CT 可作为 HL 患者的前

沿精确诊断工具,并能有效指导治疗方案。有研究表明,淋巴瘤全身病灶摄取 FDG 的高低与淋巴瘤侵袭性有关,与细胞学起源及临床分期无关,并且 HL 的全身平均肿瘤/纵隔血池 SUV_{max} 比值为 $4.50 \pm 1.54^{[23]}$ 。对于 HL 患者, PET 虽不能取代骨髓活检,但与骨髓活检能起到互补作用,由于其能指导骨髓活检的位置,因此能提高 HL 患者骨髓活检的灵敏度,并能指导治疗策略以及预后评价的改变^[24]。目前, PET/CT 以其灵敏度高、特异性强、准确率高的优点越来越广泛地应用于恶性淋巴瘤的分期。Connors^[20]总结了理论上应用 PET/CT 评价淋巴瘤初始分期的优点:灵敏度高,能指出更多可能的病灶;能够提高分期,这将导致治疗方案的改变及预后的改变;如果需要放射治疗,可合理扩大照射野;为治疗后疗效的评价提供信息;减少在治疗后疗效评价中与淋巴瘤无关的病灶引起的假阳性,如棕色脂肪、一些炎性反应等。但是,证明 PET 能提高或者降低 HL 分期的研究,大多是基于假设 PET 检测出的额外阳性病灶均为真阳性的理论上,而并未对这些额外病灶全部或至少是大部分进行活检加以证实;另外一些研究是将 HL 治疗后使治疗前 PET 显像阳性病灶消失作为证明原 PET 显像阳性病灶为真阳性的“证据”,但事实上一些假阳性的病灶如炎症、外伤造成的骨折或是局部骨质破坏,也可因抗炎治疗或是一段时间后的自然愈合而达到所谓“治疗后 PET 阴性”的结果^[18-19,22]。虽然现在大多应用的 PET/CT 融合成像技术可大大减少单纯 PET 检查中出现的假阳性,但要证明 PET 或 PET/CT 检测出的额外 HL 病灶均为真阳性还需进一步深入研究。

3 影像学技术在 HL 治疗中期的应用

早期识别预后不良年轻患者并给予强化治疗,加强并发症监测,HL 患者的生存情况将得到进一步提高^[25]。目前已有多个研究中心对 HL 患者一线治疗中期的 ^{18}F -FDG PET 价值进行了临床研究,包括对相应治疗方案的调整,以及对其预后的评估。欧洲肿瘤研究与治疗组织的淋巴瘤研究小组认为^[26],对于采用 ABVD 方案进行 2 个疗程治疗后, PET 阴性的 HL 患者可将放疗从标准治疗方案中去除,而对于 PET 阳性的患者则需要将 ABVD 方案提升为博来霉素、依托泊苷、多柔比星、环磷

酰胺、长春新碱、甲基苄肼及泼尼松(bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, oncovin, procarbazine and prednisone, BEACOPP)+巩固性放疗的治疗方案。目的就是对于标准治疗敏感的患者要降低不良反应、延长生存期,而对于标准治疗不敏感的患者则需增强治疗强度以提高治愈可能。Straus 等^[27]研究发现,对于小病灶早期 HL 患者,治疗中期 PET 结果分别为阴性和阳性时,其 2 年 PFS 分别为 88%和 54%;而一线治疗结束后 PET 阴性和阳性结果的患者,其 2 年 PFS 为 89%和 27%。即无论治疗中期还是一线治疗结束后的 PET 都能很好地评估患者预后。且治疗中期 PET/CT 检查为阴性的患者,无论其选择继续化疗或加以放射治疗,随访 2~4 年,这些患者均获得了 95%的 PFS^[22]。但也有少数研究显示,治疗中期 PET 结果为阳性和阴性的小病灶早期 HL 患者,其 PFS 没有显著性差异,即治疗中期的 PET 检查不能提示预后^[28]。应注意的是,治疗中期的 PET/CT 检查应尽可能地在下一轮治疗开始前进行,以避免因组织对治疗的反应而引起的假阳性。而对于晚期的 HL,治疗中期行 PET 或 PET/CT 检查所示的结果是否能指导后续治疗方案改变及提示预后的问题上还存在有争议。有研究表明,早期 PET 或 PET/CT 可指导晚期高风险 HL 的后继治疗方案的选择^[29],其阴性结果对晚期 HL 具有很高的阴性预测值^[30],并可强烈提示其预后^[31]。其中,对于利用 BEACOPP 方案化疗的晚期 HL 患者,4 次化疗后行 PET 检查可能是一个非常好的预后评估指标^[30]。另有研究认为,对于非巨块型早期 HL,治疗中期 PET/CT 检查结果的可重复性不强,且对提示预后的作用并不十分显著;并且有些患者在 2 次化疗后行 PET/CT 检查虽依旧有阳性结果,但若按原化疗方案继续治疗,也可被治愈。而这些患者若仅仅根据 PET/CT 结果而改变治疗方案,使用更强烈的化疗或者放疗方案,则会增加不必要的不良反应^[32]。

