

PET 影像组学特征多参数模型对 ≥ 60 岁弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者生存预后的预测价值

蒋冲¹ 滕月¹ 李昂² 陈建新² 许景艳³

¹南京大学医学院附属鼓楼医院核医学科, 南京 210008; ²南京邮电大学通信与信息工程学院, 南京 210003; ³南京大学医学院附属鼓楼医院血液科, 南京 210008

通信作者: 许景艳, Email: xjy1967@sina.com

【摘要】 目的 探讨基于机器学习的¹⁸F-FDG PET 影像组学特征对 ≥ 60 岁弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者的预后评估价值。方法 回顾性分析 2011 年 3 月至 2019 年 11 月 166 例未经治疗的 DLBCL 患者(年龄 ≥ 60 岁)的¹⁸F-FDG PET/CT 资料, 其中男 88 例、女 78 例, 年龄 60~93 岁; 训练组 115 例, 验证组 51 例。对患者 PET 图像进行病灶勾画及影像组学特征提取, 运用 3 种机器学习方法[最小绝对收缩和选择算子(LASSO)、随机森林(RF)和极端梯度提升(Xgboost)]筛选特征, 采用支持向量机(SVM)对特征进行分类并生成影像组学标签(RS), 对患者总生存(OS)进行预测。根据 Cox 比例风险回归模型构建多参数模型, 并通过一致性指数(C-index)进行评估。结果 共提取 1 421 种影像组学特征, 筛选出 10 个预测效能强的特征并生成 RS。单因素 Cox 回归分析示, RS[风险比(HR)=5.685, 95% CI: 2.955~10.939; $P < 0.001$]是 OS 的危险因素。构建出包含 RS、代谢特征及临床风险因素的多参数模型, 其较临床模型、基于 PET 模型及美国国家综合癌症网络国际预后指数(NCCN-IPI)在预测 OS 上具有更高的效能(训练组 C-index: 0.752、0.737、0.739、0.688; 验证组 C-index: 0.845、0.798、0.844、0.775)。结论 基于机器学习¹⁸F-FDG PET 影像组学特征的 RS 是 ≥ 60 岁 DLBCL 患者生存预后的预测因素。构建的包含影像组学特征的多参数模型能较好地预测患者预后。

【关键词】 淋巴瘤, 大 B 细胞, 弥漫性; 老年人; 预后; 预测; 正电子发射断层显像术; 氟脱氧葡萄糖 F18; 影像组学

基金项目: 南京大学医学院附属鼓楼医院临床研究基金(2021-LCYJ-MS-04)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-202111119-00408

Predictive value of multi-parameter model incorporating PET-based radiomics features for survival of older patients (≥ 60 years) with diffuse large B-cell lymphoma

Jiang Chong¹, Teng Yue¹, Li Ang², Chen Jianxin², Xu Jingyan³

¹Department of Nuclear Medicine, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; ²The Key Laboratory of Broadband Wireless Communication and Sensor Network Technology (Ministry of Education), Nanjing University of Posts and Telecommunications, Nanjing 210003, China; ³Department of Hematology, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Xu Jingyan, Email: xjy1967@sina.com

【Abstract】 **Objective** To explore the prognostic value of ¹⁸F-FDG PET-based radiomics features by machine learning in older patients (≥ 60 years) with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods** A total of 166 older patients (88 males, 78 females, age: 60–93 years) with DLBCL who underwent pre-therapy ¹⁸F-FDG PET/CT from March 2011 to November 2019 were enrolled in the retrospective study. There were 115 patients in training cohort and 51 patients in validation cohort. The lesions in PET images were manually drawn and the obtained radiomics features from patients in training cohort were selected by the least absolute shrinkage and selection operator (LASSO), random forest (RF), and extreme gradient boosting (Xgboost), and then classified by support vector machine (SVM) to build radiomics signatures (RS) for predicting overall survival (OS). A multi-parameter model was constructed by using Cox proportional hazard model and assessed by concordance index (C-index). **Results** A total of 1 421 PET radiomics features were extracted and 10 features were selected to build RS. The univariate Cox regression analysis showed that RS was a predictor of OS (hazard ratio (HR)=5.685, 95% CI: 2.955–10.939; $P < 0.001$). The multi-parameter model that incorporated RS, metabolic metrics, and clinical risk factors, exhibited significant prognostic superiority over the clinical model, PET-based model, and the National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index (NCCN-IPI) in terms of OS (training cohort: C-index: 0.752 vs 0.737 vs 0.739 vs

