

## PET/CT 与临床预后因素在弥漫大 B 细胞淋巴瘤疗效评价及预后评估中的应用

秦文琼 高硕

300052, 天津医科大学总医院 PET/CT 中心

通信作者: 高硕, Email: dr\_shuogao@hotmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.06.010

**【摘要】** 弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是最常见的侵袭性非霍奇金淋巴瘤(NHL)。应用美罗华联合环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、甲泼尼龙化疗方案后, DLBCL 患者的治愈率可达 60%~80%。由于 DLBCL 在分子病理等方面具有明显的异质性, 不同患者的疗效和预后不同, 因此如何正确评价其疗效及预后是目前研究的热点。<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 是 DLBCL 患者常用的疗效评价及预后评估的影像学工具。国际预测预后指数(IPI)以及美国国立综合癌症网络-国际预后指标(NCCN-IPI)是广泛应用于临床的恶性淋巴瘤预后评分系统。近年来, 一些新的临床及分子病理因素的预后价值也先后被探索。笔者将对 PET/CT、临床预后评分系统、不同的临床及分子病理预后因素在 DLBCL 患者的疗效评价及预后评估中的应用、研究进展以及发展趋势进行综述。

**【关键词】** 淋巴瘤; B 细胞; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机; 标准化摄取值; 疗效评价; 预后

### Application of PET/CT and clinical factors in the therapeutic and prognostic evaluation of diffuse large B cell lymphoma Qin Wenqiong, Gao Shuo

PET/CT Center, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Gao Shuo, Email: dr\_shuogao@hotmail.com

**【Abstract】** Diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL) is a common aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL). When rituximab combined with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and methylprednisolone chemotherapy regimen is applied, the cure rate of DLBCL patients can reach 60%~80%. However, DLBCL possesses prominent heterogeneity of molecular pathology, and different patients have different efficacies and prognoses. Therefore, the correct evaluation of efficacy and prognosis is the focus of the current study. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT is an imaging tool commonly used for DLBCL patients during therapeutic and prognostic evaluation. The international prognostic index(IPI) and the national comprehensive cancer network-international prognostic index (NCCN-IPI) are widely used clinical prognostic scoring systems for malignant lymphoma. Recently, the prognostic value of a number of new clinical and molecular pathological factors has been explored. This study reviews the application, research progress, and development trend of PET/CT, clinical prognostic score system, different clinical and molecular pathologic prognostic factors during treatment evaluation, and prognosis of DLBCL patients.

**【Key words】** Lymphoma; B-cell; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Standardized uptake value; Response assessment; Prognosis

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large cell lymphoma, DLBCL)患者约占我国非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkinlymphoma, NHL)患者总数的 37.94%<sup>[1]</sup>, 是最常见的侵袭性 NHL。大部分 DLBCL 患者可以被治愈, 但其临床及病理异质性较大, 不同患者的疗效和预后有差异, 因此如何准确评价疗效及预后