4 影像学技术在 HL 一线治疗完成后的应用

HL 治疗完成后的疗效判断通常由全身 CT 及骨髓活检来评估,若初始骨髓活检为阳性,治疗后为阴性,加上治疗后全身 CT 结果阴性,则可评价为完全缓解。1999 年国际工作组曾发表一篇评估 NHL 治疗后疗效的指南,其中指出:CT 上显示最

大径不超过 1.5 cm 的淋巴结定义为正常淋巴结；原淋巴瘤病灶在治疗后缩小 75%以上即定义为“完全缓解”^[33]。2007 年国际工作组对疗效评价标准进行了修订^[34]，新指南将 PET 纳入淋巴瘤的疗效评估，指出对于 FDG 高亲和性淋巴瘤，治疗前未行 PET 扫描或 PET 扫描后阳性者，治疗后任何大小的残留病灶的 PET 为阴性，则可认为符合完全缓解。

Re 等^[35]在研究 CT 和 ⁶⁷Ga 显像在 HL 一线治疗中后期的作用时，设置了两个参数：①“⁶⁷Ga 残余摄取”，即完成化疗后行 ⁶⁷Ga 显像依然有明显病灶者称“⁶⁷Ga 残余摄取阳性”；②“CT 病情进展”，即最后两个疗程化疗前后分别行两次 CT 检查，若显示有病情进展，则称“CT 病情进展阳性”。其研究显示，这两个参数可预测 HL 患者的 PFS，两者都为阴性的患者其随访 3 年的 PFS 明显高于其余患者；并能指导部分患者避免后续放射治疗，而同时不明显改变其良好预后^[35]。HL 治疗完成后行 CT 检查有很高的阴性预测值(91.2%)，并不低于 PET 的阴性预测值(90.4%)^[36]。但是，很多完成化疗疗程后的淋巴瘤患者在 CT 上仍显示存在阳性病灶(如有直径>1.5 cm 的淋巴结)。这些“阳性病灶”中有些是淋巴瘤组织，有些是原先的病灶经治疗遗留下的纤维化团块，此外反应性增生的淋巴结也可能被误认为肿瘤性淋巴结。即单纯的全身 CT 检查极易造成假阳性结果，导致不必要的二次治疗，既给患者增加了潜在的远期不良反应，又增加了多余的治疗费用。因此，根据淋巴结大小来判断治疗后的改变有一定局限。而由于已经纤维化的淋巴结在 PET 上通常表现为无代谢或者低代谢的组织，在这种情况下，若利用 ¹⁸F-FDG PET/CT 进行治疗后的评估，则可分辨这些 CT 上的“阳性病灶”究竟是否为残留的淋巴瘤病灶还是已纤维化的良性组织，从而大大提高疗效评价的准确率。

利用治疗前后淋巴瘤组织在 MRI 上的信号强度发生改变，从而评价治疗效果。有活性的淋巴瘤病灶在 T2 加权成像序列上为高信号，而治疗后的无活性组织因其细胞密度和水含量降低，转为低信号，从而评估残余病灶的复发情况。因此，利用 MRI 评估残余病灶需要与治疗前的 MRI 进行对比。国内研究发现，淋巴瘤患者治疗前后 ADC 的变化在一定程度上反映了淋巴瘤细胞在体内的