0.688; validation cohort: C-index: 0.845 vs 0.798 vs 0.844 vs 0.775). **Conclusions** RS can be used as a survival predictor for older patients (≥ 60 years) with DLBCL. Furthermore, the multi-parameter model incorporating RS is able to successfully predict prognosis.

【Key words】 Lymphoma, large B-cell, diffuse; Aged; Prognosis; Forecasting; Positron-emission tomography; Fluorodeoxyglucose F18; Radiomics

Fund program: Clinical Trials Foundation of the Affiliated Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University (2021-LCYJ-MS-04)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211119-00408

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 约占非霍奇金淋巴瘤的 30%, 高龄是其生存预后不良的危险因素, 约 1/3 的 DLBCL 老年患者在一线治疗后 24 个月内会出现肿瘤复发^[1]。因此, 提高 DLBCL 老年患者的治疗效果和延长其生存期是临床关注的热点。

肿瘤异质性被认为是导致患者肿瘤药物抵抗、复发及进展的重要因素^[2]。有研究表明, PET 体积代谢参数 [如肿瘤代谢总体积 (total metabolic tumor volume, TMTV) 及病灶糖酵解总量 (total lesion glycolysis, TLG)] 可准确反映肿瘤负荷, 提示患者预后^[3]。然而, DLBCL 异质性很高, 上述指标并不能反映肿瘤的异质性。影像组学能够从图像中提取高通量特征, 有效反映肿瘤生物学异质性, 进而在预后预测中发挥作用^[4]。本研究探讨了基于¹⁸F-FDG PET 的影像组学特征在 ≥ 60 岁 DLBCL 患者生存预后预测中的价值, 并构建验证了生存预测模型, 现报道如下。

资料与方法

1. 研究对象及分组。回顾性分析 2011 年 3 月至 2019 年 11 月于南京大学医学院附属鼓楼医院及江苏省人民医院接受基线¹⁸F-FDG PET/CT 检查的 166 例 DLBCL 患者影像资料, 其中男 88 例、女 78 例, 年龄 60~93 岁, 中位年龄 66.0 (65.3, 83.0) 岁。纳入标准: (1) 病理证实为 DLBCL; (2) 年龄 ≥ 60 岁; (3) 无其他肿瘤病史。排除标准: (1) 年龄小于 60 岁; (2) 有其他肿瘤病史; (3) 曾接受治疗 (化疗、放疗或手术等); (4) 病历信息缺失。

收集患者临床信息及实验室检查结果: 年龄、性别、B 症状、乳酸脱氢酶 (lactic dehydrogenase, LDH)、美国东部肿瘤协作组行为状态 (Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS) 评分、美国国家综合癌症网络国际预后指数 (National Comprehensive Cancer Network-international prognostic index, NCCN-IPI) 评分、Ann Arbor 分期、结外有无累、骨髓有无累及及有无大包块 (大包块定义为病灶最大径大于 10 cm^[5])。患者均接受标准利妥昔单抗克隆抗体+环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+

泼尼松 (rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisone, R-CHOP) 样方案化疗。本研究经南京鼓楼医院伦理委员会批准 (伦理号: 2021-369-02), 研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。166 例中, 南京大学医学院附属鼓楼医院的 115 例作为训练组, 余 51 例作为验证组。