具有重要意义。

### 1 PET/CT 在 DLBCL 患者中的应用价值

#### 1.1 疗效评价

##### 1.1.1 不同的疗效评价标准

恶性淋巴瘤的疗效评价标准于 1999 年由国际

工作小组首次提出, 该标准主要基于 CT 的解剖学结构变化<sup>[2]</sup>, 无法鉴别纤维组织增生和残存病灶, 因此具有一定的滞后性, 而且其不能确定完全反应的定义, 易于造成误解。2007 年, 国际协作项目首次将 PET 显像引入国际工作小组标准, 从而提出了国际协作项目标准<sup>[3]</sup>, 其中对完全反应、部分反应、病情稳定和病情进展等应答标准进行了修订<sup>[4]</sup>。2009 年第一届 PET 淋巴瘤国际工作会议提出了五分量表(five-point scale, 5PS)评分法, 并被推荐作为标准的报告工具, 即 Deauville 标准<sup>[5]</sup>。5PS 法以不同的评分等级来评估治疗中期及治疗结束后的疗效, 一系列研究证实, 在霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)、DLBCL 和滤泡型淋巴瘤患者中应用 5PS 法, 不同医生的评估结果具有很好的一致性<sup>[6]</sup>。2014 年第 11 届卢加诺国际会议共识推荐 5PS 法用于 FDG 高亲和性淋巴瘤的疗效评价, CT 用于 FDG 亲和性变异较大的淋巴瘤的疗效评价<sup>[7]</sup>。共识认为, 对于治疗结束后的淋巴瘤患者, 5PS 法中 1、2 分代表疾病完全缓解, 4、5 分代表治疗失败, 对于 3 分的病变判断需谨慎, 接受标准治疗的患者, 3 分也可能代表完全缓解<sup>[6]</sup>。Fallanca<sup>[8]</sup>等分别以 3 分和 4 分为界, 比较 Deauville 标准与国际协作项目标准对于 HL 和 NHL 的疗效评估价值, 发现不同界值的 Deauville 标准均较国际协作项目标准有更高的准确率, 且以 4 分为界的 Deauville 标准疗效评价的准确率最高, 预后价值最佳。国内尚未见使用两种标准比较淋巴瘤患者疗效评价的相关报道。除了上述定性的视觉评价方法, 另有一些研究探索了基于 SUV<sub>max</sub> 的半定量分析方法, 即比较同一病灶治疗前后的 SUV<sub>max</sub>。Nols 等<sup>[9]</sup>研究报告  $\Delta$ SUV<sub>max</sub> 变化率预测治疗反应的阈值范围为 66%~91%。Itti 等<sup>[10]</sup>研究认为, 基于 SUV 的半定量分析方法对于 DLBCL 患者的预后具有更客观的价值。而 Safar 等<sup>[11]</sup>的研究显示, 视觉评价方法优于基于 SUV 的半定量分析方法。Casasnovas 等<sup>[12]</sup>研究了定性方法与定量方法相结合的评价方式, 将 Deauville 5PS 与  $\Delta$ SUV<sub>max</sub> 法结合, Deauville 5PS 评价为阴性且  $\Delta$ SUV<sub>max</sub> 变化率 >70% 的患者, 其 2 年无疾病进展生存期(progression free survival, PFS)大于 90%。视觉评价方法和定量的分析方法为独立的疗效评价标准, 定量评价方法较视觉评价方法更客观, 但必须保持治疗前后 PET/CT 扫描参数等一致, 以保证治疗前后图像的

可比性。目前仍推荐 Deauville 标准作为淋巴瘤疗效评估的标准方法<sup>[6]</sup>。定性方法与定量方法孰优孰劣尚需大量的前瞻性研究, 两者相结合的 PET/CT 评价方式也有待于探讨。

### 1.1.2 不同评价时间窗的选择

不同的 PET/CT 显像时间的临床意义不同。治疗前基线期 PET/CT 显像主要用于疾病的分期及后续的疗效评价参照。2014 年恶性淋巴瘤国际会议共识推荐 PET/CT 用于 <sup>18</sup>F-FDG 高亲和性淋巴瘤(HL、DLBCL、大部分滤泡型淋巴瘤等)的常规分期, 对于 <sup>18</sup>F-FDG 低亲和性的淋巴瘤, PET/CT 可用于指导活检<sup>[6]</sup>。第 11 届恶性淋巴瘤卢加诺国际会议共识认为 PET/CT 可以代替 HL 患者的骨髓活检, 对于 DLBCL 患者, PET/CT 虽然较骨髓活检更灵敏, 但骨髓浸润微病灶仍有 10%~20%的漏检率<sup>[7]</sup>。PET/CT 显示骨或骨髓受累足以提示疾病处于晚期, 因此当 PET/CT 显示骨或骨髓受累阴性时, 则需要行骨髓活检。

