

^{18}F -FDG PET/CT 代谢活性参数及其在淋巴瘤中的应用

胡娜 吴永港 肖立志 谭延林 王云华

【摘要】 PET/CT 中 PET 图像分析方法主要为视觉评估法与定量或半定量参数分析法, 其中, 定量或半定量分析参数主要包括 SUV、肿瘤代谢体积和病灶糖酵解总量。PET/CT 集功能显像与解剖显像于一体, 成为淋巴瘤最重要的影像检查设备。笔者主要综述 ^{18}F -FDG PET/CT 常用代谢活性参数及其在淋巴瘤中的应用。

【关键词】 淋巴瘤; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机; 代谢活性参数

Metabolic parameters of ^{18}F -FDG PET/CT and their application in lymphoma Hu Na, Wu Yonggang, Xiao Lizhi, Tan Yanlin, Wang Yunhua. Department of PET/CT Center, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

Corresponding author: Wang Yunhua, Email: 13973186448@139.com

【Abstract】 PET image analysis mainly includes the visual assessment and quantitative or semiquantitative approaches, and the quantitative or semiquantitative parameters include SUV, metabolic tumor volume and total lesion glycolysis. PET/CT provides both metabolic and morphologic information, and becomes the most important imaging armamentarium in lymphoma. This article reviews major metabolic activity parameters of ^{18}F -FDG PET/CT and their application in lymphoma.

【Key words】 Lymphoma; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Metabolic activity parameter

淋巴瘤是原发于淋巴结和淋巴结外淋巴组织的免疫系统恶性肿瘤。以往淋巴瘤的影像学检查方法包括超声、CT、MRI 等, 但均仅为形态学诊断。近十几年来临床上采用的更先进的影像学诊断技术为 PET/CT, 它集功能显像与解剖显像于一体, 在淋巴瘤的应用中有其他影像学手段无可替代的价值。PET/CT 中 PET 图像分析方法主要为视觉评估法与半定量或定量参数分析法, 用于后者的定量或半定量分析参数主要包括 SUV、肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)和病灶糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG)。本文主要综述 ^{18}F -FDG PET/CT 这些常用代谢活性参数及其在淋巴瘤中的应用。

1 ^{18}F -FDG PET/CT 常用的代谢活性参数

1.1 SUV

1.1.1 定义

静脉注射 ^{18}F -FDG 后局部组织摄取 ^{18}F -FDG 的放射性活度与全身评价 ^{18}F -FDG 放射性活度的比

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.04.015

作者单位: 410011 湖南长沙, 中南大学湘雅二医院 PET/CT 中心

通信作者: 王云华(Email: 13973186448@139.com)

值。当以体重进行个体平均 ^{18}F -FDG 放射性活度的标准化校正时, 计算式为: $\text{SUV} = \text{局部组织的 } ^{18}\text{F}\text{-FDG 放射性活度}(\text{Bq/g}) / [\text{注射的 } ^{18}\text{F}\text{-FDG 放射性活度} / \text{体重}(\text{Bq/g})]$ 。

1.1.2 测量方法

通过设置 ROI, 由诊断工作站 PET/CT 厂家装置上配备的自动软件直接算出。

1.1.3 影响因素

影响 SUV 的因素很多, 例如患者的体重、病灶的组成、血中葡萄糖浓度等生理因素, 以及采集方式、重建算法及衰减校正方式等 PET 影像方法以及 ROI 设置技术等^[1]。这些因素大部分可以通过剂量校正, 以及患者的准备、注射等程序的标准化来控制, 如患者体重可以通过标准化正确测量体重或体表面积来控制。SUV 包括 SUV_{max} 与 SUV_{mean} , SUV_{max} 指在 ROI 中的最大 SUV 值, 能反映肿瘤组织中的最大活性代谢程度, 不受勾画 ROI 技术水平和 ROI 大小、形状的影响, 其值是一定的, 因此人为因素影响较小。但由于 SUV_{max} 仅反映病灶内单一像素的 ^{18}F -FDG 代谢水平, 当用于不均质靶位点测量时容易引起误差, 如因肿块内存在肿瘤细