2. 显像方法。所有患者行 PET/CT 检查前禁食 6 h 以上, 血糖水平控制在 11.1 mmol/L 以下。根据患者体质量经前臂浅静脉注射¹⁸F-FDG (南京江原安迪科正电子研究发展有限公司产品) 3.70~5.18 MBq/kg, 注射后患者静卧休息 50~60 min, 后于仰卧位平静呼吸下行 PET/CT 图像采集。显像设备为荷兰 Philips GXL-16 PET/CT 仪 (训练组) 和德国 Siemens Biograph 16HR PET/CT 仪 (验证组), 全身扫描范围由颅底至大腿中部, 必要时至双足水平。CT 扫描条件: 管电压 120 kV、管电流 100 mA, 层厚 2 mm (Philips); 管电压 120 kV、管电流 150~200 mA, 层厚 5 mm (Siemens); PET 扫描条件: 采集 7~10 个床位, 每个床位采集 1.5 min (Philips); 采集 6~7 个床位, 每个床位采集 2.0 min (Siemens)。采集结束后, 实施响应线图像重建, 获得 CT、PET 横断面、矢状面、冠状面图像, 衰减校正后获得 PET/CT 图像。图像重建采用体素为 $4 \times 4 \times 4 \text{ mm}^3$ (3 次迭代, 33 个子集)。

3. 图像勾画。采用三维 (three-dimensional, 3D) Slicer 软件 (版本: 4.8.0; <http://www.slicer.org>) 对患者 PET 图像进行勾画。(1) 由 2 位经验丰富的高年资核医学科医师选取 3 个最大病灶, 手动粗略勾画病灶轮廓。(2) 勾画区域被软件自动填充, 利用软件将勾画区域设为 ROI, 余为背景区域。(3) 由 2 位医师手动调节 PET 图像背景区域, 并对 ROI 边界进行微调, 意见不一致时协商决定。(4) 以 41% SUV_{\max} 作为病灶边界, 利用 Philips 工作站自带软件自动勾画计算代谢体积 (metabolic tumor volume, MTV), 所有病灶 MTV 相加得到 TMTV; 记录数值最大病灶的 SUV_{\max} ; 计算 TLG, 即所有病灶 [$\text{SUV}_{\text{mean}} \times \text{MTV}$] 之和。

4. 影像组学特征的提取及筛选。利用开源数据包

Pyradiomics(<http://www.radiomics.io/pyradiomics.html>)从每例患者 PET 影像中提取影像组学特征。(1)对原始 PET 影像进行小波变换(Wavelet)和高斯-拉普拉斯变换(Laplacian of Gaussian, LoG),得到 Wavelet 图像和 LoG 图像。(2)提取原始图像、Wavelet 图像和 LoG 图像的 3 种特征:一阶统计特征(如能量、熵、最大值、最小值等)、形状特征(如圆形度、延展度等)、纹理特征,利用 z-score 进行归一化处理。(3)为保证特征的可重复性,采用随机抽样方法选择 50 例患者,采用组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)评估 2 名医师勾画的影像组学特征的可重复性,选择 ICC 大于 0.75 的特征行下一步分析。(4)采用 3 种机器学习方法,即最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)、随机森林(random forest, RF)和极端梯度提升(extreme gradient boosting, Xgboost)对特征进行筛选,再采用支持向量机(support vector machine, SVM)对特征进行分类,并生成影像组学标签(radiomics signature, RS),对患者总生存(overall survival, OS)进行预测。

5.多参数模型的构建及验证。运用单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型筛选预测 OS 的独立风险因素,构建患者生存预测模型。将单变量分析中有统计学意义的临床因素纳入多变量分析,建立临床预测模型;将单变量分析中有统计学意义的 PET 代谢参数纳入多变量分析,并与 RS 一并构建基于 PET 的预测模型;通过组合临床模型因素、PET 模型因素及 NCCN-IPI 构建多参数模型。利用校准曲线及一致性指数(concordance index, C-index)评价多参数模型在训练组和验证组的表现。采用临床决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估模型。

6.统计学处理。采用 IBM SPSS 22.0 和 R 软件 4.0.2 分析数据。符合正态分布的定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的定量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。训练组与验证组患者临床特征及代谢参数的差异分析采用 χ^2 检验或 Mann-Whitney U 检验。采用 ROC 曲线分析 SUV_{max}、TMTV、TLG 和 RS 预测 OS 的最佳阈值。采用 Kaplan-Meier 进行生存分析,以 OS 为研究终点,OS 期定义为从疾病确诊到因任何原因死亡或随访截止时的时间。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.一般资料。随访截止时(2020 年 5 月),166 例患