中期 PET(interim PET, iPET)/CT 显像是指在治疗间期(一般为 1~4 个化疗疗程后)行 PET/CT 显像, 治疗后的代谢变化早于解剖结构的变化, 因此 iPET/CT 主要用于早期疗效预测, 从而修正治疗方案或中断不必要的无效治疗。2014 年恶性淋巴瘤国际会议共识强调, 目前并没有足够的证据证实根据 iPET/CT 显像结果改变治疗方案能够改善患者的疗效及预后, 因此除非有明确的证据证实疾病进展, 不推荐仅仅依据 iPET/CT 显像结果改变治疗方案<sup>[6]</sup>。目前对于中期 iPET/CT 显像的最佳治疗周期并未得到一致的认同。

治疗结束后 PET(end of treatment PET, ePET)/CT 显像是指在全部化疗疗程结束后行 PET/CT 显像。由于治疗后炎性反应的存在, 2014 年恶性淋巴瘤影像工作小组共识推荐 PET/CT 显像在化疗结束后至少 3 周, 最好 6~8 周, 粒细胞集落刺激因子治疗后 2 周以及放疗后 3 个月进行<sup>[6]</sup>。ePET/CT 对于 DLBCL、HL 以及高肿瘤负荷的滤泡型淋巴瘤的疗效评价明显优于单独的 CT 显像<sup>[6]</sup>, 在侵袭性的 NHL 中, ePET/CT 具有较高的阴性预测值(negative predictive value, NPV)(80%~100%)和变异性较大的阳性预测值(positive predictive value, PPV)(50%~100%)<sup>[6]</sup>。ePET/CT 是 <sup>18</sup>F-FDG 高亲和性淋巴瘤标准的疗效评价方式, 当 ePET/CT 显示有代谢活跃的

残留病灶时,若考虑补救治疗,则需要活检;对于 ePET/CT 显示无代谢的残留病灶,应记录病灶的大小及位置,无代谢残留病灶的意义需要临床前瞻性研究<sup>[6]</sup>。ePET/CT 相对于 iPET/CT 具有更低的假阳性率<sup>[13]</sup>。最新的指南认为, ePET/CT 对于淋巴瘤免疫化疗疗效评估的价值高于 iPET/CT<sup>[6]</sup>。

### 1.1.3 不同的正电子显像剂

PET/CT 显像对于 DLBCL 的疗效评价具有较高的 NPV 和变异性较大的 PPV, 主要的原因是治疗结束后的炎性反应, 因此如何降低假阳性率, 提高 PPV 成为亟待解决的问题。<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像主要依赖于细胞吸收葡萄糖供能的途径, <sup>18</sup>F-FDG 并不是肿瘤细胞特异性的显像剂, 一些炎性和(或)感染性病灶对 <sup>18</sup>F-FDG 也有一定的摄取。胸腺嘧啶脱氧核苷主要参与细胞内 DNA 的合成, 被认为是细胞增殖的组织病理标志物, 其摄取很少受到治疗结束后由于单核巨噬细胞浸润所导致的炎性反应的影响, 因此有望成为更具特异性的肿瘤显像剂。Shen 等<sup>[14]</sup>研究发现, 与 <sup>18</sup>F-FDG 相比较, <sup>18</sup>F-胸腺嘧啶脱氧核苷与肺癌组织的 Ki-67 具有更显著的相关性, 可能在治疗和预后评估方面成为更有优势的显像剂。同样, 对于 DLBCL, Minamimoto 等<sup>[13]</sup>的研究报道, 简单视觉分析的胸腺嘧啶脱氧核苷 PET/CT 显像较不同疗效评价标准下的 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像具有更高的 PPV 和相似的 NPV, 弥补了 <sup>18</sup>F-FDG PPV 较低的缺陷。