胞静止或缺失会导致 SUV_{max} 降低, 产生假阴性。为了减少用 SUV_{max} 测量时引起的随机变化, 从而计算了 SUV_{mean} , 它是指整个肿瘤的平均代谢值。但 SUV_{mean} 受 ROI 勾画技术的影响较大。对于小病灶, 计算 ROI 内的平均值时, SUV_{mean} 易受局部体积大小的影响, 不同的勾画者勾画范围不同可导致 SUV_{mean} 有显著的差异。

1.1.4 其他类型 SUV

SUV 还包括瘦体标准摄取值 (SUV_{lean}) 和 SUV 葡萄糖校正值 (SUV_{gluc})。 SUV_{lean} 也称 SUL, 是由 SUV 计算公式中的体重分男女以下列公式进行标准化校正:

$$\text{体重(男性)}=45.5+0.91\times(\text{身高}-152)$$

$$\text{体重(女性)}=48+10.6\times(\text{身高}-152)$$

式中, 体重单位为 kg, 身高单位为 cm。

$$SUV_{gluc}=SUV\times\text{血糖浓度(mg/dl)}。$$

1.1.5 临床应用

SUV 是 PET/CT 检查最常用的代谢活性参数。首先, SUV 的高低与肿瘤的性质、分级和分期密切相关, 一般认为 SUV 越大, 肿瘤恶性程度越高。一般以 SUV 为 2.5 作为良恶性的鉴别点。但不同器官发生的肿瘤由于其生物学特性不同, 会对 ^{18}F -FDG 的摄取产生一定的影响; 同时, 不同的显像装置、不同的采集模式和图像重建条件以及肿瘤的大小也会有影响, 因此, SUV 的良、恶性诊断阈值也随之不同。其次, SUV 可作为预测与评估化疗疗效的指标^[2-3]。最后, 有研究显示肿瘤患者的存活期与 SUV 的大小呈负相关^[4]。

1.2 MTV

1.2.1 定义

MTV 即肿瘤组织中较高代谢活性组织的体积, 是集代谢及体积为一体的半定量参数, 反映异常代谢的肿瘤细胞的数量, 由 PET 图像分析软件计算。

1.2.2 测量方法和影响因素

MTV 由 PET/CT 诊断医师手动测得。 ^{18}F -FDG PET/CT 确定 MTV 常用的两种方法为视觉分析法(或肉眼法)和基于不同 SUV 阈值的半自动勾画法(分割方法)。由于视觉分析法通过调节窗宽、窗位来判断病变, 所以不同勾画者间差异较大。基于 SUV 阈值的半自动勾画法, 包括最大阈值法和梯度法, 能够更客观、更有效地观察和准确测量肿瘤体积^[5]。有研究表明, 梯度法似乎比最大强度阈值

法更好^[6]。但是在 PET 图像上用梯度法计算 MTV 有时可对 ^{18}F -FDG 的摄取表现为不敏感, 因为用梯度法计算体积对肿瘤的背景比不敏感^[6]。不同研究选取标准不同, 选择不同强度的阈值对病灶进行容积分割, 得到的 MTV 也不相同。目前常用的阈值有 $SUV=2.5$ 、 $40\%SUV_{max}$ 、 $50\%SUV_{max}$ 和 $SUV_{lgt}+20\%$ ($SUV_{max(ROI)}-SUV_{lgt}$) (其中, SUV_{lgt} 指 ROI 周边本底的均值, 即在病灶周边的本底区域随意勾画 10 个区域, 这 10 个区域的 SUV_{max} 的均值即为 SUV_{lgt}) 等, 选择何种阈值对病灶进行容积分割, 仍是一个颇具争议的问题。2010 年欧洲核医学协会年会 PET 肿瘤成像指南推荐用 $40\%SUV_{max}$ 显示 ROI 底限阈值^[7]。Meignan 等^[8]研究认为, 设定 ROI 底限阈值为 $40\%SUV_{max}$ 时测量的 MTV 最接近实际。