消长^[37]。但 MRI 对评价残余病灶复发情况的灵敏度仅为 45%~90%，特异度为 80%~90%^[13]。造成这种灵敏度和特异度较低的原因可能与组织的坏死、不成熟纤维组织、水肿以及炎症造成的 T2 加权成像序列上的高信号有关。

治疗后行 PET/CT 检查可用于评估疗效、监测残余病灶、对是否需要进一步高强度的化疗以及干细胞移植提出建议。研究显示，在完成全程化疗后行 PET/CT 检查结果阴性的 HL 患者，随访 5 年后 PFS 为 92%^[38]，且对于小病灶早期的 HL 患者，无论治疗中期的 PET 是否为阴性，治疗完成后的 PET 结果都能高度提示患者的预后^[28]。同样，对于晚期 HL，经 ABVD 方案全程化疗后获得治疗后 PET/CT 阴性结果的患者，5 年随访可获得 90% 的 PFS^[22]。而且由于 PET 具有较高的阴性预测价值，在 CT 上存在病灶但 PET 检查为阴性的 HL 患者无需进行后续的放射治疗，与一线治疗后获得完全缓解的患者相比，前者并不会增加疾病进展或复发的危险^[39]。一项后续研究表明，即使在 ABVD 方案全程化疗后仍显示有 PET 阳性病灶的患者，经巩固性放疗后，大部分患者仍可得到缓解^[40]。但是，由于 HL 治疗后行 PET/CT 存在 15% 的假阳性，若此时 PET/CT 显示仍有阳性病灶，仍需对病灶处行组织活检及病理分析，才能避免因炎症等造成的 PET 假阳性，并避免因此导致的过度治疗^[41]。

应注意的是，治疗后的 PET/CT 检查应在治疗完成后 6~8 周(至少在 3 周后)进行，以避免放疗本身引起的炎症等假阳性结果。同时，应注意淋巴瘤治疗后的生理性摄取：化疗完成后 2~4 周骨髓和脾脏出现弥漫性的放射性摄取，如果治疗中运用了造血刺激因子，这种生理性摄取会更加显著；有 16% 的儿童和青少年在治疗后 2~6 个月出现胸腺的放射性高摄取，并且将持续至治疗后 12~24 个月^[42]。有研究人员提出，可利用低剂量 PET/CT 检查对儿童淋巴瘤患者进行疗效评价，并且将扫描野局限至治疗前检查确定的病灶范围内，这样可使患者所受辐射剂量减少 27.3%(约 4 mSv)，同时不降低病灶的检出率^[43]。

5 影像学技术在 HL 随访中的应用

目前，PET/CT 和多排 CT 常作为淋巴瘤治疗

后监测有无复发的首选检查。Petrausch 等^[44]总结了影响 HL 复发的危险因素及需要利用 PET/CT 随访的情况：一线治疗后无形态学病灶残留、无症状、早期的 HL 患者无需 PET/CT 随访；一线治疗后有形态学病灶残留但无症状的 HL 患者应在一线治疗后的 24 个月内进行 PET/CT 随访；而初始分期为晚期的 HL 患者需要大于 24 个月的长期 PET/CT 随访。但也有研究指出，晚期 HL 患者在达到“完全缓解”后，复发的概率只有 20%，而且通常是在至少 5~10 年后出现复发灶^[22]。如果 HL 患者在达到“完全缓解”后，每年进行两次的 PET/CT 检查，由于一些良性炎症性病变在 PET 上也表现为高葡萄糖代谢灶，因而很有可能出现“假阳性”的概率并不低于“真阳性”的概率的情况。Lee 等^[45]研究比较了 HL 经治疗初次缓解后，利用 PET/CT 和 CT 对其预后随访，发现 PET/CT 的阳性预测值为 22.9%，而 CT 的阳性预测值为 28.6%，结合前者昂贵的费用，因此仅利用 CT 进行 HL 初次缓解后的随访即可。另 Zinzani 等^[46]通过研究 HL 随访中 PET 阳性的纵隔病灶与活检结果的比较，证实了 PET/CT 在监测 HL 是否复发中意义不大，不仅会使患者接受不必要的照射，而且检测出的“阳性病灶”大多与淋巴瘤无关，并且还指出决定是否需要活检需同时考虑不同患者的个体化临床因素以及影像结果。El-Galaly 等^[47]也表示，随访中 PET/CT 的阴性结果可以排除 HL 的复发，但此项检查的低阳性预测值以及昂贵的费用并不适用于 HL 患者治疗后的监测。但如果 HL 患者在随访中出现了新的临床症状，或者是临床疑似复发的病例，此时利用 PET 监测则有一定价值：PET 阴性结果可排除疾病复发或者第二肿瘤的发生，并且在所有发现的恶性肿瘤病例中，PET 皆为阳性结果^[36]。