### 1.2 预后评估

iPET/CT 和 ePET/CT 显像对 DLBCL 的预后评估均有较高的价值。2014 年恶性淋巴瘤国际会议共识指出, iPET/CT 是 HL 和侵袭性 NHL 强有力的预后指标, 其预后效能超过国际预后评分和国际预后指数(international prognostic index, IPI)<sup>[7]</sup>。Mylam 等<sup>[15]</sup>研究发现, iPET/CT 和 ePET/CT 均有独立的预后价值, 风险比分别为 3.99、8.86(PFS), 2.77、18.4[总生存期(overall survival, OS)]。丁重阳等<sup>[16]</sup>比较了国内 110 例 DLBCL 患者化疗中期及终末期 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像的预后评估价值, 认为化疗终末期 PET/CT 是 DLBCL 患者预后评估的可靠方法, 而化疗中期 PET/CT 对患者的预后评估有一定的局限性。随着 PET/CT 显像技术的日益成熟及广泛应用, PET/CT 的一些定量分析指标也取得了新的突破和进展<sup>[17]</sup>。肿瘤代谢容积(metabolic

tumor volume, MTV)是以一定的 SUV 为阈值, 取 ROI 内高于 SUV 阈值部分的完整肿瘤体积。总体病灶糖酵解(total lesion glycolysis, TLG)是 SUV 平均值与 MTV 的乘积。 $\Delta$ SUV<sub>max</sub> 是指同一病灶 PET/CT 显像前后 SUV<sub>max</sub> 的变化值。一项回顾性研究结果显示 DLBCL 患者治疗前的 MTV 与乳酸脱氢酶水平、年龄调整的 IPI 相比是独立的 PFS 和 OS 的预后因素<sup>[10]</sup>。有研究指出, 高 MTV 组与低 MTV 组的 3 年 PFS 分别为 60% 和 77%<sup>[18]</sup>。Gallicchio 等<sup>[19]</sup>研究发现, 基线期 SUV<sub>max</sub> 对于无事件生存期的预测优于 MTV 以及 TLG。Xie 等<sup>[20]</sup>对 702 例 DLBCL 患者综合分析发现, MTV 是 PFS 及 OS 的预后指标, SUV<sub>max</sub> 与 PFS 相关, 而 TLG 与 PFS、OS 均无明显相关性。最近国际结外淋巴瘤研究组-26<sup>[21]</sup>的研究发现, 治疗结束后的 TLG 较治疗前/后的 MTV、治疗前/后的 SUV<sub>max</sub> 及治疗前的 TLG 具有更理想的预后预测价值, 其灵敏度及 NPV 均为 100%。目前 MTV、TLG 以及 SUV<sub>max</sub> 对 DLBCL 的预后价值仍有争议。

### 1.3 随访检测

PET/CT 的假阳性率大于 20%, 不恰当的扫描可能给患者带来不必要的射线暴露、经济负担并引起患者精神焦虑。因此在缺乏临床证据的情况下, 并不推荐 PET/CT 作为淋巴瘤随访监测的常规手段<sup>[7]</sup>。

## 2 临床预后评分系统

IPI 于 1993 年被提出, 主要根据患者的年龄、体能状态、临床分期、结外器官受累数目、乳酸脱氢酶等 5 个因素, 将 DLBCL 患者分为 4 个危险组(低危、低中危、高中危、高危)<sup>[22]</sup>。在利妥昔单抗加入环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+甲泼尼龙方案后, IPI 区分低危和低中危、中高危及高危患者的能力有限, 其预后价值降低。Sehn 等<sup>[23]</sup>在 2007 年制定了改良的 IPI, 将淋巴瘤患者分为低危、中危、高危 3 个组, 从而解决了 IPI 中低危与低中危组、中高危及高危组间生存曲线相交的问题。Zhou 等<sup>[24]</sup>根据 NCCN 数据库资料, 将 IPI 预后因素中的乳酸脱氢酶和年龄进一步细分, 于 2014 年提出了关于利妥昔单抗治疗的美国国立综合癌症网络——国际预后指标(national comprehensive cancer network-international prognostic index, NCCN-IPI)预后评估系统, 它区分低危、低中危、中高危及高危等危险组的能力优于 IPI。宋腾等<sup>[25]</sup>研究发现 NCCN-IPI 同样适用