1.2.3 局限性和优势

大部分肿瘤是高代谢的, 所以高摄取为 MTV 测量背景。然而少数惰性肿瘤, 往往糖代谢不活跃, 故测量的 MTV 将低估了肿瘤的侵犯程度以及患者的预后。PET/CT 测量结果可出现假阳性, 如淋巴结反应性增生、巨淋巴细胞病等感染或炎性病灶。因此, 在 PET 图像上测量肿瘤 MTV 应当同时分析 CT 图像。PET 图像肿瘤体积的计算方法比 CT 和 MRI 肿瘤体积的计算更为可靠, 一项关于 ^{18}F -FDG PET、CT 和 MRI 计算头颈部肿瘤体积的研究发现, PET 图像上计算出的体积最接近于外科手术的体积大小^[9]。

1.2.4 临床应用

MTV 的临床应用主要为预后评估。近几年来多项研究显示 MTV 在多种肿瘤, 如肺癌、宫颈癌、卵巢癌、食管癌等中有重要的预测预后的价值^[10-13]。

1.3 TLG

^{18}F -FDG PET/CT 显像中反映肿瘤代谢负荷的另外一个参数是 TLG, TLG 以肿瘤代谢体积为基础, 是一个既能反映肿瘤代谢活性又能反映肿瘤代谢体积的综合参数。

TLG 由 SUV_{mean} 和 MTV 计算得来, 即 $TLG=MTV\times ROI$ 内 SUV_{mean} 。TLG 在肿瘤中的应用类似于 MTV, 但 TLG 既包含病灶的体积信息, 又包含了病灶的代谢信息。肿瘤 TLG 综合考虑了肿瘤的 SUV_{mean} 及 MTV 两方面因素, 已有不少研究的结果显示 TLG 相较于 MTV 有更好的预后评估价值。在 PET 图像的这些定量参数中, 已经证明 TLG 在不

同病理类型肿瘤中对无进展生存期(progression-free survival, PFS)和复发的预测是一个独立的预测因素,其中包括淋巴瘤和胸腺瘤^[13-16]。

2 PET/CT 代谢活性参数在淋巴瘤中的应用价值

2.1 SUV 的应用

2.1.1 SUV 与淋巴瘤细胞的增殖活性

Ki-67 蛋白是细胞增殖的标志物,是目前应用最广泛的标志细胞增殖状态的抗原,通过 Ki-67 的抗原的检测,反映恶性肿瘤的增殖率,对指导临床选择治疗方案及药物有重要意义^[17]。多项研究显示,SUV 与 Ki-67 表达存在相关性,这表明 SUV 与肿瘤增殖明显相关^[18-20]。可能原因是肿瘤细胞通常依靠糖酵解提供营养^[21],而且许多参与恶性转化的关键信号传导途径与糖代谢的调节密切相关^[22]。淋巴瘤也不例外,大量研究显示 SUV 与淋巴瘤细胞增殖活性明显相关^[23-27]。

2.1.2 SUV 与淋巴瘤的侵袭性

淋巴瘤的侵袭性和惰性关系着临床化疗方案的采用,所以准确评估淋巴瘤的恶性程度,对临床有重要意义。不同病理类型的淋巴瘤 SUV 摄取有明显差异,SUV 高的为侵袭性肿瘤,SUV 低的为惰性肿瘤。Schöder 等^[28]研究证明侵袭性淋巴瘤的 SUV 比惰性淋巴瘤高,当 SUV=10 时,区分侵袭性与惰性淋巴瘤的特异度为 81%、灵敏度为 71%,这个研究结果在活检与临床信息不符合时有帮助。Hutchings 等^[29]测量最新诊断的 60 例霍奇金淋巴瘤患者的 SUV_{max},结果表明霍奇金淋巴瘤不同组织病理亚型之间的 ¹⁸F-FDG 摄取有显著差异。也有研究显示 SUV_{max} 比活检更能准确地检测弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)的侵袭性^[30]。