者中死亡 65 例。训练组中位随访 29(13,48)个月,范围 4~112 个月,死亡 50 例;验证组中位随访 36(4,87)个月,范围 20~59 个月,死亡 15 例。2 组患者临床特征(性别、LDH 水平、B 症状、ECOG PS 评分、Ann Arbor 分期、结外累及、NCCN-IPI 评分、大肿块、骨髓累及)及代谢参数(SUV_{max}、TMTV、TLG)间的差异均无统计学意义(χ^2 值:0.29~1.46, z 值:-1.50~-0.92, P 值:0.158~0.654)。

2.影像组学特征的提取及 RS 构建。从每例患者图像中提取出 1 421 个影像组学特征,其中一阶统计特征 44 个、形状特征 14 个、纹理特征 61 个、小波特征 744 个、LoG 特征 558 个,选择 ICC 大于 0.75 的 274 个特征进入下一步分析。根据特征筛选分类模型结果,共筛选出 10 个预测 OS 的最佳特征(表 1)并生成 RS。RS 诊断 OS 的最佳阈值为 0.422,利用阈值将训练组和验证组患者分别分为高风险组($RS \geq 0.422$;训练组 67 例,验证组 43 例)和低风险组($RS < 0.422$;训练组 48 例,验证组 8 例),生存曲线(图 1)提示 2 组患者生存差异有统计学意义(χ^2 值:34.89、29.10,均 $P < 0.001$)。

表 1 筛选出的 10 个影像组学特征

编号	特征名称	类别
F1	LoG(4.0 mm)一阶能量	一阶统计特征
F2	LoG(7.0 mm)一阶 P_{90}	一阶统计特征
F3	LoG(4.0 mm)灰度依赖性矩阵-大依赖低灰度强调	纹理特征
F4	LoG(8.0 mm)灰度共生矩阵-最大相关系数	纹理特征
F5	LoG(8.0 mm)灰度依赖性矩阵-大依赖低灰度强调	纹理特征
F6	灰度大小区域矩阵-大区域低灰度强调	纹理特征
F7	Wavelet(高高高通滤波)灰度依赖性矩阵-依赖方差	纹理特征
F8	Wavelet(高高高通滤波)灰度大小区域矩阵-大区域高灰度强调	纹理特征
F9	Wavelet(高低低通滤波)灰度共生矩阵-相关性	纹理特征
F10	Wavelet(低低高通滤波)灰度大小区域矩阵-低灰度区域强调	纹理特征

注:LoG 为高斯-拉普拉斯变换;Wavelet 为小波变换

3.生存分析及 Cox 回归分析(表 2)。单因素和多因素 Cox 比例风险回归提示,临床指标中,性别[风险比(hazard ratio, HR)=0.439,95% CI:0.246~0.781; $P=0.005$]及 Ann Arbor 分期($HR=2.785$,95% CI:1.304~5.951; $P=0.008$)是预测 OS 的独立风险因素;PET 代谢特征中,TLG($HR=2.805$,95% CI:1.597~4.930; $P < 0.001$)是预测 OS 的独立风险因素。

