

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.14.044

· 专论与综述 ·

影像学方法在淋巴瘤疗效评估中的应用

吴 珊 高 艳 刘长存 赵凌舟 赵晋华[△]

(上海交通大学医学院附属第一人民医院核医学科 上海 200080)

摘要:淋巴瘤通过放化疗可获得很高的治愈率。治疗过程中,疗效评估对于评价或调整治疗方案至关重要。基于病灶形态学改变的传统影像学技术如计算机断层扫描(computed tomography, CT)与磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术在评估淋巴瘤疗效时存在一定的局限性;磁共振加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)结合水分子表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)从分子水平反映疾病的病理生理状态,是一种功能成像新技术;而正电子发射断层显像/X线计算机断层成像(Positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)将肿瘤的代谢与形态相结合,是一种新型的功能成像技术,已广泛应用于淋巴瘤患者的分期、疗效监测和预后评估中,可较其他影像学技术更准确的评估疗效;PET/MRI技术在淋巴瘤方面的临床应用研究目前尚处于初步阶段,其临床价值尚需进一步探讨。

关键词:淋巴瘤;疗效评估;影像技术

中图分类号: R730.55; R733 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)14-2776-04

Utility of Imaging Techniques in the Therapeutic Evaluation of Lymphoma

WU Shan, GAO Yan, LIU Chang-cun, ZHAO Ling-zhou, ZHAO Jin-hua[△]

(Department of Nuclear Medicine, Shanghai General Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200080, China)

ABSTRACT: Patients suffering from lymphoma can be cured by radiotherapy and chemotherapy. During the treatment, it is crucial to evaluate the therapeutic effect for evaluating and adjusting the treatment plan. The conventional imaging techniques such as computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) have some limitations in evaluating the treatment response by monitoring the morphologic changes of the lesions. Diffusion-weighted imaging (DWI) with apparent diffusion coefficient (ADC) mapping is a new technique of functional magnetic resonance imaging. It evaluates the physiological and pathological state of disease on molecular level. F-18-labelled-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (18F-FDG PET/CT) offers the advantage of combining functional and anatomical information, and it has been widely used in the lymphoma patients for staging, therapy monitoring and prognosis evaluation. It is better for PET/CT to evaluate the treatment response than other imaging techniques. PET/MRI has just begun to be used in the studies of lymphoma at present and its value should be further discussed.

Key words: Lymphoma; Response evaluation; Imaging techniques

Chinese Library Classification(CLC): R730.55; R733 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)14-2776-04

前言

淋巴瘤是起源于淋巴造血组织的一组恶性肿瘤,在儿童肿瘤中居第三位,约占8%^[1],在成人恶性肿瘤中居第八位,约占1.0-1.3%^[2]。淋巴结及淋巴组织遍布全身,因而淋巴瘤可发生于身体的任何部位,确诊淋巴瘤并确定其病理分型及其累及部位、范围对于淋巴瘤的诊治尤为重要。不同部位的淋巴瘤病理特点与影像学有一定的相关性,累及淋巴结者可出现淋巴结增生,累及头颈部、纵膈或胃肠道等往往会产生局部肿块,医师很难通过这些影像学表现来鉴别淋巴瘤的类型,又由于淋巴瘤的

异质性,不同的淋巴瘤类型对治疗的反应相差甚大,所以CT、MRI等常规影像学技术结合活组织检查对淋巴瘤的诊断、治疗和疗效评估有重要意义。近年来,随着治疗方法的改进、治疗过程中准确的分期、再分期及疗效监测,大部分淋巴瘤患者可通过一线治疗获得完全缓解,另一部分对一线治疗效果差的患者需及时接受大剂量化疗、自体干细胞移植等二线补救治疗。因此,治疗过程中精确的疗效评估可帮助医师及时调整治疗方案,延长患者的生存期,尽量避免毒副反应。新出现的功能成像技术如DWI、PET/CT、PET/MRI技术的迅速发展提高了淋巴瘤诊断和疗效监测的精确性。本文对影像学技术在淋巴瘤疗效评估中的应用进行综述。