2.1.3 SUV 与淋巴瘤的疗效评估

传统影像学技术主要以肿瘤大小变化作为疗效评价标准,但由于某些组织存在纤维化和坏死,所以残存的肿块并不代表残余肿瘤;反之也有一些组织类型,尽管治疗后肿块体积明显缩小,但残存肿瘤活性依然很高,往往预后差。¹⁸F-FDG PET/CT 为评价淋巴瘤治疗效果开辟了一个新途径^[31]。以 SUV 为定量参数的代谢活性高低可以灵敏地提供早期治疗的反应信息,随着治疗后病情的改善,SUV 也随之降低。如果肿瘤细胞对放化疗有反应,其葡萄

糖代谢可以在 6~72 h 内降低,表现为相应的 SUV 降低。

淋巴瘤治疗后常有残存肿块,这是由于癌细胞被选择性杀死,而肿瘤中的结缔组织和基质未受到影响,以及治疗反应所造成的纤维化和坏死等所致。准确评估肿瘤后残余与复发,对于进一步治疗计划的制定有指导意义。一般情况下复发的淋巴瘤 SUV 较高,而残余肿块无活性,不摄取 ¹⁸F-FDG, SUV 较低,不超过 2.5。Freudenberg 等^[32]对 27 例淋巴瘤患者以 SUV=2.5 区分淋巴瘤复发或残存肿块,其特异度和灵敏度分别为 100%和 86%。

除了采用 SUV 评价淋巴瘤疗效外,国外还采用完全代谢缓解、部分代谢缓解、代谢无变化和代谢恶化等作为治疗疗效评价的描述。根据 2009 年提出的欧洲癌症研究与治疗组织标准中对肿瘤疗效的评价^[33],完全代谢缓解指肿瘤内的 ¹⁸F-FDG 完全消失至不能与周围正常组织鉴别;部分代谢缓解指肿瘤化疗一个疗程后肿瘤 ¹⁸F-FDG SUV 摄取至少降低 15%~25%,一个疗程以上降低>25%,部分代谢缓解并不要求肿瘤摄取 ¹⁸F-FDG 范围缩小;代谢恶化指在基线扫描确定的肿瘤区域肿瘤 ¹⁸F-FDG SUV 增加>25%,肿瘤 ¹⁸F-FDG 摄取范围可见增加(最大长轴 20%)或出现新的 ¹⁸F-FDG 摄取灶;代谢无变化指病灶 ¹⁸F-FDG SUV 增加<25%,或降低<15%,或未发现肿瘤 ¹⁸F-FDG 摄取范围增加(最大长轴 20%)。

2.1.4 SUV 与淋巴瘤患者的预后

SUV 对淋巴瘤细胞增殖活性及淋巴瘤的侵袭性的判断有重要作用。然而,淋巴瘤患者的预后主要与临床分期有关,无论 SUV 在淋巴瘤分期中是否提供重要信息,但对于 SUV 能否准确预测淋巴瘤患者的预后仍是一个值得争论的话题。Karam 等^[34]在分析了 81 例套细胞淋巴瘤患者 PET/CT 图像的 SUV_{max} 与患者生存率之间的关系后提出,当病灶部位的最浓聚处的 SUV_{max}≤5 时,患者的总体生存率和无复发生存率高于那些 SUV 高的患者。Papajik 等^[25]研究表明,虽然在大多数非霍奇金淋巴瘤的患者中 SUV_{max} 能作出的正确诊断不多,但 SUV_{max} 与 Ki-67 的相关性表明 SUV_{max} 可对非霍奇金淋巴瘤的预后具有重要价值。但是,也有研究表明,在滤泡性淋巴瘤患者中 ¹⁸F-FDG PET/CT 测量参数 SUV_{max} 与患者的 PFS 无明显相关性^[35]。因此, SUV_{max} 是否