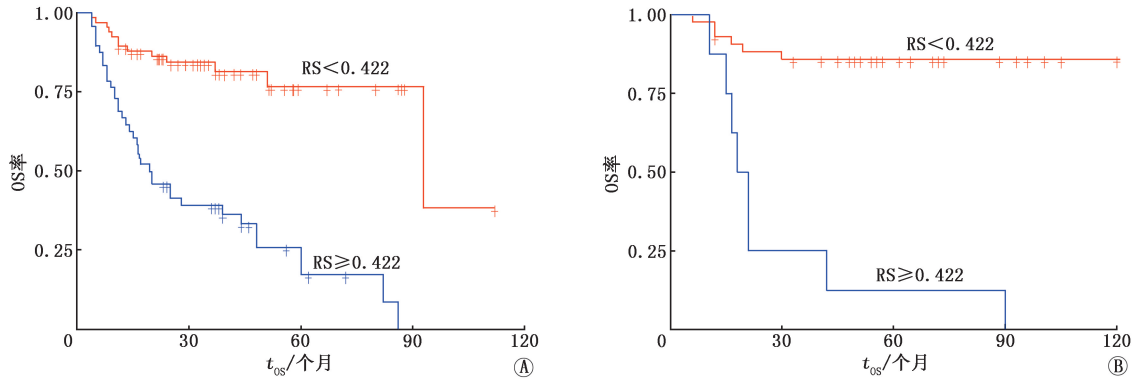


图 1 不同影像组学标签(RS)的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者(≥60 岁)的总生存(OS)曲线(曲线中的+均为删失患者)。A. 训练组(115 例);B.验证组(51 例)

表 2 不同类别特征对 115 例训练组 DLBCL 患者(≥60 岁)总生存预测的单因素与多因素分析结果

特征分类	变量	例数	单因素分析			多因素分析		
			HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值
临床特征	性别(男/女)	63/52	0.425	0.239~0.756	0.004	0.439	0.246~0.781	0.005
	LDH 水平(正常/升高)	65/50	1.737	0.988~3.054	0.055	-	-	-
	B 症状(有/无)	74/41	1.454	0.825~2.562	0.195	-	-	-
	ECOG PS 评分(0~1 分/≥2 分)	81/34	2.034	1.144~3.616	0.016	-	-	-
	Ann Arbor 分期(I~II/III~IV)	36/79	2.888	1.352~6.169	0.006	2.785	1.304~5.951	0.008
	结外累及(有/无)	54/61	1.013	0.575~1.784	0.963	-	-	-
	NCCN-IPI 评分(1~3 分/4~8 分)	36/79	2.187	1.059~4.518	0.035	-	-	-
	大包块(有/无)	81/34	1.354	0.749~2.449	0.315	-	-	-
代谢特征	骨髓累及(有/无)	83/32	1.334	0.739~2.408	0.339	-	-	-
	SUV _{max} (低/高)	66/49	1.909	1.091~3.337	0.023	-	-	-
	TMTV(低/高)	80/35	2.280	1.299~4.001	0.004	-	-	-
组学特征	TLG(低/高)	72/43	2.649	1.508~4.653	0.001	2.805	1.597~4.930	<0.001
	RS(<0.422/≥0.422)	67/48	5.685	2.955~10.939	<0.001	-	-	-

注:DLBCL 为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤,ECOG PS 为美国东部肿瘤协作组行为状态,HR 为风险比,LDH 为乳酸脱氢酶,NCCN-IPI 为美国国家综合癌症网络国际预后指数,RS 为影像组学标签,TLG 为病灶糖酵解总量,TMTV 为肿瘤代谢总体积;-为无意义

4. 预后预测模型的构建及验证。将 Cox 比例风险回归模型中筛选出的 4 个独立风险因素,包括临床指标(性别、Ann Arbor 分期)及 PET 代谢参数 TLG 及 RS 用于构建多参数模型预测 OS(图 2)。训练组和验证组的校准曲线显示多参数模型预测生存率和实际生存率间有较好的一致性。DCA 结果(图 3)显示,与其他预测模型相比,多参数模型可使患者有更多的临床获益。C-index 提示,在训练组和验证组中,与临床模型、PET 模型及 NCCN-IPI 相比,多参数模型具有更高的诊断准确性(训练组 C-index: 0.737、0.739、0.688、0.752;验证组 C-index: 0.798、0.844、0.775、0.845)。