于中国的 DLBCL 患者,其预后价值优于 IPI。2015 年, Melchardt 等<sup>[26]</sup>将血红蛋白因素加入到 NCCN-IPI,形成改良的 NCCN-IPI,进一步修改了老年 DLBCL 患者的预后分层,提高了 NCCN-IPI 评分系统的精度。

### 3 临床及病理相关预后指标

随着分子病理学及临床技术的发展,越来越多有意义的临床及分子病理预后因素被发现,主要包括:绝对淋巴细胞计数(absolute lymphocyte count, ALC)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、组织学来源、*Bcl-2* 等。

#### 3.1 临床相关指标

炎症是肿瘤进展的重要因素,一些炎性指标如 ALC、NLR、CRP 等已被证实与尿路上皮癌<sup>[27]</sup>、食管癌<sup>[28]</sup>等恶性肿瘤的预后明显相关。近年来,一些研究探索了上述指标与 DLBCL 患者预后的相关性。Panizo 等<sup>[29]</sup>研究结果显示,对于经利妥昔单抗二次挽救治疗的复发或难治性的 DLBCL 患者,ALC 水平是预测患者总体缓解率的独立指标,ALC  $\geq 1 \times 10^9/L$  患者的总体缓解率高于 ALC  $< 1 \times 10^9/L$  的患者。最近一项 Meta 分析认为,在美罗华联合环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+甲泼尼龙治疗的 DLBCL 患者中,NLR 与患者的不良预后密切相关,并推荐其作为 DLBCL 患者的预后指标<sup>[30]</sup>。国内外一些研究报道了 CRP 同样与淋巴瘤患者的预后相关。早期的研究发现,在侵袭性的 NHL 中,治疗早期中期的 CRP 水平的预后价值优于治疗前的 CRP 水平,治疗早期中期持续性的高 CRP 状态提示治疗失败的可能<sup>[31]</sup>。Troppan 等<sup>[32]</sup>认为治疗前的 CRP 是 DLBCL 患者的独立预后指标。最近 Wang 等<sup>[33]</sup>研究发现,对于中国的淋巴瘤患者,治疗前的 CRP 水平同样是独立的预后指标,CRP  $\geq 20$  mg/L 患者的 PFS 和 OS 均较短。

#### 3.2 分子病理相关因素

##### 3.2.1 组织学来源

根据免疫组化 Hans/Tally/Choi 模型,DLBCL 分为非生发中心(non-germinal center B cell, non-GCB)亚型和生发中心(GCB)亚型。non-GCB 亚型是 DLBCL 独立的不良预后因素。最近的研究发现,对于治疗结束后 PET/CT 评价为完全缓解的患者,

non-GCB 亚型患者的 5 年 PFS 和 OS 均明显低于 GCB 亚型的患者,研究人员认为 DLBCL 的组织学亚型能对治疗结束后评价为完全缓解的 DLBCL 患者的预后进一步分层<sup>[34]</sup>。

##### 3.2.2 *Bcl-2*

*Bcl-2* 是凋亡抑制基因,其阳性表达可以诱导淋巴细胞产生耐药。Kawamoto 等<sup>[35]</sup>对 61 例 DLBCL 患者研究发现,*Bcl-2* 阳性表达是独立的不良预后因素。最近一项前瞻性 III 期临床实验发现,*Bcl-2* 的阳性表达是老年性 DLBCL 患者 PFS 及 OS 的独立预后因素,*Bcl-2* 的阳性表达有助于确定有复发风险的患者,从而筛选出对抗 *Bcl-2* 靶向药物敏感的患者<sup>[36]</sup>。

ALC、NLR 等临床指标的监测易于操作,且成本较低,有望成为 DLBCL 患者临床治疗决策参考的重要指标。分子病理因素从分子水平评价患者的预后,具有很强的特异性,对确定有复发或难治性风险的患者并对患者的进一步预后分层具有重要意义。

