

^{18}F -FDG PET/CT代谢参数MTV在弥漫大B细胞淋巴瘤预后预测中的研究进展

Research progress of ^{18}F -FDG PET/CT metabolic parameter MTV in the prognosis prediction of diffuse large B-cell lymphoma

Yang Shuai, Shen Qiuyi, Fu Peng, Zhao Changjiu

引用本文:

杨帅, 沈秋怡, 付鹏, 等. ^{18}F -FDG PET/CT代谢参数MTV在弥漫大B细胞淋巴瘤预后预测中的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2022, 46(10): 624-628. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202112011-00227

Yang Shuai, Shen Qiuyi, Fu Peng, et al. Research progress of ^{18}F -FDG PET/CT metabolic parameter MTV in the prognosis prediction of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2022, 46(10): 624-628. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202112011-00227

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202112011-00227>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

^{18}F -FDG PET/CT代谢参数判断Ⅱ~Ⅲ期弥漫大B细胞淋巴瘤的预后价值

Prognostic value of ^{18}F -FDG PET/CT metabolic parameters in patients with diffuse large B-cell lymphoma of stage ~ disease
国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(3): 203-209 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.03.002>

术前 ^{18}F -FDG PET/CT显像代谢参数在非小细胞肺癌患者预后评估中的应用进展

Application progress of preoperative ^{18}F -FDG PET/CT imaging metabolic parameters in the prognostic evaluation of patients with non-small cell lung cancer

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(11): 704-708 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201908030-00090>

^{18}F -FDG PET/CT代谢参数在预测非小细胞肺癌患者纵隔淋巴结转移中的临床价值

Clinical value of ^{18}F -FDG PET/CT metabolic parameters in the prediction of mediastinal lymph node metastasis in patients with non-small cell lung cancer

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(8): 495-500 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202105026-00090>

^{18}F -FDG PET/CT代谢半定量参数在非小细胞肺癌预后评估中的价值

Prognostic evaluation of patients with non-small cell lung cancer by using semi-quantitative metabolic parameters of ^{18}F -FDG PET/CT

国际放射医学核医学杂志. 2018, 42(3): 269-273 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.03.014>

^{18}F -FDG PET/CT代谢参数与非小细胞肺癌病理类型相关性的研究进展

Research progress of correlation between ^{18}F -FDG PET/CT metabolic parameters and pathological types of non-small cell lung cancer

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(8): 527-531 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202009004-00082>

^{18}F -FDG PET/CT代谢参数与非小细胞肺癌EGFR、ALK、KRAS突变的相关性研究进展

Research progress on the correlation between ^{18}F -FDG PET/CT metabolic parameters and mutations of EGFR, ALK and KRAS

·综述·

¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数 MTV 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤 预后预测中的研究进展

杨帅 沈秋怡 付鹏 赵长久

哈尔滨医科大学附属第一医院核医学科, 哈尔滨 150001

通信作者: 赵长久, Email: 13904606820@163.com

【摘要】 弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是最常见的血液系统恶性肿瘤之一, 常规采用利妥昔单抗联合环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松的治疗方案已将 DLBCL 的治愈率提高, 但是不同患者的预后差异较大, 目前预测预后的方法存在一定的局限性。¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(FDG) PET/CT 已广泛应用于 DLBCL 的诊疗中, 其代谢参数代谢肿瘤体积(MTV)是 DLBCL 预后强有力的预测因子, 但如何将 MTV 更好地应用于临床尚存在一些争议, 笔者就 MTV 在 DLBCL 预后预测中的研究进展进行综述。

【关键词】 淋巴瘤, 大 B 细胞, 弥漫性; 氟脱氧葡萄糖 F18; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机; 预后; 代谢肿瘤体积

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202112011-00227](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202112011-00227)

Research progress of ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameter MTV in the prognosis prediction of diffuse large B-cell lymphoma

Yang Shuai, Shen Qiuyi, Fu Peng, Zhao Changjiu

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Zhao Changjiu, Email: 13904606820@163.com

【Abstract】 Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is one of the most common hematologic malignancies, and the conventional application of Rituximab in combination with cyclophosphamide + adriamycin + vincristine + prednisone treatment regimen has increased the cure rate of DLBCL, but the prognosis varies widely among patients. The current methods for predicting prognosis have some limitations. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT has been widely used in the diagnosis and treatment of DLBCL, and its metabolic parameter metabolic tumor volume (MTV) is a strong predictor. However, there are still some controversies on how to better apply MTV in clinical practice. This paper reviews the research progress of MTV in predicting the prognosis of DLBCL.