讨 论

高龄是 DLBCL 患者不良预后的危险因素之一^[6]。对 DLBCL 患者进行有效的预后危险度分层,有效甄别生存预后较差的患者,并及早调整治疗方

案以延长患者的生存时间至关重要。本研究纳入 166 例未经治疗的 ≥60 岁 DLBCL 患者,从患者 PET 图像中提取 1 421 个影像组学特征,并筛选出 10 个预测 OS 的最佳特征,包括一阶统计特征 2 个[LoG(4.0 mm)一阶能量和 LoG(7.0 mm)一阶 P₉₀]、纹理特征 8 个[LoG(4.0 mm)灰度依赖性矩阵-大依赖低灰度强调、LoG(8.0 mm)灰度依赖性矩阵-大依赖低灰度强调、LoG(8.0 mm)灰度共生矩阵-最大相关系数、灰度大小区域矩阵-大区域低灰度强调、Wavelet(高高高通滤波)灰度依赖性矩阵-依赖方差、Wavelet(高高高通滤波)灰度大小区域矩阵-大区域高灰度强调、Wavelet(高低低通滤波)灰度共生矩阵-相关性、Wavelet(低低高通滤波)灰度大小区域矩阵-低灰度区域强调],并采用机器学习的方法生成 RS,结果表明 RS 是 ≥60 岁 DLBCL 患者 OS 的预测因素(HR=5.685,95% CI:2.955~10.939;P=0.022)。该结果与 Lue 等^[7]的研究结果一致。在 Lue 等^[7]的

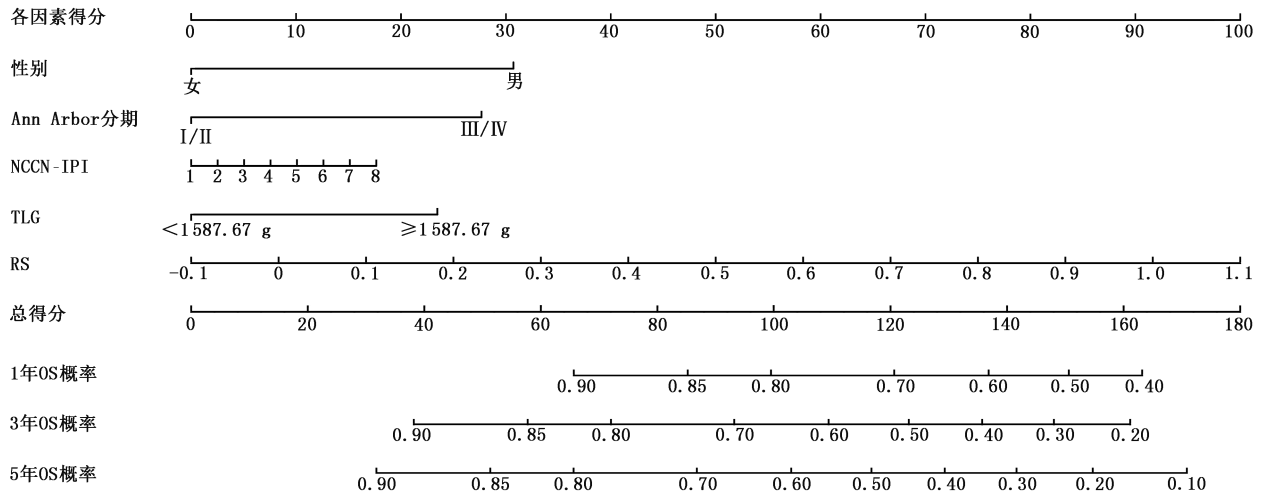


图 2 预测 115 例弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 患者 (≥ 60 岁) 总生存 (OS) 的列线图。NCCN-IPI 为美国国家综合癌症网络国际预后指数, RS 为影像组学标签, TLG 为病灶糖酵解总量