### 4 小结与展望

PET/CT 与 IPI、NCCN-IPI 以及不同的临床及病理因素分别从影像学及临床角度评价了 DLBCL 患者的预后。Nols 等<sup>[9]</sup>将 PET/CT 定性(视觉评价)及定量( $\Delta SUV_{max}$ )的评价方法与 IPI 结合后,发现 iPET/CT 是 DLBCL 患者独立的预后因素,NPV 可因结合 IPI 后而提高。一些研究发现,iPET/CT 与不同的临床及分子病理指标结合后,其预后价值显著提高<sup>[37-38]</sup>。ePET/CT 评价为阴性的患者中仍然有大约 14% 的患者存在疾病的复发<sup>[39]</sup>,基于上述情况,Kanemasa 等<sup>[34]</sup>将 PET/CT、NCCN-IPI 以及组织学类型结合,发现 NCCN-IPI 和组织学类型能对 ePET/CT 评价为阴性的患者进行进一步的预后分层,NCCN-IPI 评价为高危、组织学类型为 non-GCB 的患者预后不良。由此可见,三者结合对 DLBCL 患者的预后评估具有潜在价值。

IPI、改良的 IPI 以及 NCCN-IPI 是基于群体的数据分析而得,主要依据患者治疗前的基础情况及疾病相关指标,是一个静态的评估方式。而 PET/CT 选取不同的评价时间窗,采用不同的评价标准,可以动态地反映肿瘤的变化过程和对治疗的反应,但是由于治疗后炎症反应的存在,PET/CT 的 PPV 远低于 NPV。non-GCB 亚型、*Bcl-2* 基因异常、高

NLR、低ALC以及高CRP的DLBCL患者预后较差,这些临床及病理指标可以在PET/CT以及临床预后评分系统的基础上对DLBCL患者进行进一步预后分层。因此将PET/CT的定性及定量分析方法与不同的临床预后系统及预后因素相结合将是目前已知最为全面的预后评估方式,也是未来淋巴瘤患者精准医疗不可或缺的一部分,目前三者结合的的相关报道并不多见,我们期待更多的多学科、多中心、大样本的研究。