能预测淋巴瘤患者的预后还需要大量的临床研究来证明。

2.2 MTV 和 TLG 的应用

MTV 和 TLG 是近几年才应用的 PET/CT 代谢活性参数,它们包括体积和代谢两方面的信息。由于其测量方法复杂,较少应用于临床,主要应用于科研。MTV 和 TLG 反映的是整个肿瘤的大小,理论上应该比只测一个单一像素值的 SUV 等方法更能准确地反映代谢变化。MTV 和 TLG 已被证明在肺癌患者中具有显著和独立的预后评估价值。但对于淋巴瘤的预后评估价值仍有较大的争议。

2.2.1 MTV 与淋巴瘤的预后评估

由于 MTV 包括体积和代谢两方面的信息,能够全面地反映肿瘤负荷,因此成为近几年研究的热点。MTV 在淋巴瘤应用方面的研究主要是探讨其是否可以用于淋巴瘤的预后评价。

Sasanelli 等^[36]分析了 114 例化疗前 DLBCL 患者的 ¹⁸F-FDG PET/CT 图像,用 40% SUV_{max} 测量出每例患者的 MTV,并分为高 MTV 组(>550 cm³)和低 MTV 组(<550 cm³),分析其与 PFS 和总生存期的关系,得出 DLBCL 患者治疗前的 MTV 是一个独立的预测预后的因素的结论。Song 等^[37]也对比了 169 例 II 期和 III 期 DLBCL 的化疗前 MTV 与 Ann Arbor 分期的预后价值,无论其分期如何,高 MTV 组(>220 cm³)患者的 PFS 和总生存期较短。其研究结果表明,淋巴瘤的总肿瘤负荷评估 DLBCL 患者的预后比 Ann Arbor 分期更有价值。在霍奇金淋巴瘤方面也有类似研究,该研究对 127 例早期霍奇金淋巴瘤患者的 ¹⁸F-FDG PET/CT 图像测量其 MTV,其中 66 例患者只接受 ABVD (即:阿霉素、博来霉素、长春花碱、氮烯唑胺)化疗,而 61 例患者接受 4~6 周期 ABVD 化疗后再接受综合疗法,分析 MTV 与不同方案治疗患者的预后关系,得出 MTV 是显著的独立预测因素,认为 MTV 可以为早期霍奇金淋巴瘤患者选择适合的治疗方案提供指导^[38]。Song 等^[39]关于原发于胃肠道的 DLBCL 患者 MTV 的研究结果也表明 MTV 有重要的预测预后的价值,并提出低 MTV 的患者可以采用单一的治疗方案,而高 MTV 患者应用联合治疗方案的结论。少量关于结外自然杀伤细胞/T 细胞淋巴瘤的研究也表明 PET/CT 的测量参数 MTV 和 TLG 对 PFS 和总生存期有较好的预测价值^[40-41]。

在关于 MTV 预测淋巴瘤预后的研究中,一般分为高 MTV 组和低 MTV 组,淋巴瘤的种类不同,病例数量的不同,测量的 MTV 各不相同,选取的 MTV 临界值也大不相同,由于研究较少,是否具有一个具体的 MTV (如 MTV 大于多少立方厘米时)可以准确评估淋巴瘤的预后,需要大量临床研究来证明。

2.2.2 TLG 与淋巴瘤的预后评估

TLG 是在 MTV 的基础上进一步计算得到的另一个定量参数,它比 MTV 更能准确地反映肿瘤负荷。近年来关于 TLG 在淋巴瘤中的应用研究主要也是关于 TLG 是否能预测淋巴瘤的预后方面。