除了可利用 CT 进行治疗后 HL 患者的病情监测，还可利用 CT 冠脉造影监测纵隔 HL 患者放射治疗后的冠脉病变。纵隔 HL 病灶的放射治疗可能增高患者罹患冠脉疾病的危险，尤其是对于年龄较小的 HL 患者。接受过纵隔放射治疗的 HL 患者，20 至 30 年后其冠脉钙化分数要显著高于同年龄组的其他患者。CT 冠脉造影和钙化分数可较好地评估放射相关的冠脉疾病^[48]。

目前国内外还没有利用全身 MRI 对淋巴瘤患者进行治疗后随访监测的相关研究。

6 影像学技术在复发或难治性 HL 二次治疗中的应用

尽管 HL 的治愈率很高，但仍有约 25% 的 HL 患者在首次治疗后有残余病灶，或者在达到“完全缓解”后出现复发。这些患者在二次治疗中通常会给予二线化疗，如果治疗有效，则再给予高剂量化疗以及自体干细胞移植。而 PET/CT 又是否能准确提示二次治疗的疗效仍然存有争议。

Cole 等^[49]通过评价难治性儿童 HL 二次化疗中期 PET 价值进行回顾性研究发现，PET 诊断的完全缓解率(46%)要高于 CT 诊断的完全缓解率(24%)，但根据其随访发现，二次化疗中期 PET 的诊断结果与难治性 HL 患者的 PFS 或 OS 皆无相关性。但由于其病例数较少，因此此项结论还需更多客观的后续研究来完善。另有研究指出，异体干细胞移植前 PET 为阴性结果的淋巴瘤患者(包括 HL 患者)，其 3 年 OS (76% vs. 33%, $P=0.001$) 及 PFS (73% vs. 31%, $P=0.001$) 都要显著优于 PET 阳性的患者，因此可以将 PET 作为评估减低预处理剂量的异体干细胞移植术预后的精确手段^[50]。由此提出一项新的课题：应研制出一种新药或者新的化疗方案，以便使干细胞移植前 PET 阳性的 HL 患者继续治疗，使其在干细胞移植术后得到更好的预后。

7 展望

近年来，CT 设备和技术发展速度很快，多排 CT 的应用已相当普及，多平面成像、CT 血管成像、仿真内镜及灌注成像等在淋巴瘤的检测和治疗后随访中的应用越来越多。多平面重建可同时在冠状位、矢状位和横断位上多方位显示病灶的形态和累及范围。CT 血管成像可显示淋巴瘤与血管间的关系。仿真内镜可对胃肠道淋巴瘤腔内累及的情况进行直观、全面地显示。CT 灌注成像采用量化方式反映肿瘤内部的血流动力学改变和血供特征，有助于鉴别肿瘤的良好恶性，并可用于评价淋巴瘤治疗的疗效，预测肿瘤的恶性程度及其转归等，其中血流量和毛细血管渗透率在肿瘤评估方面的应用价值最大。Ghai 等^[51]研究显示，淋巴瘤的血流量及时间-密度曲线强化峰值可显著高于其他恶性肿瘤所致的转移淋巴结的改变，且到达峰值的时间明显早