**利益冲突** 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

**作者贡献声明** 秦文琼负责信息收集整理、论文撰写及修改;高硕负责论文的审阅。

### 参 考 文 献

- [1] 李小秋,李甘地,高子芬,等.中国淋巴瘤亚型分布:国内多中心性病例10002例分析[J].诊断学理论与实践,2012,11(2):111-115. DOI:10.3969/j.issn.1671-2870.2012.02.006.  
Li XQ, Li GD, Gao ZF, et al. Distribution pattern of lymphoma subtypes in China: A nation wide multicenter study of 10002 cases [J]. J Diagn Concepts Pract, 2012,11(2):111-115.
- [2] Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas[J]. J Clin Oncol, 1999, 17(4): 1244-1253. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.4.1244.
- [3] 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. DOI:10.1200/JCO.2006.08.2305.
- [4] Cheson BD, Pfister B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(5): 579-586. DOI:10.1200/JCO.2006.09.2403.
- [5] Meignan M, Gallamini A, Meignan M, et al. Report on the first international workshop on interim-PET-scan in lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2009, 50(8): 1257-1260. DOI: 10.1080/10428190903040048.
- [6] Barrington SF, Mikhael NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(27): 3048-3058. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.5229.
- [7] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(27): 3059-3068. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
- [8] Fallanca F, Alongi P, Incerti E, et al. Diagnostic accuracy of FDG PET/CT for clinical evaluation at the end of treatment of HL and NHL: a comparison of the Deauville Criteria (DC) and the International Harmonization Project Criteria (IHPC)[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(10): 1837-1848. DOI: 10.1007/s00259-016-3390-9.
- [9] Nols N, Mounier N, Bouazza S, et al. Quantitative and qualitative analysis of metabolic response at interim positron emission tomography scan combined with International Prognostic Index is highly predictive of outcome in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55(4): 773-780. DOI: 10.3109/10428194.2013.831848.
- [10] Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, et al. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and  $\Delta$ SUV<sub>max</sub>[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 40(9): 1312-1320. DOI:10.1007/s00259-013-2435-6.
- [11] Safar V, Dupuis J, Itti E, et al. Interim [<sup>18</sup>F]fluorodeoxy glucose positron emission tomography scan in diffuse large B-cell lymphoma treated with anthracycline-based chemotherapy plus rituximab[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(2): 184-190. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.2648.
- [12] Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, et al. SUV<sub>max</sub> reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Blood, 2011, 118(1): 37-43. DOI: 10.1182/blood-2010-12-327767.
- [13] Minamimoto R, Fayad L, Advani R, et al. Diffuse large B-Cell lymphoma: prospective multicenter comparison of early interim FLT PET/CT versus FDG PET/CT with IHP, EORTC, deauville, and PERCIST criteria for early therapeutic monitoring[J]. Radiology, 2016, 280(1): 220-229. DOI: 10.1148/radiol.2015150689.
- [14] Shen G, Ma H, Pang F, et al. Correlations of <sup>18</sup>F-FDG and <sup>18</sup>F-FLT uptake on PET with Ki-67 expression in patients with lung cancer: a meta-analysis[J/OL]. Acta Radiologica, 2017: 284185117706609. [2017-05-06]. <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0284185117706609>. [published online ahead of print May 5, 2017]. DOI: 10.1177/0284185117706609.
- [15] Mylam KJ, El-Galaly TC, Hutchings M, et al. Prognostic impact of clinician-based interpretation of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography reports obtained in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55(7): 1563-1569. DOI: 10.3109/10428194.2013.850165.
- [16] 丁重阳,李天女,孙晋,等.化疗中期及终末期<sup>18</sup>F-FDG PET/CT显像对弥漫性大B细胞淋巴瘤患者预后评估价值[J].中华核医学与分子影像杂志,2014,34(6):461-465. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.06.010.  
Ding CY, Li TN, Sun J, et al. Prognostic value of interim and post-therapy <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in patients with diffuse large b-cell lymphoma[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 34(6): 461-465.
- [17] 胡娜,吴永港,肖立志,等.<sup>18</sup>F-FDG PET/CT代谢活性参数及其在淋巴瘤中的应用[J].国际放射医学核医学杂志,2015,39(4):342-347. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.04.015.  
Hu N, Wu YG, Xiao LZ, et al. Metabolic parameters of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT and their application in lymphoma[J]. Int J Radiat Med