Kim 等^[16]研究了 ¹⁸F-FDG PET/CT 代谢活性参数在 DLBCL 患者中预测预后的价值。该研究评估了 TLG 的预后评估价值与传统的预后评估因素,如与国际预后指数和 Ann Arbor 分期系统等进行了比较,结果表明 TLG 可以预测生存。Esfahani 等^[42]也回顾性研究了 84 例 DLBCL 患者 ¹⁸F-FDG PET/CT 图像,计算 TLG,分析其与患者的 PFS 是否存在相关性,结果有统计学意义,提示 TLG 可能是一个有用的指标,用来确定 DLBCL 患者经常规 R-CHOP (即:利妥昔单抗联合环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、强的松)治疗后是否存在复发风险。Manohar 等^[43]评价了 PET/CT 半定量参数在高级别非霍奇金淋巴瘤预后评估中的价值,分析了 PET/CT 的 4 个定量或半定量参数,其中, SUV_{max} 和 SUV_{mean} 与患者的无进展生存率或整体生存率差异无统计学意义,虽然 TLG 和 FV (功能体积)显示不明显,但统计学上存在显著的负相关性,结果表明, PET/CT 测量参数 FV 和 TLG 可以用于高级别非霍奇金淋巴瘤的预后评估。

然而也有研究表明, SUV、MTV 和 TLG 不能为 DLBCL 患者预后提供任何信息^[44]。该研究认为美国国立综合癌症网络-国际预后指数预测预后仍是最重要的。Gallicchio 等^[45]提出尽管 PET/CT 新的测量工具可以评估疾病的活动性,但在预测 DLBCL 患者的无事件生存率时, SUV_{max} 比 MTV 和 TLG 更准确。

总之,尽管关于 MTV 和 TLG 在淋巴瘤中的应用的研究较少,且存在较大的争议,但大多数研究结果仍表明 MTV 和 TLG 能预测淋巴瘤患者的预后,为治疗提供更好的方案。且也有研究表明,

MTV 和 TLG 比 SUV_{mean} 或 SUV_{max} 这些单一的测量方法更能准确地预测淋巴瘤患者的预后^[16,44]。

3 问题与前景

综上所述, PET/CT 代谢活性参数在淋巴瘤中的应用有着重要价值, 除了常规应用的 SUV 外, MTV 和 TLG 也有重要作用。

对于淋巴瘤的 ^{18}F -FDG PET/CT 检查, MTV 和 TLG 的测量是否应该在临床实践中常规应用尚没有统一的定论。原因在于: 第一, 目前尚不清楚 MTV 和 TLG 测量时如何选择最准确的 ROI, 以及 PET/CT 扫描和重建方法对它们的价值有何影响; 第二, MTV 和 TLG 测量复杂, 增加了临床工作量。因此, MTV 和 TLG 的临床应用需要更多的研究、更广泛的患者试验(包括前瞻性临床试验)来证明其价值。由于 MTV 和 TLG 是半自动测量方法, 因此将来的另一个目标是开发更可靠的计算机辅助诊断系统, 以确保自动测量的准确性。