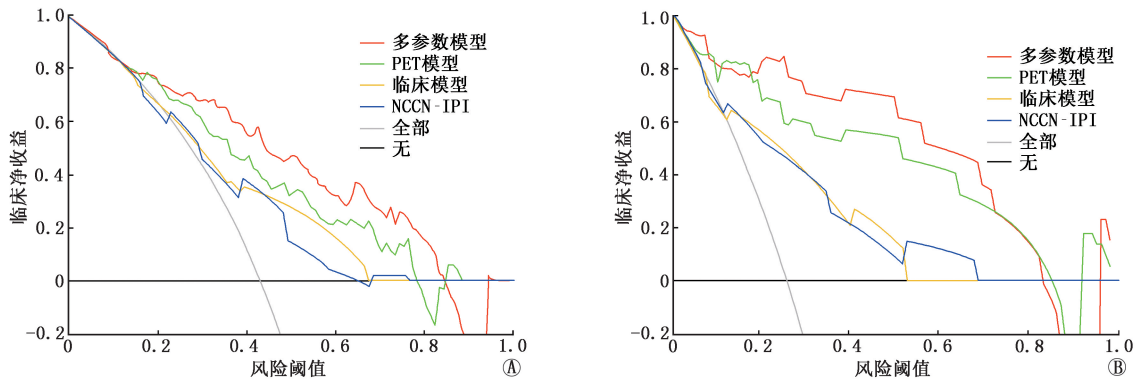


图 3 不同模型的决策曲线分析。“全部”代表所有患者均死亡的假设,“无”表示假设患者均未发生死亡;训练组 (A; 115 例) 与验证组 (B; 51 例) 中多参数模型在不同阈值概率的临床净收益均大于其他模型

研究中,基线 PET 图像影像组学特征灰度游程矩阵是患者预后 OS ($HR = 8.64, P = 0.040$) 的独立预测因素,该特征属于纹理特征,用于描述图像某一像素值 i 沿某一方向 θ 连续相邻为 j 的个数。此外,有文献报道, PET 影像组学特征在预测 DLBCL 患者无进展生存 (progression-free survival, PFS) 期上也具有重要价值^[8]。

本研究结果显示, PET 代谢参数 TLG 是 ≥ 60 岁 DLBCL 患者的独立预测因素 ($HR = 2.805, 95\% CI: 1.597 \sim 4.930; P < 0.001$)。该结果与先前的研究结果基本一致^[9-10]。Xie 等^[9] 分析 60 例 DLBCL 患者 PET 特征, 结果示 TLG ($HR = 1.071, P = 0.001$) 和 MTV ($HR = 1.028, P = 0.001$) 能够独立预测患者 PFS。Zhou 等^[10] 纳入 91 例 DLBCL 患者进行研究, 发现 TLG 是患者 PFS ($HR = 5.211, P < 0.001$) 和 OS ($HR = 9.136, P < 0.001$) 的唯一独立预测因素。本研究将 TMTV 和 TLG 同时代入多因素分析, 结果示, TMTV 并不是独立预测因素。这可能是因为, TLG 结

合了 SUV_{mean} 和 MTV, 包含了更多预后预测信息。

Zhou 等^[11] 在 IPI 的基础上对年龄等评分规则进行改良形成 NCCN-IPI, 可更好地对 DLBCL 患者进行预后预测。然而, NCCN-IPI 在对高风险患者危险度分层上仍存不足^[12]。据报道 EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 阳性患者治疗反应较差^[13], 而 EBV 阳性多发生于老年 DLBCL 患者, 且老年 DLBCL 患者的病理分型更差^[14], 这可能在肿瘤异质性和生理代谢方面有所体现。因此, 建立包含体现肿瘤异质性特征、代谢特征及临床特征的评价系统, 可能会对 ≥ 60 岁 DLBCL 患者的预后预测更为有效。基于此, 本研究构建出包含 RS、代谢特征及临床危险因素的多参数模型。结果显示, 模型预测生存率和实际生存率间具有较好的一致性; 模型 C-index 表明其具有更好的预后预测准确性; 与其他模型相比, 该模型可使患者有更多的临床获益。

本研究存在一些不足。(1) 本研究为回顾性研究, 纳入患者数量有限。(2) 仅采用 $41\% SUV_{max}$ 作

为边界测量,计算 MTV 及 TLG;有研究采用 SUV_{max} 2.5 作为测量边界^[15],测量方法缺乏统一标准可能会对结果产生影响,因此临床应用中还需方法学的标准化及建立操作规范^[16]。(3)未深入涉及肿瘤基因特征及表达,如 MYC 和 Bcl-2 双打击和双表达、CD5 阳性等。(4)未将患者接受的具体治疗方案对预后的影响纳入研究。未来还需在前瞻性大样本研究基础上开展更深入的探讨。