- Nucl Med, 2015, 39(4): 342–347.
- [18] 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. DOI: 10.1007/s00259-014-2822-7.
- [19] 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. DOI: 10.1111/ejh.12268.
- [20] Xie M, Wu K, Liu Y, et al. Predictive value of F-18 FDG PET/CT quantization parameters in diffuse large B cell lymphoma: a meta-analysis with 702 participants[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(1): 446. DOI: 10.1007/s12032-014-0446-1.
- [21] Ceriani L, Martelli M, Conconi A, et al. Prognostic models for primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma derived from <sup>18</sup>F-FDG PET/CT quantitative parameters in the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) 26 study[J]. *Br J Haematol*, 2017, 178(4): 588–591. DOI: 10.1111/bjh.14728.
- [22] International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(14): 987–994. DOI: 10.1056/NEJM1993099303291402.
- [23] Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index(R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP[J]. *Blood*, 2007, 109(5): 1857–1861. DOI: 10.1182/blood-2006-08-038257.
- [24] Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era[J]. *Blood*, 2014, 123(6): 837–842. DOI: 10.1182/blood-2013-09-524108.
- [25] 宋腾, 王华庆, 张会来, 等. 改良国际预后指数(NCCN-IPI)对R-CHOP方案治疗弥漫大B细胞淋巴瘤的预后评估(附168例临床分析)[J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(21): 1050–1055. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2015.21.977.
- Song T, Wang HQ, Zhang HL, et al. Prognostic significance of an enhanced International Prognostic Index(NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: a case report of 168 patients[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2015, 42(21): 1050–1055.
- [26] Melchardt T, Troppan K, Weiss L, et al. A modified scoring of the NCCN-IPI is more accurate in the elderly and is improved by albumin and  $\beta 2$ -microglobulin[J]. *Br J Haematol*, 2015, 168(2): 239–245. DOI: 10.1111/bjh.13116.
- [27] Altan M, Haberal HB, Akdogan B, et al. A critical prognostic analysis of neutrophil-lymphocyte ratio for patients undergoing nephroureterectomy due to upper urinary tract urothelial carcinoma [J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22(5): 964–971. DOI: 10.1007/s10147-017-1150-x.
- [28] Huang Y, Feng JF, Liu JS, et al. Prognostic role of serum C-reactive protein in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, 11: 89–94. DOI: 10.2147/TCRM.S70954.
- [29] Panizo C, Rodríguez AJ, Gutiérrez G, et al. Evaluation of clinical and biological prognostic factors in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma patients after previous treatment with rituximab and chemotherapy: results of the PRO-R-IPI study[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015, 15(7): 398–403. DOI: 10.1016/j.clml.2015.02.029.
- [30] Wang J, Zhou X, Liu Y, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma: A meta-analysis[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0176008[2017-05-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5404792/pdf/pone.0176008.pdf>. DOI:10.1371/journal.pone.0176008.
- [31] Herishanu Y, Perry C, Braunstein R, et al. Early-mid treatment C-reactive protein level is a prognostic factor in aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Eur J Haematol*, 2007, 79(2): 150–154. DOI:10.1111/j.1600-0609.2007.00894.x.
- [32] Troppan KT, Schlick K, Deutsch A, et al. C-reactive protein level is a prognostic indicator for survival and improves the predictive ability of the R-IPI score in diffuse large B-cell lymphoma patients [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(1): 55–60. DOI:10.1038/bjc.2014.277.
- [33] Wang J, Zhou M, Wang X, et al. Pretreatment C-reactive protein was an Independent prognostic factor for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with RCHOP[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 459(459): 150–154. DOI:10.1016/j.cca.2016.05.033.
- [34] Kanemasa Y, Shimoyama T, Sasaki Y, et al. Analysis of prognostic value of complete response by PET-CT and further stratification by clinical and biological markers in DLBCL patients[J]. *Med Oncol*, 2017, 34(2): 29. DOI: 10.1007/s12032-017-0885-6.
- [35] Kawamoto K, Miyoshi H, Yoshida N, et al. MYC translocation and/or BCL 2 protein expression are associated with poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(6): 853–861. DOI:10.1111/cas.12942.
- [36] Petrella T, Copie-Bergman C, Brière J, et al. BCL2 expression but not MYC and BCL2 coexpression predicts survival in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma independently of cell of origin in the phase 3 LNH03-6B trial[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(5): 1042–1049. DOI: 10.1093/annonc/mdx022.
- [37] Bari A, Marcheselli L, Marcheselli R, et al. Absolute monocyte count at diagnosis could improve the prognostic role of early FDG-PET in classical Hodgkin lymphoma patients[J]. *Br J Haematol*, 2016. DOI: 10.1111/bjh.14406.
- [38] Kong Y, Qu L, Li Y, et al. Predictive significance of a new prognostic score for patients with diffuse large B-Cell lymphoma in the Interim-Positron emission tomography findings[J/OL]. *Medicine(Baltimore)*, 2016, 95(6): e2808[2017-03-01]. <http://europepmc.org/backend/ptpmrender.fcgi?accid=PMC4753946&blobtype=pdf>. DOI:10.1097/MD.0000000000002808.
- [39] Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC. Prognostic value of complete remission status at end-of-treatment FDG-PET in R-CHOP-treated diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Haematol*, 2015, 170(2): 185–191. DOI: 10.1111/bjh.13420.