【Key words】 Lymphoma, large B-cell, diffuse; Fluorodeoxyglucose F18; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Prognosis; Metabolic tumor volume

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202112011-00227](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202112011-00227)

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)是最常见的血液系统恶性肿瘤, 其中, 弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是 NHL 最常见的亚型, 约占 NHL 的 30%~40%^[1]。在利妥昔单抗联合环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松(R-CHOP)作为一线治疗方案后, DLBCL 的治愈率已大大提升^[2], 但仍有约 1/3 的患者对

准治疗方案的反应差或出现早期复发, 并且挽救治疗的效果不佳, 从而导致这部分患者预后不良^[3-4]。因此, 精准分期及准确评估治疗效果对于 DLBCL 患者来说非常重要。

影像学检查在淋巴瘤患者的诊疗过程中必不可少,¹⁸F-FDG PET/CT 检查既能提供病灶的解剖学信息, 又能显示病灶的代谢特征, 在 DLBCL 的分期、再分期、侵袭性评

估和疗效监测上具有不可替代的作用,近年来其临床应用日益广泛^[2,5]。¹⁸F-FDG PET/CT 图像重建后获取的代谢参数在 DLBCL 诊疗中的价值已经越来越受到重视, SUV_{max} 、代谢肿瘤体积(metabolic tumor volume, MTV)和病灶糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG)是临床和基础研究中最常用的代谢参数,其中 MTV 是对具有高糖酵解活性肿瘤组织的体积测量,当同一患者具有多个代谢病灶时,将所有病灶的 MTV 相加得到的总代谢肿瘤体积(TMTV)来表示高糖酵解活性肿瘤组织的体积。淋巴瘤¹⁸F-FDG PET/CT 及 PET/MR 显像临床应用指南(2021 版)^[6]指出, DLBCL 基线¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数 MTV 具有强大的预后预测价值。目前已有许多团队对 MTV 在 DLBCL 预后预测中的价值进行了研究,但在如何将其具体应用于临床实践中还存在一些争议,本文就¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数 MTV 在 DLBCL 预后预测中的价值进行综述。

1 MTV 分割方法

¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数 MTV 在 DLBCL 患者预后预测中具有较好的应用前景,不同勾画方法受到肿瘤和其影像学特征的影响不同。在应用固定阈值法时,当大部分肿瘤组织 SUV 低于阈值时,获取的 MTV 将小于病灶实际的 MTV;而当病灶与生理性高摄取区较近时,获取的 MTV 将大于病灶实际的 MTV。百分比阈值法受病灶 SUV 的影响较大,当病灶 SUV 较大时,该方法将低估病灶 MTV;而当病灶 SUV 较小时则相反。因此,每种阈值方法都有其明显的局限性,目前可能无法确定哪种方法最佳,现有的 MTV 分割技术主要包括人工手动分割、人工与软件相结合的半自动分割和软件全自动分割。经验丰富的医师进行手动分割最为准确,但需要耗费大量的时间,且人力成本最高;半自动分割将人工分割与软件分割相结合,在病灶总数较少时表现出较好的效果,但在病灶总数较多时不如软件全自动分割效果好;软件全自动分割最显著的缺点是当病灶与生理性高摄取的器官较近时需要较为繁琐的操作,现在应用较多的软件有 Lifex、FIJI 和 ACCURATE,但均主要用于科研,尚未大规模应用于临床。不同分割方法应用于同一病变时得出的 MTV 不同并不会影响预后预测的准确性,但其会导致应用于预后分层时的阈值不同,因此寻找高效统一的分割方法获取 MTV,在前瞻性试验中进行预后分层研究,最终制定用于临床实践的标准显得尤其重要^[7-8]。目前常用的 MTV 分割方法包括:(1) $SUV \geq 2.5$ 阈值法(以 $SUV \geq 2.5$ 作为阈值获取 MTV);(2) $SUV \geq 4.0$ 阈值法(以 $SUV \geq 4.0$ 作为阈值获取 MTV);(3) 50% SUV 峰值法(以 $SUV \geq 50\%SUV$ 峰值作为阈值获取 MTV);(4) 41% SUV_{max} 阈值法(以 $SUV \geq 41\%SUV_{max}$ 作为阈值获取 MTV);(5) 包含