1 CT

CT是监测淋巴瘤患者病情的重要工具,以病灶的相对位置、形状、大小等改变来判断病情。淋巴瘤在CT成像上常常表

作者简介:吴珊(1991-),硕士研究生,研究方向:核医学、分子影像学在肿瘤诊治中的应用

[△] 通讯作者:赵晋华,博士,主任医师,研究方向:核医学、分子影像学在肿瘤诊治中的应用, E-mail: zhaojinhua1963@126.com

(收稿日期:2016-06-10 接受日期:2016-06-30)

现为淋巴结的肿大或局部肿块,可单发或多发,病灶呈等密度或高密度,密度较均一,大部分结节边界清晰,其内钙化、出血少见。依据实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)^[3],治疗后病灶最长径减小30%以上且维持4周认为治疗方案有效,但治疗期间病灶的形态学改变滞后于代谢改变,CT因不能监测组织代谢改变而不能较早的评估疗效;治疗后大部分患者都会残存肿块,CT亦不能鉴别这些残存肿块是否仍具有肿瘤活性,因而无论在治疗过程中或是治疗结束后,CT并不能对淋巴瘤疗效做出最准确的评估。张敬勉等^[4]回顾性分析了87例淋巴瘤患者治疗后CT及PET/CT成像的资料,结果显示PET/CT对淋巴瘤患者的疗效评价准确性高达97.7%,而单纯CT仅为74.71%。类似研究也表明PET/CT在淋巴瘤疗效评估及发现活性淋巴瘤组织等方面均优于CT^[5]。

2 MRI

MRI依据病灶解剖学信息及病灶组织的信号强度改变来评估病灶,MRI成像上形态学表现与CT类似,在信号强度上表现为治疗前淋巴瘤组织的T1加权像呈低信号,T2加权像呈高信号,信号均匀,有效的治疗将使T2加权像信号减低,呈混合信号。常规MRI主要仍以基于病灶形态学等改变来评估病灶,目前已经较少的被用于淋巴瘤的疗效评估中,DWI已成为MRI序列中较常使用的序列,在淋巴瘤的疗效监测中较常规MRI更为敏感^[6]。

DWI通过对组织中水分子的弥散运动成像间接反映组织的微观结构及生理代谢信息,是在体实现病灶功能学监测的重要手段,可比常规MRI更清晰的显示病灶,同时通过ADC值可获得病灶的病理生理信息。ADC值与组织细胞密度呈负相关,淋巴瘤细胞排列致密,细胞外间隙小,水分子扩散运动受限,ADC值低;有效的治疗使肿瘤细胞密度减小、间隙增高,从而使ADC值较治疗前升高。研究认为DWI结合ADC可区分病灶的良恶性^[7,8],放化疗后ADC值升高早于形态学的改变^[9]。

磁共振全身弥散成像(whole body diffusion weighted imaging, WB-DWI)通过背景信号抑制弥散加权成像(diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppressions, DWIBS)技术对全身进行扫描,获得全身肿瘤的信息,并通过背景信号抑制及黑白翻转技术,使病变凸显,得到类似于PET的图像,也被称为“类PET”。Lin等^[10]比较了15例DLBCL患者的化疗前和4程化疗后WB-DWI成像与PET/CT显像的资料,发现结合ADC值观察可降低DWI结果的假阳性,有助于DLBCL患者化疗后的疗效评估。Hagtvedt等^[11]分析了27例淋巴瘤患者第一程化疗前后PET/CT显像的SUV最大值的差值(Δ SUVmax)及DWI成像的ADC值差值(Δ ADC值),结果显示化疗后SUVmax下降了70%,而ADC值未见明显改变, Δ SUVmax与 Δ ADC值无显著相关性。由此可见,虽然DWI结合ADC值可作为常规MRI的补充从而更好的评估淋巴瘤患者疗效,但并不能替代PET/CT的作用。