于转移性淋巴结。

如前文所述, MRI 全身 DWI 技术显示了良好的应用前景, 但同时亦存在很多不足, 因此全身 DWI 技术的应用还有待进一步的改善和更大范围的研究。磁共振波谱(magnetic resonance spectrum, MRS)是目前唯一无创性反映人体内部组织器官代谢产物变化的定量分析方法。目前用于临床的是氢波谱(^1H), 而 ^{31}P MRS 仅有少量研究报道。Huang 等^[52]对 MRS 研究发现, 其能动态探测早期 NHL 对于化疗药物的反应, 在使用环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone, CHOP)方案治疗 NHL 一个周期(以一周为一个周期)后, 肿瘤组织中乳酸盐和胆碱水平显著下降, 治疗两个周期后肿瘤组织中丙炔醇乙氧基化合物/ β -三磷酸核苷(由 ^{31}P MRS 测得)水平显著下降, 从而证实了 ^{31}P MRS 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者化疗后的随访中具有较大价值, 可作为术后随访的生物学标志。

目前, 国内外临床上 PET/CT 诊断淋巴瘤多以 ^{18}F -FDG 为显像剂, 但由于 ^{18}F -FDG 特异性受限, 除了在肿瘤组织中显像, 还可以在炎症部位聚积, 如肉芽肿、结核及脓肿, 因此易造成假阳性。研制开发新型肿瘤放射性显像剂成为正电子显像的研究热点。无限增殖是肿瘤细胞的特性, 因而用正电子核素标记的核苷及其类似物成为一种极具潜力的肿瘤显像剂。 $3'$ -脱氧- $3'$ - ^{18}F -氟代胸苷($3'$ -deoxy- $3'$ - ^{18}F -fluorothymidine, ^{18}F -FLT)是一种具有良好应用前景的 PET 显像剂。有文献报道, 在人类多种肿瘤中, ^{18}F -FLT PET 与肿瘤增殖实验室检测方法(包括 Ki-67 表达)等具有相关性^[53-54]。 ^{18}F -FLT 通过嘧啶补救途径代谢并显像, 该途径把血液中的胸苷及其类似物转运到细胞内, 然后磷酸化, 为增殖细胞提供 DNA 合成所需的核苷酸。在肿瘤细胞内, ^{18}F -FLT 作为底物被胸苷激酶 1 磷酸化, 从而被俘获在细胞内。由于 ^{18}F -FLT 参与 DNA 旁路代谢, 代表了肿瘤细胞的增殖性, 在炎症部位不会显影, 因此对淋巴瘤的影像学诊断具有独特的优势。在恶性程度很高的肿瘤中, 胸苷激酶 1 活性可能受更加复杂的因素影响, 它不只是反映细胞周期阶段特征, 还可能与肿瘤恶性度相关, 如肿瘤细胞内高的突变率。因此, ^{18}F -FLT PET 不仅反映细胞增殖, 而且还反映肿瘤的恶性程度。Lawrence 等^[55]报道 9

只患 NHL 的犬, 在其治疗前后分别进行 ^{18}F -FLT PET 显像, 其结果显示, ^{18}F -FLT 摄取程度与淋巴瘤治疗疗效相关, 能先于临床和细胞学检查证实肿瘤复发, 且证实肿瘤增殖降低与 SUV 下降具有相关性。在临床研究中, 有研究认为 ^{18}F -FLT 适于恶性淋巴瘤显像, 可无创性区分惰性和侵袭性淋巴瘤, 并早期探测疾病进展及部分淋巴瘤的病例转型^[56]; ^{18}F -FLT PET/CT 对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤检测的灵敏度、特异度均明显优于 CT, 能够协助弥漫性大 B 细胞淋巴瘤准确分期^[57]; 治疗前 ^{18}F -FLT 摄取程度可能对 NHL 患者的治疗效果具有一定的预测作用^[58]。 ^{18}F -FLT PET 显像的缺点是在骨骼及肝脏具有生理性摄取, 对这些部位的病灶易产生假阴性。对于 HL, 目前尚缺乏大规模、多中心和前瞻性研究确定 ^{18}F -FLT PET 显像在其临床中的作用。相信经过更多更深入的研究, 不久的将来 ^{18}F -FLT PET 显像能够应用于临床实践中, 实现患者的个体化诊疗。