上述 2 种及以上方法的多数投票算法(简称 MV2 法)^[9]; (6) 包含上述 3 种及以上方法的多数投票算法(简称 MV3 法)^[9]。

1.1 基线¹⁸F-FDG PET/CT MTV 分割方法

Barrington 等^[9]选取了 140 例 DLBCL 患者的基线¹⁸F-FDG PET/CT 图像,使用 6 种分割方法自动获取 MTV,并从易用性和成功率的角度出发,选取 6 种分割方法中交互操作最少的分割方法,结果显示:6 种方法中 $SUV \geq 4.0$ 阈值法在自动获取 MTV 时所需的额外操作最少,大部分的额外操作(如调整软件因将生理性摄取识别为病变所造成的误差)是因病灶附近有生理性高摄取区,如肝脏等;MV2 法与 $SUV \geq 4.0$ 阈值法的效果相当,但其需要进行跨软件平台操作,易用性不如 $SUV \geq 4.0$ 阈值法; $SUV \geq 2.5$ 阈值法无法轻易分割病灶与生理性摄取区;50% SUV 峰值法和 41% SUV_{max} 阈值法因肿瘤存在异质性,超过 50% 的肿瘤组织 SUV 低于所选阈值,导致 MTV 较低,因此,在基线¹⁸F-FDG PET/CT 上获取 MTV 时, $SUV \geq 4.0$ 阈值法可能更加适用。

1.2 中期¹⁸F-FDG PET/CT MTV 分割方法

中期¹⁸F-FDG PET/CT MTV 同样是 DLBCL 潜在的预后预测指标,但与基线¹⁸F-FDG PET/CT 不同,中期¹⁸F-FDG PET/CT 上病灶 SUV 较低,导致不同分割方法获取的 MTV 之间的相关性较低,甚至当病灶 Deauville 评分为 1~2 分时,因病灶代谢过低无法准确计算病灶 MTV,因此,基线¹⁸F-FDG PET/CT MTV 的分割方法可能并不适用于中期¹⁸F-FDG PET/CT。Zwezerijnen 等^[10]采用上述 6 种方法对 Deauville 评分为 4~5 分的患者病灶 MTV 进行半自动分割,在 60 个评分为 4~5 分的病灶中, MV3 法的效果最好,与医师阅片结果的一致性达到 90%,阳性符合率达到 93%,而 50% SUV 峰值法和 MV2 法的分割效果较差。在 6 种方法中, MV3 法受病灶 SUV 的影响最小,可接受度最高,因此 MV3 法是当病灶 $SUV_{max} < 10.0$ 时的首选方法,当病灶 $SUV_{max} > 10.0$ 时, $SUV \geq 4.0$ 阈值法则是首选的分割方法^[10]。

每种方法的分割效果在很大程度上取决于病灶的 SUV,因此针对具有不同 SUV_{max} 的病灶,获取 MTV 的最佳分割方法也有所不同。固定 SUV 阈值法(如 $SUV \geq 2.5$ 阈值法和 $SUV \geq 4.0$ 阈值法)可能受病灶 SUV 和 T/NT 影响较大,所以当病灶具有较高的 SUV 时,固定阈值法表现出更好的分割效果,这在一定程度上解释了为何固定阈值法在基线¹⁸F-FDG PET/CT 上获取 MTV 的效果更好,因此,基于病灶不同 SUV 选取不同的分割方法可能较使用单一方法更为准确^[9-10]。