目前DWI尚有不足之处亟待解决:首先图像的空间分辨率差,对于体积较小的淋巴结显示欠佳,在测量ADC值时易出现误差;其次关于扩散敏感系数(b值)的选择问题各研究报道

尚无统一,由于小b值易受T2透射效应影响,而大b值不利于图像清晰度的观察,故b值等扫描技术等优化亟待解决;最后,由于体内的水分子运动不仅仅包括单纯的水分子布朗运动,很多快速液体流动效应亦可导致DWI信号的衰减,尤其是低b值处,故DWI所测的ADC值并不能完全反应出组织内的真实水分子热运动。上述原因可能也是导致所测ADC值与SUV值变化不相关的原因。

3 PET/CT

3.1 PET显像及FDG摄取的评价方法

PET是一种功能成像技术,现阶段临床上应用最广泛的显像剂是氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)^[12],淋巴瘤的PET/CT显像可观察到病灶的形态学特征、全身受累的部位及范围,在淋巴瘤病灶部位同时会出现FDG的异常浓聚,病灶对FDG的摄取强度与肿瘤恶性程度相关,医生可通过FDG摄取强度初步判别肿瘤的良恶性程度。

目前评价¹⁸F-FDG摄取的常用方法主要为五分法和半定量的标准化摄取值(SUV)。五分法先将肝脏和纵膈的¹⁸F-FDG摄取定义为参考背景,然后将病灶组织¹⁸F-FDG摄取分为五个级别:0分(完全缓解):无摄取;1分:摄取低于纵膈;2分:摄取高于纵膈但低于肝脏;3分(病灶残余):所有病灶的摄取均高于肝脏;4分(病变进展):部分病灶摄取明显增高或有新发病灶。五分法运用起来较为简便,重复性强,不同的医师运用五分法评估肿瘤对治疗的反应具有高度的一致性。

依据PET实体瘤疗效评价标准(PRECIST)^[13],化疗一个疗程后¹⁸F-FDG SUVmax至少降低15%~25%,一个疗程以上降低>25%治疗有效(对摄取范围是否缩小不做要求)。Casasnovas等^[14]发现2程化疗后 Δ SUVmax $\geq$ 66%、4程化疗后 Δ SUVmax $\geq$ 70%预示着患者有更好的生存。孙一文等^[15]分析了47例DLBCL患者的中期¹⁸F-FDG PET/CT显像资料,发现患者SUVmax差值越大,无进展生存期(PFS)越长。 Δ SUVmax将疗效评价数字化,虽有研究认为治疗后 Δ SUVmax在评估疗效与判断预后方面优于视觉五分法^[16,17],但二者实际应用需根据具体情况进行选择。

3.2 ¹⁸F-FDG PET/CT显像及时间点的选择

¹⁸F-FDG PET/CT同时提供全身的代谢与解剖信息,在恶性肿瘤的诊断、分期、治疗方案调整、疗效评估中起着重要作用。乔文礼等^[18]分析比较了48例非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者的PET显像与常规显像(X线胸片、CT、MRI、B超)资料,二者的评估准确性分别为85.4%、66.7%,阳性预测值为91.3%、68%,这表明PET对于NHL的早期治疗反应及预后有着重要价值。PET可以帮助寻找CT和MRI成像未能发现的病灶,而CT弥补了PET较低的空间分辨率,克服了二者单一显像的局限性。

PET/CT评估淋巴瘤疗效的时间点可选择化疗中期或化疗结束时进行。应志涛等^[19]回顾性分析了50例霍奇金淋巴瘤(HL)患者的PET/CT显像资料,中期PET/CT阴性、阳性患者的3年PFS分别为100%、70%,差异有统计学意义($P<0.01$);治疗后PET/CT阴性、阳性患者的3年PFS分别为100%、60%,差异亦有统计学意义($P<0.01$)。由此可见,治疗中期及