综上,本研究证实了¹⁸F-FDG PET 影像组学特征在 ≥ 60 岁 DLBCL 患者预后预测方面的价值,构建的多参数模型能够很好地预测患者预后。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

志谢 江苏省人民医院丁重阳提供验证组患者资料

作者贡献声明 蒋冲:研究实施、论文撰写;滕月、李昂、陈建新:统计学分析;许景艳:研究指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] Sarkozy C, Coiffier B. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: a review of potential difficulties [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19 (7): 1660-1669. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-2837.
 - [2] Stanta G, Bonin S. Overview on clinical relevance of intra-tumor heterogeneity [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 85. DOI:10.3389/fmed.2018.00085.
 - [3] 乔文礼,陈香,刘长存,等.¹⁸F-FDG PET/CT 显像在原发性胃肠道淋巴瘤中期疗效与预后评估中的价值 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42 (4): 202-208. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220209-00036.
 - [4] Qiao WL, Chen X, Liu CC, et al. Value of ¹⁸F-FDG PET/CT in the interim therapeutic and prognostic evaluation of primary gastrointestinal lymphoma [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 42 (4): 202-208. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220209-00036.
 - [4] Lambin P, Leijenaar R, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14 (12): 749-762. DOI:10.1038/nrclinonc.2017.141.
 - [5] Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E, et al. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study [J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9 (5): 435-444. DOI:10.1016/S1470-2045(08)70078-0.
 - [6] Di M, Huntington SF, Olszewski AJ. Challenges and opportunities in the management of diffuse large B-cell lymphoma in older patients [J]. *Oncologist*, 2021, 26 (2): 120-132. DOI:10.1002/onco.13610.
 - [7] Lue KH, Wu YF, Lin HH, et al. Prognostic value of baseline radiomic features of ¹⁸F-FDG PET in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 11 (1): 36. DOI:10.3390/diagnostics11010036.
 - [8] Aide N, Fruchart C, Nganoa C, et al. Baseline ¹⁸F-FDG PET radiomic features as predictors of 2-year event-free survival in diffuse large B cell lymphomas treated with immunochemotherapy [J]. *Eur Radiol*, 2020, 30 (8): 4623-4632. DOI:10.1007/s00330-020-06815-8.
 - [9] Xie M, Zhai W, Cheng S, et al. Predictive value of F-18 FDG PET/CT quantization parameters for progression-free survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Hematology*, 2016, 21 (2): 99-105. DOI:10.1179/1607845415Y.0000000033.
 - [10] Zhou M, Chen Y, Huang H, et al. Prognostic value of total lesion glycolysis of baseline ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (50): 83544-83553. DOI:10.18632/oncotarget.13180.
 - [11] 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.
 - [12] El-Galaly TC, Villa D, Alzahrani M, et al. Outcome prediction by extranodal involvement, IPI, R-IPI, and NCCN-IPI in the PET/CT and rituximab era: a Danish-Canadian study of 443 patients with diffuse-large B-cell lymphoma [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90 (11): 1041-1046. DOI:10.1002/ajh.24169.
 - [13] Oyama T, Yamamoto K, Asano N, et al. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13 (17): 5124-5132. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-2823.
 - [14] Reddy A, Zhang J, Davis NS, et al. Genetic and functional drivers of diffuse large B cell lymphoma [J]. *Cell*, 2017, 171 (2): 481-494.e15. DOI:10.1016/j.cell.2017.09.027.
 - [15] Ilyas H, Mikhael NG, Dunn JT, et al. Defining the optimal method for measuring baseline metabolic tumour volume in diffuse large B cell lymphoma [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45 (7): 1142-1154. DOI:10.1007/s00259-018-3953-z.
 - [16] 中华医学会核医学分会.淋巴瘤¹⁸F-FDG PET/CT 及 PET/MR 显像临床应用指南 (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 ¹⁸F-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.

(收稿日期:2021-11-19)