1.3 基于卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)的 MTV 分割方法

基于人工智能算法获取 MTV 因大大节约了时间及人力

成本,已经越来越受到研究者的重视。Capobianco等^[11]将一种使用CNN的机器学习算法与医师手动选择肿瘤区域计算的总代谢肿瘤体积(TMTV)进行比较,结果显示二者具有良好的相关性,使用基于CNN全自动分割的TMTV对DLBCL的预后预测同样具有显著价值。Blanc-Durand等^[12]选取2组DLBCL患者的基线¹⁸F-FDG PET/CT,以41% SUV_{max}阈值法获取的MTV作为标准,用第1组(639例)对CNN进行训练,用训练后CNN获取第2组(94例)的MTV,并与采用41% SUV_{max}阈值法获取的MTV进行对比,结果显示虽然2组结果的相似性较好,但通过CNN获取的MTV较小,这可能与第2组患者的国际预后指数(international prognostic index, IPI)评分较高有关。尽管基于人工智能算法获取MTV具有非常大的潜力,但其存在的局限性仍然很明显,例如图像采集无法完全统一,需要大数据量及统一的标准进行算法的训练及验证。目前,许多研究团队正在积极开发和研究多种基于机器学习的DLBCL MTV的分割方法,精确又高效的分割方法将提升MTV广泛应用于DLBCL预后评估的可行性。

2 基线¹⁸F-FDG PET/CT MTV与多种参数联合预测预后

目前,¹⁸F-FDG PET/CT MTV在DLBCL患者预后预测中的重要性已经得到了广泛认可,但如何将MTV更好地应用于临床,帮助临床医师全面评估患者病情仍存在争议。

2.1 MTV联合美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)-IPI评分的预后预测价值

在过去20年中,IPI评分一直作为预测NHL预后的基础指标。然而,在利妥昔单抗加入治疗方案以后,IPI的预后预测能力有所下降^[13]。为了改善IPI的预后预测能力,基于NCCN开发出的用于新诊断DLBCL的强化IPI评分,即NCCN-IPI,显示出更好的预后预测能力^[14],然而由于其并不包含代表DLBCL异质性的生物学信息和成像参数信息,故对于难治性DLBCL的预后预测并不十分准确,因此将代表肿瘤异质性的生物学信息和成像参数信息与NCCN-IPI联合是十分必要的。MTV代表肿瘤细胞的整体代谢活动,是一种能够与NCCN-IPI联合的潜在指标。Shagera等^[15]采用SUV>2.5阈值法获取103例DLBCL患者MTV,结果显示MTV是无进展生存(progression-free survival, PFS)和总生存(overall survival, OS)的独立预测因子,不同MTV患者预后之间的差异有统计学意义,并且MTV能够进一步将NCCN-IPI评分>4分的高危患者分成2组,其中MTV<249 cm³的患者3年PFS率为75%、OS率为88%,而MTV≥249 cm³的患者3年PFS率为32%、OS率为47%,这可能有助于帮助临床筛选出需要更密集治疗的高危患者,并避

免过度治疗。与该研究结果类似,Zhao等^[16]的研究结果显示,可通过MTV为64.1 cm³将NCCN-IPI评分低-中危组(NCCN-IPI评分3~4分)和中-高危组(NCCN-IPI评分5~6分)的患者进行危险分层,低-中危组中低MTV患者的2年生存率(PFS率为83.6%、OS率为94.7%)高于高MTV患者(PFS率为59.2%、OS率为68.4%),中-高危组中低MTV患者的2年生存率(PFS率为83.3%、OS率为100%)亦高于高MTV患者(PFS率为23.1%、OS率为36%),这种再次分组的方式可能会为DLBCL的个体化治疗提供更多的信息。MTV与NCCN-IPI评分联合应用的进一步开展,可更加精准地评估DLBCL患者的预后,这对帮助临床实现DLBCL的精准治疗有着重要意义。