治疗结束后进行 PET/CT 检查均能用于评估疗效,治疗后的疗效评估有利于正确评价预后,中期疗效评估虽然不能判断患者是否完全缓解,但有利于适时调整治疗方案,合理的运用好 PET/CT 显像技术对患者的治疗、疗效监测及预后有积极意义。

3.3 新型示踪剂 - 氟代脱氧胸腺嘧啶核苷 (^{18}F -FLT)

^{18}F -FDG 反映体内器官或组织的葡萄糖代谢水平,并非肿瘤特异性摄取示踪剂。胸腺嘧啶类似物 ^{18}F -FLT,参与 DNA 旁路代谢,反映细胞的增殖状态,能特异的反映肿瘤细胞在体内的生长情况。Herrmann 等^[20]分析了 66 例侵袭性 NHL 患者早期 ^{18}F -FLT 的摄取值与国际预后指数 (IPI),发现二者有显著相关性,说明 ^{18}F -FLT PET 可作为风险评估和调整治疗方案的有效工具。Mena 等^[21]比较了 21 例淋巴瘤患者治疗后的 ^{18}F -FDG 与 ^{18}F -FLT 的 PET/CT 显像资料,发现在肿瘤病灶处 ^{18}F -FLT PET/CT 的 SUVmax 要明显高于 ^{18}F -FDG PET/CT 的 SUVmax,而所有良性病灶的 ^{18}F -FLT PET/CT SUVmax 均低于 3.0,表明 FLT 在鉴别残余病灶和治疗后的炎性反应方面优于 FDG。然而,目前关于 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FLT 的 PET/CT 显像的对比研究较少,且受到国内加速器生产能力的影响, ^{18}F -FLT 产率低,其在淋巴瘤疗效评估中的应用价值仍需进一步研究论证。

3.4 ^{18}F -FDG PET/CT 显像的局限性

PET/CT 也存在一些不足之处:棕色脂肪(特别对于消瘦的病人而言)、炎性细胞、生理性摄取等均会导致 PET/CT 特异性降低,但经验丰富的诊断医师可以较好的识别这些情况;PET/CT 主要适用于治疗前代谢高的淋巴瘤类型,如霍奇金淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤等大部分淋巴瘤。结外边缘区淋巴瘤及小淋巴细胞淋巴瘤对 FDG 亲和性低,假阴性率高^[22],PET/CT 应用价值有限。

3.5 病理学检查与影像学检查的相关性

在淋巴瘤诊断及疗效监测过程中,常常需要活检的帮助来确证疾病及其类型,而如何选择合适的病灶进行活检常常困扰着临床医师,PET/CT 指导下的活检可提高取得病变组织的概率,从而提高了诊断及疗效评估的准确性,在临床上的作用日益凸显。活检可在 PET/CT 假阴性的情况下帮助鉴别病灶组织是否为活性肿瘤组织,与影像学技术相互补充以更好的服务于临床。

4 PET/MRI

随着影像学技术的不断发展,近几年,PET/MRI 逐渐进入人们的视线,PET/MRI 是结合了 PET 及 MRI,同时提供分子、形态及功能信息。与 PET/CT 相比,PET/MRI 首先可提供良好的软组织对比,更清楚的显示解剖结构,在淋巴瘤的骨骼肌肉及中枢神经系统浸润中更具优势;其次电离辐射少,对于儿童、青少年患者而言是更优选择;同时 MRI 还可以获得多参数信息,有利于疾病诊断。Platzek 等^[23]研究认为 PET/MRI 用来评估淋巴瘤疗效具有潜在可能性,但 PET/MRI 在淋巴瘤方面的应用刚刚起步,与 PET/CT 相比孰优孰劣目前并无研究证实,亟需大量临床研究来探讨其在淋巴瘤疗效监测中的作用。