参 考 文 献

- [1] Roman E, Smith AG. Epidemiology of lymphomas[J]. *Histopathology*. 2011, 58(1): 4-14.
- [2] 白人驹, 张雪林. 医学影像诊断学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 6-10.
- [3] Cabanillas F, Fuller LM. The radiologic assessment of the lymphoma patient from the standpoint of the clinician[J]. *Radiol Clin North Am*, 1990, 28(4): 683-695.
- [4] Enhert A, Franklin J, Eich HT, et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(23): 3495-3502.
- [5] Federico M, Luminari S, Iannitto E, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Group Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(5): 805-811.
- [6] Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(7): 640-652.
- [7] 李琼, 白人驹, 孙浩然, 等. MR DWI 在淋巴瘤检出、疗效监测中的应用[J]. *中国医学影像技术*, 2010, 26(12): 2313-2316.
- [8] Mürtz P, Krautmacher C, Träber F, et al. Diffusion-weighted whole-body MR imaging with background body signal suppression: a feasibility study at 3.0 tesla[J]. *Eur Radiol*, 2007, 17(12): 3031-3037.
- [9] Torabi M, Aquino SL, Harisinghani MG. Current concepts in lymph

- node imaging[J]. *J Nucl Med*, 2004, 45(9): 1509–1518.
- [10] Komori T, Narabayashi I, Matsumura K, et al. 2-[Fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography versus whole-body diffusion-weighted MRI for detection of malignant lesions: initial experience[J]. *Ann Nucl Med*, 2007, 21(4): 209–215.
- [11] Punwani S, Taylor SA, Bainbridge A, et al. Pediatric and adolescent lymphoma: comparison of whole-Body STIR Half-Fourier RARE MR imaging with an enhanced PET/CT reference for initial staging[J]. *Radiology*, 2010, 255(1): 182–190.
- [12] Okada M, Sato N, Ishii K, et al. FDG PET/CT versus CT, MR imaging, and ⁶⁷Ga scintigraphy in the posttherapy evaluation of malignant lymphoma[J]. *Radiographics*, 2010, 30(4): 939–957.
- [13] Rahmouni A, Luciani A, Itti E. MRI and PET in monitoring response in lymphoma[J/OL]. *Cancer Imaging*, 2005, 5: 106–112 [2013-05-19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1665309>.
- [14] Toh CH, Castillo M, Wong AM, et al. Primary cerebral lymphoma and glioblastoma multiforme: differences in diffusion characteristics evaluated with diffusion tensor imaging[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29(3): 471–475.
- [15] Chun CW, Jee WH, Park HJ, et al. MRI features of skeletal muscle lymphoma[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 195(6): 1355–1360.
- [16] Politi LS, Forghani R, Godi C, et al. Ocular adnexal lymphoma: diffusion-weighted MR imaging for differential diagnosis and therapeutic monitoring[J]. *Radiology*, 2010, 256(2): 565–574.
- [17] 胡兴荣, 冉瑞智, 张家权, 等. 全身扩散加权成像在恶性淋巴瘤诊断中的价值[J]. *放射学实践*, 2010, 25(8): 892–895.
- [18] Kostakoglu L, Leonard JP, Kuji I, et al. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma[J]. *Cancer*, 2002, 94(4): 879–888.
- [19] Friedberg JW, Fischman A, Neuberger D, et al. FDG-PET is superior to gallium scintigraphy in staging and more sensitive in the follow-up of patients with de novo Hodgkin lymphoma: a blinded comparison[J]. *Leuk Lymphoma*, 2004, 45(1): 85–92.
- [20] Connors JM. Positron emission tomography in the management of hodgkin lymphoma[J/OL]. *Am Soc Hematol Educ Program*, 2011, 2011: 317–322[2013-05-19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22160052>.