2.2 MTV联合基因表达谱的预后预测价值

DLBCL的起源细胞表型与其预后息息相关。采用基因表达谱已确认了2种主要的DLBCL亚型:生发中心B细胞(germinal center B-cell-like, GCB)和激活B细胞(activated B-cell-like, ABC),其中GCB亚型患者的预后明显好于ABC亚型^[17-19]。B细胞淋巴瘤2(BCL2)与原癌基因MYC蛋白双表达也被认为是DLBCL预后较差的标志^[20-22]。有研究者用MTV对不同基因型的DLBCL患者进行分层,结果显示,MTV可以对GCB组、MYC/BCL2双阴性组和MYC/BCL2非双表达组患者进行再分类,筛选出预后不良的患者;进一步的研究结果显示,MTV联合ABC/GCB亚型测定能够将DLBCL患者分为高危(高MTV, ABC亚型)、中危(高MTV, GCB亚型)和低危(低MTV, ABC或GCB亚型)3组,3组的5年PFS率分别为17%、51%和72%,5年OS率分别为17%、55%和83%^[23-24]。综上,将MTV和基因表达谱联合似乎能够提高DLBCL预后预测的准确性,并有望指导治疗策略,但所用的测量方法和具体临界值还需要进行标准化研究。

2.3 MTV联合肿瘤播散特征的预后预测价值

尽管已经有大量的前瞻性研究结果显示MTV与DLBCL患者的预后显著相关^[15-16, 23-24],但MTV无法反映病灶的分布特征,DLBCL通常涉及多个区域的淋巴结及淋巴结外组织病变,而病变的分布情况与预后密切相关^[25]。最近,一个反映病变扩散的影像学特征:2个相距最远病灶之间的距离(D_{max})受到研究者的关注。Cottreau等^[26-27]进行了一项纳入95例DLBCL晚期患者的研究,结果显示,D_{max}是DLBCL预后的独立预测因子,二者呈负相关,并且MTV与D_{max}联合能够将DLBCL患者划分为3个风险组,即低风险组(低MTV、低D_{max})、中风险组(高MTV或高D_{max})、高风险组(高MTV、高D_{max}),3组的4年PFS率明显不同,分别为90%、63%和41%,MTV与D_{max}联合的预测准确率高于Ann Arbor评分;该研究者进一步进行了一项

纳入 290 例 DLBCL 患者的研究, 采用通过体表面积均一化的 D_{\max} 替代 D_{\max} , 并与 MTV 联合来进行 DLBCL 患者的危险分层, 结果再次证实了 MTV 与通过体表面积均一化的 D_{\max} 的联合应用提高了 PET 在 DLBCL 分期中的预后预测价值, 有望指导临床治疗策略。

3 MTV 变化值 (Δ MTV) 的预后预测价值

尽管利妥昔单抗联合环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松(R-CHOP)治疗方案的应用已经大大提高了 DLBCL 的治疗效果, 但仍有约 40% 的患者 PFS 期较短^[3]。实现早期疗效评估及个体化治疗可以延长 PFS 期、降低复发率, 因此, 寻找能够准确评估疗效以帮助调整治疗策略的影像学技术对于难治性 DLBCL 的诊疗至关重要。PET/CT 可以区分治疗后的坏死组织和纤维化的活性肿瘤, 故成为 DLBCL 化疗后首选的成像方式之一^[28], 但仍然缺少最佳分析参数, 其应用最广泛的参数 SUV_{\max} 仅反映了肿瘤糖代谢活性最强的区域, 无法代表肿瘤整体的活性, 而 MTV 是综合肿瘤代谢和体积的参数, 可能在评价肿瘤异质性上更具有优势。

Malek 等^[29]进行了一项回顾性研究, 测量了 140 例 DLBCL 患者的基线 PET 和中期 PET 的 SUV_{\max} 和 MTV, 并按照 [(基线值-中期值)/基线值]×100% 计算出 2 个参数的变化值: ΔSUV_{\max} 和 Δ MTV, 并将 ΔSUV_{\max} 和 Δ MTV 与 PFS 进行回归分析, 结果显示 Δ MTV 比 ΔSUV_{\max} 具有更高的预后预测价值, 且 Δ MTV 能够将 ΔSUV_{\max} 显著降低的患者进行危险再分层^[29]。Oñate-Ocaña 等^[30]共纳入 60 例 DLBCL 患者进行研究, 结果显示, Δ MTV \geq 94% 的患者的 2 年 OS 率为 95%, 而 Δ MTV $<$ 94% 的患者的 2 年 OS 率为 58%, 并且以 Δ MTV \geq 94% 为临界值预测疾病完全缓解的灵敏度和特异度分别为 86% 和 50%。 Δ MTV 对 DLBCL 患者的预后预测具有重要的潜在价值, 但相关研究的样本量较少, 仍需要更大规模的研究以确定可应用于临床的最佳临界值。