参 考 文 献

- [1] Jaskowiak CJ, Bianco JA, Perlman SB, et al. Influence of Reconstruction iterations on ^{18}F -FDG PET/CT standardized uptake values [J]. J Nucl Med, 2005, 46(3): 424-428.
- [2] Allal AS, Dulguerov P, Allaoua M, et al. Standardized uptake value of 2- ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-glucose in predicting outcome in head and neck carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(5): 1398-1404.
- [3] Halfpenny W, Hain SF, Biassoni L, et al. FDG-PET. A possible prognostic factor in head and neck cancer[J]. Br J Cancer, 2002, 86(4): 512-516.
- [4] Cistaro A, Quartuccio N, Mojtahedi A, et al. Prediction of 2 years-survival in patients with stage I and II non-small cell lung cancer utilizing ^{18}F -FDG PET/CT SUV quantification[J]. Radiol Oncol, 2013, 47(3): 219-223.
- [5] Schinagl DA, Vogel WV, Hoffmann AL, et al. Comparison of five segmentation tools for ^{18}F -fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography-based target volume definition in head and neck cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 69(4): 1282-1289.
- [6] Werner-Wasik M, Nelson AD, Choi W, et al. What is the best way to contour lung tumors on PET scans Multiobserver validation of a gradient-based method using a NSCLC digital PET phantom[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(3): 1164-1171.
- [7] Boellaard R, O'doherty MJ, Weber WA, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37(1): 181-200.
- [8] Meignan M, Sasanelli M, Casasnovas RO, et al. Metabolic tumour volumes measured at staging in lymphoma: methodological evaluation on phantom experiments and patients[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 41(6): 1113-1122.
- [9] Daisne JF, Duprez T, Weynand B, et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, Mr imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen[J]. Radiology, 2004, 233(1): 93-100.
- [10] Lee HY, Hyun SH, Lee KS, et al. Volume-based parameter of ^{18}F -FDG PET/CT in malignant pleural mesothelioma: prediction of therapeutic response and prognostic implications[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(10): 2787-2794.
- [11] Liao S, Penney BC, Wroblewski K, et al. Prognostic value of metabolic tumor burden on ^{18}F -FDG PET in nonsurgical patients with non-small cell lung cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 39(1): 27-38.
- [12] Costelloe CM, Macapinlac HA, Madewell JE, et al. ^{18}F -FDG PET/CT as an indicator of progression-free and overall survival in osteosarcoma[J]. J Nucl Med, 2009, 50(3): 340-347.
- [13] Chung HH, Kwon HW, Kang KW, et al. Prognostic value of preoperative metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with epithelial ovarian cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(6): 1966-1972.
- [14] Lee P, Weerasuriya DK, Lavori PW, et al. Metabolic tumor burden predicts for disease progression and death in lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 69(2): 328-333.
- [15] Arslan N, Tuncel M, Kuzhan O, et al. Evaluation of outcome prediction and disease extension by quantitative 2-deoxy-2- ^{18}F fluoro-D-glucose with positron emission tomography in patients with small cell lung cancer[J]. Ann Nucl Med, 2011, 25(6): 406-413.
- [16] Kim TM, Paeng JC, Chun IK, et al. Total lesion glycolysis in positron emission tomography is a better predictor of outcome than the International Prognostic Index for patients with diffuse large B cell lymphoma[J]. Cancer, 2013, 119(6): 1195-1202.
- [17] Szczurazsek K, Mazur G, Jeleń M, et al. Prognostic significance of Ki-67 antigen expression in non-Hodgkin's lymphomas[J]. Anticancer Res, 2008, 28(2A): 1113-1118.
- [18] Brown DC, Gatter KC. Ki67 protein: the immaculate deception? [J]. Histopathology, 2002, 40(1): 2-11.
- [19] Endl E, Gerdes J. The Ki-67 protein: fascinating forms and an unknown function[J]. Exp Cell Res, 2000, 257(2): 231-237.
- [20] Gerdes J, Lemke H, Baisch H, et al. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67[J]. J Immunol, 1984, 133(4): 1710-1715.
- [21] Weber G. Enzymology of cancer cells(first of two parts)[J]. N Engl J Med, 1977, 296(9): 486-492.
- [22] Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation[J]. Science, 2009, 324(5930): 1029-1033.
- [23] 梁颖, 吴宁, 方艳, 等. 侵袭性淋巴瘤 ^{18}F 标记的氟代脱氧葡萄糖