- [21] Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5): 571–578.
- [22] Picardi M, Soricelli A, Grimaldi F, et al. Fused FDG-PET/contrast-enhanced CT detects occult subdiaphragmatic involvement of Hodgkin's lymphoma thereby identifying patients requiring six cycles of anthracycline-containing chemotherapy and consolidation radiation of spleen[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(3): 671–680.
- [23] 马林峰, 樊卫. 淋巴瘤病灶对 ¹⁸F-FDG 摄取与不同病理亚型的关系[J]. *癌症*, 2009, 28(4): 425–430.
- [24] Pelosi E, Penna D, Deandreis D, et al. FDG-PET in the detection of bone marrow disease in Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical management[J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 52(1): 9–16.
- [25] 吴维颢, 程志祥, 王伟光, 等. 56 例霍奇金淋巴瘤的回顾性分析[J]. *临床血液学杂志*, 2012, 25(3): 140–143.
- [26] Hutchings M, Barrington SF. PET/CT for therapy response assessment in lymphoma[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50 Suppl 1: 21S–30.
- [27] Straus DJ, Johnson JL, LaCasce AS, et al. Doxorubicin, vinblastine, and gemcitabine (CALGB 50203) for stage I/II nonbulky Hodgkin lymphoma: pretreatment prognostic factors and interim PET[J]. *Blood*, 2011, 117(20): 5314–5320.
- [28] Barnes JA, LaCasce AS, Zukotynski K, et al. End-of-treatment but not interim PET scan predicts outcome in nonbulky limited-stage Hodgkin's lymphoma[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(4): 910–915.
- [29] Avigdor A, Bulvik S, Levi I, et al. Two cycles of escalated BEA-COPP followed by four cycles of ABVD utilizing early-interim PET/CT scan is an effective regimen for advanced high-risk Hodgkin's lymphoma[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(1): 126–132.
- [30] Markova J, Kobe C, Skopalova M, et al. FDG-PET for assessment of early treatment response after four cycles of chemotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma has a high negative predictive value[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(7): 1270–1274.
- [31] Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[¹⁸F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint italian-danish study[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(24): 3746–3752.
- [32] Barnes JA, LaCasce AS, Zukotynski K, et al. End of treatment but not interim PET scan predicts outcome in nonbulky limited-stage Hodgkin's lymphoma[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(4): 910–915.
- [33] Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(4): 1244.
- [34] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5): 579–586.
- [35] Re A, Ferrari S, Frata P, et al. Late computed tomography scan response improvement and gallium scintigraphy evaluation as on-treatment prognostic parameters to tailor treatment intensity in patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective phase II study[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(5): 951–957.
- [36] Mocikova H, Obrtlíkova P, Vackova B, et al. Positron emission tomography at the end of first-line therapy and during follow-up in patients with Hodgkin lymphoma: a retrospective study[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(6): 1222–1227.
- [37] 龚红霞, 路青, 朱炯, 等. 3.0T 磁共振弥散加权成像和表观弥散系数在淋巴瘤诊断中的价值[J]. *上海交通大学学报: 医学版*, 2008, 28(8): 944–947.
- [38] Engert A, Kobe C, Markova J, et al. Assessment of residual bulky