4 小结与展望

MTV 作为将肿瘤体积与代谢相结合参数, 在 DLBCL 的预后预测中具有很高的应用价值, 未来可能会成为临床工作中不可或缺的工具, 目前国内外对于 MTV 如何更好地用于淋巴瘤的诊疗及预后预测还在研究阶段, 因此需要大量研究数据来形成统一的判读标准。MTV 联合不同的预后工具应用于 DLBCL 的预后预测可能成为未来的发展方向之一, 同时探究治疗前后的 Δ MTV 也可能为 18 F-FDG PET/CT 在 DLBCL 中的应用提供更多的可能。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 杨帅负责研究命题的提出与设计、综述的起草; 沈秋怡、付鹏、赵长久负责综述的修改、最终版本的修订

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 145-164. DOI: 10.3322/caac.21601.
- [2] Tilly H, da Silva MD, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26 (Suppl 5): S116-v125. DOI: 10.1093/annonc/mdv304.
- [3] Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(27): 4184-4190. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.1618.
- [4] Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study[J]. *Blood*, 2017, 130(16): 1800-1808. DOI: 10.1182/blood-2017-03-769620.
- [5] Barrington SF, Mikhaeel 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.
- [6] 中华医学会核医学分会. 淋巴瘤 18 F-FDG PET/CT 及 PET/MR 影像临床应用指南 (2021 版)[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(3): 161-169. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210129-00018. Chinese Society of Nuclear Medicine. Clinical practice guideline of 18 F-FDG PET/CT and PET/MR in lymphoma (2021 edition)[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(3): 161-169. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210129-00018.
- [7] Kanoun S, Tal I, Berriolo-Riedinger A, et al. Influence of software tool and methodological aspects of total metabolic tumor volume calculation on baseline [18 F]FDG PET to predict survival in Hodgkin lymphoma[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0140830[2021-12-12]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0140830>. DOI: 10.1371/journal.pone.0140830.
- [8] Barrington SF, Meignan M. Time to prepare for risk adaptation in lymphoma by standardizing measurement of metabolic tumor burden[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(8): 1096-1102. DOI: 10.2967/jnumed.119.227249.
- [9] Barrington SF, Zwezerijnen BGJC, de Vet HCW, et al. Automated segmentation of baseline metabolic total tumor burden in diffuse large B-cell lymphoma: which method is most successful? A study on behalf of the PETRA consortium[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(3): 332-337. DOI: 10.2967/jnumed.119.238923.
- [10] Zwezerijnen GJC, Eertink JJ, Burggraaff CN, et al. Interobserver agreement on automated metabolic tumor volume measurements of Deauville score 4 and 5 lesions at interim 18 F-FDG PET in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(11): 1531-1536. DOI: 10.2967/jnumed.120.258673.
- [11] Capobianco N, Meignan M, Cottreau AS, et al. Deep-learning 18 F-FDG uptake classification enables total metabolic tumor