- 摄取程度与 Ki-67 表达的相关性[J]. 中华肿瘤杂志, 2013, 35(5): 356-360.
- [24] Wu X, Pertovaara H, Korkola P, et al. Glucose metabolism correlated with cellular proliferation in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(3): 400-405.
- [25] Papajik T, Mysliveček M, Sedová Z, et al. Standardised uptake value of ¹⁸F-FDG on staging PET/CT in newly diagnosed patients with different subtypes of non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Eur J Haematol*, 2011, 86(1): 32-37.
- [26] Tang B, Malysz J, Douglas-Nikitin V, et al. Correlating metabolic activity with cellular proliferation in follicular lymphomas[J]. *Mol Imaging Biol*, 2009, 11(5): 296-302.
- [27] Watanabe R, Tomita N, Takeuchi K, et al. SUVmax in FDG-PET at the biopsy site correlates with the proliferation potential of tumor cells in non-Hodgkin lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51(2): 279-283.
- [28] Schöder H, Noy A, Gönen M, et al. Intensity of ¹⁸fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(21): 4643-4651.
- [29] Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. Different histopathological subtypes of Hodgkin lymphoma show significantly different levels of FDG uptake[J]. *Hematol Oncol*, 2006, 24(3): 146-150.
- [30] Wu X, Pertovaara H, Korkola P, et al. Early interim PET/CT predicts post-treatment response in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Acta Oncol*, 2014, 53(8): 1093-1099.
- [31] Baba S, Abe K, Isoda T, et al. Impact of FDG-PET/CT in the management of lymphoma[J]. *Ann Nucl Med*, 2011, 25(10): 701-716.
- [32] Freudenberg LS, Antoch G, Schütt P, et al. FDG-PET/CT in restaging of patients with lymphoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(3): 325-329.
- [33] Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(Suppl 1): 122S-150.
- [34] Karam M, Ata A, Irish K, et al. FDG positron emission tomography/computed tomography scan may identify mantle cell lymphoma patients with unusually favorable outcome[J]. *Nucl Med Commun*, 2009, 30(10): 770-778.
- [35] Tychyj-Pinel C, Ricard F, Fulham M, et al. PET/CT assessment in follicular lymphoma using standardized criteria: central review in the PRIMA study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(3): 408-415.
- [36] Sasanelli M, Meignan M, Haioun C, et al. Pretherapy metabolic tumour volume is an Independent predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(11): 2017-2022.
- [37] Song MK, Chung JS, Shin HJ, et al. Clinical significance of metabolic tumor volume by PET/CT in stages II and III of diffuse large B cell lymphoma without extranodal site involvement[J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(5): 697-703.
- [38] Song MK, Chung JS, Lee JJ, et al. Metabolic tumor volume by positron emission tomography/computed tomography as a clinical parameter to determine therapeutic modality for early stage Hodgkin's lymphoma[J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(12): 1656-1661.
- [39] Song MK, Chung JS, Shin HJ, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume on PET/CT in primary gastrointestinal diffuse large B cell lymphoma[J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(3): 477-482.
- [40] Kim CY, Hong CM, Kim DH, et al. Prognostic value of whole-body metabolic tumour volume and total lesion glycolysis measured on ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with extranodal NK/T-cell lymphoma [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(9): 1321-1329.
- [41] Song MK, Chung JS, Shin HJ, et al. Clinical value of metabolic tumor volume by PET/CT in extranodal natural killer/T cell lymphoma[J]. *Leuk Res*, 2013, 37(1): 58-63.
- [42] Esfahani SA, Heidari P, Halpern EF, et al. Baseline total lesion glycolysis measured with ¹⁸F-FDG PET/CT as a predictor of progression-free survival in diffuse large B-cell lymphoma: a pilot study [J]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 3(3): 272-281.
- [43] Manohar K, Mittal BR, Bhattacharya A, et al. Prognostic value of quantitative parameters derived on initial staging ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Nucl Med Commun*, 2012, 33(9): 974-981.
- [44] Adams HJ, De Klerk JM, Fijnheer RA, et al. Prognostic superiority of the National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index over pretreatment whole-body volumetric-metabolic FDG-PET/CT metrics in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Eur J Haematol*, 2015, 94(6): 532-539.
- [45] Gallicchio R, Mansueto G, Simeon V, et al. F-18 FDG PET/CT quantization parameters as predictors of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Eur J Haematol*, 2014, 92(5): 382-389.

(收稿日期: 2015-02-12)