- tumor using FDG-PET in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma after completion of chemotherapy: Final report of the GHSG HL15 trial[J]. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), 2010, 116(21): 336.
- [39] Kobe C, Dietlein M, Franklin J, et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2008, 112(10): 3989–3994.
- [40] Sher DJ, Mauch PM, Van Den Abbeele A, et al. Prognostic significance of mid-and post-ABVD PET imaging in Hodgkin's lymphoma: the importance of involved-field radiotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(11): 1848–1853.
- [41] Schaefer NG, Taverna C, Strobel K, et al. Hodgkin disease: diagnostic value of FDG PET/CT after first-line therapy—is biopsy of FDG-avid lesions still needed?[J]. *Radiology*, 2007, 244(1): 257–262.
- [42] Zanoni L, Cerci JJ, Fanti S. Use of PET/CT to evaluate response to therapy in lymphoma[J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 55(6): 633–647.
- [43] Sonoda LI, Sanghera B, Wong WL. Investigation of dose minimisation protocol for ¹⁸F-FDG PET-CT in the management of lymphoma postchemotherapy followup[J/OL]. *Sci World J*, 2012, 2012: 208135 [2014-05-20]. <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2012/208135>.
- [44] Petrausch U, Samaras P, Veit-Haibach P, et al. Hodgkin's lymphoma in remission after first-line therapy: which patients need FDG-PET/CT for follow-up?[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(5): 1053–1057.
- [45] Lee AI, Zuckerman DS, Van den Abbeele AD, et al. Surveillance imaging of Hodgkin lymphoma patients in first remission: a clinical and economic analysis[J]. *Cancer*, 2010, 116(16): 3835–3842.
- [46] Zinzani PL, Tani M, Trisolini R, et al. Histological verification of positive positron emission tomography findings in the follow-up of patients with mediastinal lymphoma[J]. *Haematologica*, 2007, 92(6): 771–777.
- [47] El-Galaly TC, Mylam KJ, Brown P, et al. Positron emission tomography/computed tomography surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission has a low positive predictive value and high costs[J]. *Haematologica*, 2012, 97(6): 931–936.
- [48] Rademaker J, Schoder H, Ariaratnam NS, et al. Coronary artery disease after radiation therapy for Hodgkin's lymphoma: coronary CT angiography findings and calcium scores in nine asymptomatic patients[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2008, 191(1): 32–37.
- [49] Cole PD, McCarten KM, Drachtman RA, et al. Early FDG-PET-based Response Evaluation After Treatment with Gemcitabine and Vinorelbine for Refractory Hodgkin Disease: A Children's Oncology Group Report [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2010, 27(8): 650–657.
- [50] Doderio A, Crocchiolo R, Patriarca F, et al. Pretransplantation [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan predicts outcome in patients with recurrent Hodgkin lymphoma or aggressive non-Hodgkin lymphoma undergoing reduced-intensity conditioning followed by allogeneic stem cell transplantation[J]. *Cancer*, 2010, 116(21): 5001–5011.
- [51] Ghai S, Pattison J, Ghai S, et al. Primary gastrointestinal lymphoma: spectrum of imaging findings with pathologic correlation [J]. *Radiographics*, 2007, 27(5): 1371–1388.
- [52] Huang MQ, Nelson DS, Pickup S, et al. In vivo monitoring response to chemotherapy of human diffuse large B-cell lymphoma xenografts in SCID mice by ¹H and ³¹P MRS[J]. *Acad Radiol*, 2007, 14(12): 1531–1539.
- [53] Yamamoto Y, Nishiyama Y, Ishikawa S, et al. Correlation of ¹⁸F-FLT and ¹⁸F-FDG uptake on PET with Ki-67 immunohistochemistry in non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007, 34(10): 1610–1616.
- [54] Troost EG, Vogel WV, Merx MA, et al. ¹⁸F-FLT PET does not discriminate between reactive and metastatic lymph nodes in primary head and neck cancer patients[J]. *J Nucl Med*, 2007, 48(5): 726–735.
- [55] Lawrence J, Vanderhoek M, Barbee D, et al. Use of 3'-deoxy-3' [¹⁸F]fluorothymidine PET/CT for evaluating response to cytotoxic chemotherapy in dogs with non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Vet Radiol Ultrasound*, 2009, 50(6): 660–668.
- [56] Buck AK, Bommer M, Stilgenbauer S, et al. Molecular imaging of proliferation in malignant lymphoma[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(22): 11055–11061.
- [57] 王瑞民, 朱海燕, 李菲, 等. ¹⁸F-FLT PET/CT 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断及分期中的价值[J]. *中国实验血液学杂志*, 2012, 20(3): 603–607.
- [58] Herrmann K, Buck AK, Schuster T, et al. Predictive Value of initial ¹⁸F-FLT uptake in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma receiving R-CHOP treatment[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(5): 690–696.

(收稿日期: 2013-05-20)