- volume estimation in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(1): 30–36. DOI: [10.2967/jnumed.120.242412](https://doi.org/10.2967/jnumed.120.242412).
- [12] Blanc-Durand P, Jégou S, Kanoun S, et al. Fully automatic segmentation of diffuse large B cell lymphoma lesions on 3D FDG-PET/CT for total metabolic tumour volume prediction using a convolutional neural network[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(5): 1362–1370. DOI: [10.1007/s00259-020-05080-7](https://doi.org/10.1007/s00259-020-05080-7).
- [13] Bari A, Marcheselli L, Sacchi S, et al. Prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: a never-ending story[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(7): 1486–1491. DOI: [10.1093/annonc/mdp531](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp531).
- [14] 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](https://doi.org/10.1182/blood-2013-09-524108).
- [15] Shagera QA, Cheon GJ, Koh Y, et al. Prognostic value of metabolic tumour volume on baseline ¹⁸F-FDG PET/CT in addition to NCCN-IPI in patients with diffuse large B-cell lymphoma: further stratification of the group with a high-risk NCCN-IPI[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(7): 1417–1427. DOI: [10.1007/s00259-019-04309-4](https://doi.org/10.1007/s00259-019-04309-4).
- [16] Zhao P, Yu T, Pan Z. Prognostic value of the baseline ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic tumour volume (MTV) and further stratification in low-intermediate (L-I) and high-intermediate (H-I) risk NCCNIPI subgroup by MTV in DLBCL MTV predict prognosis in DLBCL[J]. *Ann Nucl Med*, 2021, 35(1): 24–30. DOI: [10.1007/s12149-020-01531-1](https://doi.org/10.1007/s12149-020-01531-1).
- [17] Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling[J]. *Nature*, 2000, 403(6769): 503–511. DOI: [10.1038/35000501](https://doi.org/10.1038/35000501).
- [18] Lenz G, Wright G, Dave SS, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(22): 2313–2323. DOI: [10.1056/NEJMoa0802885](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802885).
- [19] Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(25): 1937–1947. DOI: [10.1056/NEJMoa012914](https://doi.org/10.1056/NEJMoa012914).
- [20] Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(28): 3460–3467. DOI: [10.1200/JCO.2011.41.4342](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.4342).
- [21] Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(28): 3452–3459. DOI: [10.1200/JCO.2011.41.0985](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.0985).
- [22] Horn H, Ziepert M, Becher C, et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2013, 121(12): 2253–2263. DOI: [10.1182/blood-2012-06-435842](https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-435842).
- [23] Toledano MN, Desbordes P, Banjar A, et al. Combination of baseline FDG PET/CT total metabolic tumour volume and gene expression profile have a robust predictive value in patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(5): 680–688. DOI: [10.1007/s00259-017-3907-x](https://doi.org/10.1007/s00259-017-3907-x).
- [24] Cottreau AS, Lanic H, Mareschal S, et al. Molecular profile and FDG-PET/CT total metabolic tumor volume improve risk classification at diagnosis for patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(15): 3801–3809. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-15-2825](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2825).
- [25] Araf S, Korfi K, Bewicke-Copley F, et al. Genetic heterogeneity highlighted by differential FDG-PET response in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Haematologica*, 2020, 105(6): 318–321. DOI: [10.3324/haematol.2019.242206](https://doi.org/10.3324/haematol.2019.242206).
- [26] Cottreau AS, Nioche C, Dirand AS, et al. ¹⁸F-FDG PET dissemination features in diffuse large B-cell lymphoma are predictive of outcome[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(1): 40–45. DOI: [10.2967/jnumed.119.229450](https://doi.org/10.2967/jnumed.119.229450).
- [27] Cottreau AS, Meignan M, Nioche C, et al. Risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma using lesion dissemination and metabolic tumor burden calculated from baseline PET/CT[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(3): 404–411. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.11.019](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.019).
- [28] Shah HJ, Keraliya AR, Jagannathan JP, et al. Diffuse large B-cell lymphoma in the era of precision oncology: how imaging is helpful[J]. *Korean J Radiol*, 2017, 18(1): 54–70. DOI: [10.3348/kjr.2017.18.1.54](https://doi.org/10.3348/kjr.2017.18.1.54).
- [29] Malek E, Sendilnathan A, Yellu M, et al. Metabolic tumor volume on interim PET is a better predictor of outcome in diffuse large B-cell lymphoma than semiquantitative methods[J/OL]. *Blood Cancer J*, 2015, 5(7): e326[2021-12-12]. <https://www.nature.com/articles/bcj201551>. DOI: [10.1038/bcj.2015.51](https://doi.org/10.1038/bcj.2015.51).
- [30] Oñate-Ocaña LF, Cortés V, Castillo-Llanos R, et al. Metabolic tumor volume changes assessed by interval ¹⁸fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography for the prediction of complete response and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2): 1411–1418. DOI: [10.3892/ol.2018.8817](https://doi.org/10.3892/ol.2018.8817).