5 总结

综上所述,淋巴瘤患者最重要的生存因素在于完成治疗和

随访,精确的疗效评估对患者的治疗及预后尤为重要。目前临床上主要仍以基于解剖成像的影像学检查来监测淋巴瘤疗效,如 CT、常规 MRI 等,对淋巴瘤疗效评估存在一定的局限性。DWI 作为一种基于功能学变化监测病灶的成像手段,与同样反应病灶代谢功能 PET/CT 成像技术具有相辅相成的关系,它们从不同的生理学角度反映活体内病变组织的生物代谢情况,帮助我们突破传统基于形态学诊断的弊端,更好的了解病灶情况。但 DWI 因自身存在的不足之处使它只是 "类 PET" 并不能替代 PET,现阶段临床上用来评估淋巴瘤疗效最好的工具是 PET/CT 显像技术,有较高的敏感性及特异性。PET/MRI 在淋巴瘤疗效监测方面的具体作用目前尚未明确,但其在淋巴瘤的软组织及中枢神经系统浸润方面更具优势,这也可能成为未来 PET/MRI 的一个发展方向。各种影像学技术及病理活检都有其独特的优势,互为补充、取长补短便可从各个层面得到更为全面、权威的疾病信息。随着影像学技术的进步,形态和功能影像学技术在淋巴瘤的诊断、分期、疗效监测等方面会有更大的发展。

参考文献 (References)

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2015[J]. CA-Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29
- [2] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics, 2012[J]. CA-Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108
- [3] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. European Journal of Cancer, 2009, 45(2): 228-247
- [4] 张敬勉,赵新明,王建方,等. ^{18}F -FDG PET/CT 显像在淋巴瘤治疗疗效评价中的价值[J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(3): 198-210
Zhang Jing-mian, Zhan Xin-ming, Wang Jian-fang, et al. The Value of ^{18}F -FDG PET/CT in Evaluation of Response to Treatment in Lymphoma[J]. Journal of Chinese Oncology, 2012, 18(3): 198-210
- [5] Chiewvit S, Thephamongkhon K, Ubolnuch K, et al. Comparison of ^{18}F -FDG PET/CT and CT: diagnosis performance in lymphoma patient after treatment [J]. Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet, 2014, 97(1): 85-94
- [6] 李琼,白人驹,孙浩然. 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
Li Qiong, Bai Ren-ju, Sun Hao-ran. Application of MR DWI in detection and therapeutic monitoring of lymphoma [J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2010, 26(12): 2313-2316
- [7] Cabuk G, Nass Duce M, Ozgur A, et al. The diagnostic value of diffusion-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient values in the differentiation of benign and malignant breast lesions[J]. Journal of medical imaging and radiation oncology, 2015, 59 (2): 141-148
- [8] Driessen JP, van Kempen PMW, van der Heijden GJ, et al. Diffusion-weighted imaging in head and neck squamous cell carcinomas: A systematic review [J]. Head And Neck-Journal for the Sciences And Specialties Of the Head And Neck, 2015, 37 (3): 440-448
- [9] Xingchen W, Kellokumpu-Lehtinen PL, Pertovaara H, et al. Diffusion-weighted MRI in early chemotherapy response evaluation of patients with diffuse large B-cell lymphoma - a pilot study:

- comparison with 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography [J]. *NMR in biomedicine*, 2011, 24(10): 1181-1190
- [10] Lin C, Itti E, Luciani A, et al. Whole-Body Diffusion-Weighted Imaging With Apparent Diffusion Coefficient Mapping for Treatment Response Assessment in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Pilot Study [J]. *Investigative Radiology*, 2011, 46 (5): 341-349
- [11] Hagtvedt T, Seierstad T, Lund KV, et al. Diffusion-weighted MRI compared to FDG PET/CT for assessment of early treatment response in lymphoma[J]. *Acta Radiologica*, 2015, 56(2): 152-158
- [12] Baba S, Abe K, Isoda T, et al. Impact of FDG-PET/CT in the management of lymphoma[J]. *Annals Of Nuclear Medicine*, 2011, 25 (10): 701-716
- [13] Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors [J]. *Journal Of Nuclear Medicine*, 2009, 50: 122S-150S
- [14] Casanovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, et al. SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2011, 118(1): 37-43
- [15] Sun Y W, Zhao J H, Qiao W L, et al. Prognostic significance of interim F-18-FDG PET/CT SUV reduction associated with Ki67 in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Nuclear Science And Techniques*, 2014, 25(2)
- [16] Rossi C, Kanoun S, Berriolo-Riedinger A, et al. Interim F-18-FDG PET SUVmax Reduction Is Superior to Visual Analysis in Predicting Outcome Early in Hodgkin Lymphoma Patients [J]. *Journal Of Nuclear Medicine*, 2014, 55(4): 569-573
- [17] 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 SUVmax [J]. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2013, 40(9): 1312-1320
- [18] 乔文礼, 赵晋华, 王椿, 等. 18F-FDG 符合线路显像评价非霍奇金淋巴瘤早期疗效及预后[J]. *中华核医学杂志*, 2007, 27(1): 8-10
- Qiao Wen-li, Zhao Jin-hua, Wang Chun et al. 18F-FDG coincidence SPECT imaging for early evaluation of response to chemotherapy and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine*, 2007, 27(1): 8-10
- [19] 应志涛, 王雪娟, 宋玉琴, 等. 18F-FDG PET-CT 在霍奇金淋巴瘤中的预后意义[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(4): 325-327
- Ying Zhi-tao, Wang Xue-juan, Song Yu-qin, et al. Prognostic value of ¹⁸F-FDG PET-CT in Hodgkin lymphoma [J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2014, 35(4): 325-327
- [20] Herrmann K, Buck AK, Schuster T, et al. Predictive Value of Initial F-18-FLT Uptake in Patients with Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma Receiving R-CHOP Treatment [J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2011, 52(5): 690-696
- [21] Mena E, Lindenberg ML, Turkbey BI, et al. A Pilot Study of the Value of F-18-Fluoro-Deoxy-Thymidine PET/CT in Predicting Viable Lymphoma in Residual F-18-FDG Avid Masses After Completion of Therapy[J]. *Clinical Nuclear Medicine*, 2014, 39(10): 874-881
- [22] Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R, et al. F-18-FDG Avidity in Lymphoma Readdressed: A Study of 766 Patients [J]. *Journal Of Nuclear Medicine*, 2010, 51(1): 25-30
- [23] Platzeck I, Beuthien-Baumann B, Langner J, et al. PET/MR for therapy response evaluation in malignant lymphoma: initial experience[J]. *Magnetic Resonance Materials In Physics Biology And Medicine*, 2013, 26(1): 49-55

(上接第 2788 页)

- [14] Sandfeld-Paulsen B, Folkersen BH, Rasmussen TR, et al. Gene Expression of the EGF System-a Prognostic Model in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Without Activating EGFR Mutations[J]. *Transl Oncol*, 2016, 9(4): 306-312
- [15] Choi SA, Kwak PA, Kim SK, et al. In vivo bioluminescence imaging for leptomeningeal dissemination of medulloblastoma in mouse models[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 723
- [16] Valliant JF. A Bridge Not Too Far: Linking Disciplines Through Molecular Imaging Probes [J]. *J Nucl Med Technol*, 2016, 44(3): 173-183
- [17] Higuchi M, Owada Y, Inoue T, et al. FDG-PET in the evaluation of response to nivolumab in recurrent non-small-cell lung cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1): 238
- [18] Erak MDj, Mitrić M, Djuran B, et al. PET/CT fusion in radiotherapy planning for lung cancer--Case reports[J]. *Vojnosanit Pregl*, 2016, 73 (6): 599-602
- [19] Ooi H, Chen CY, Hsiao YC, et al. Fluorodeoxyglucose Uptake in Advanced Non-small Cell Lung Cancer With and Without Pulmonary Lymphangitic Carcinomatosis [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36 (8): 4313-4320
- [20] Nisman B, Nechushtan H, Biran H, et al. Serum thymidine kinase 1 activity in the prognosis and monitoring of chemotherapy in lung cancer patients: a brief report [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9 (10): 1568-1572