

骨髓活检术及 FDG-PET/CT 在淋巴瘤骨髓侵犯诊断中的临床应用

陈 炎 综述,袁志平 审校

(宜宾市第二人民医院,四川 宜宾 644000)

摘要:骨髓活检是目前临床常用的骨髓受侵评价方法,在淋巴瘤的分期中有重要意义。目前针对淋巴瘤的分期,在临床中骨髓活检和 18F-氟代脱氧葡萄糖-正电子发射断层扫描(FDG-PET/CT)检查手段均发挥着重要作用,在判断淋巴瘤患者骨髓是否受侵犯时,FDG-PET/CT 分期检查能否代替骨髓活检值得探讨。全文综述骨髓活检及 FDG-PET/CT 检查在不同类型淋巴瘤患者中的应用,并分析对比这两种骨髓评价手段各自的应用价值。

关键词:骨髓活检;FDG-PET/CT;淋巴瘤

中图分类号:R733.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2017)05-0433-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2017.05.B016

Clinical Application of Bone Marrow Biopsy and FDG-PET/CT in the Diagnosis of Bone Marrow Involvement in Patients with Lymphoma

CHEN Yan, YUAN Zhi-ping

(The Second People's Hospital of Yibin, Yibin 644000, China)

Abstract: Bone marrow involvement is particularly important in patients with lymphoma, it effects the treatment and prognosis of the patients. Bone marrow biopsy (BMB) has been commonly used in the evaluation of bone marrow involvement. While 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) plays an important role in lymphoma staging. It's value in the assessment of the bone marrow and whether can be replaced BMB is still a topic in debate. This review presented the application and the value of bone marrow biopsy and FDG-PET/CT in patients with different types of lymphoma.

Subject words: bone marrow biopsy; FDG-PET/CT; lymphoma

骨髓是淋巴瘤易发生侵犯的部位,明确骨髓受侵情况具有重要的临床意义。首先,在淋巴瘤的 Ann Arbor 分期系统中,骨髓受侵状态是分期划分依据,患者骨髓受侵则意味着其分期更晚^[1];其次,骨髓是否受侵对淋巴瘤的治疗有指导作用;第三,明确肿瘤在全身各器官(包括骨髓)的侵犯情况,有助于治疗疗效的监测^[2]。

在淋巴瘤中,骨髓活检作为一个评价骨髓情况的手段已经有几十年的历史^[3];FDG-PET/CT 作为淋巴瘤分期的常规检查,在临床的应用也有 10 余年的历史。尽管目前临床上对 FDG-PET/CT 用于评价

骨髓受侵的价值仍然存在争议,但作为一个无创检查手段,用骨髓 FDG-PET/CT 替代骨髓活检具有创新性的意义。本文就骨髓活检与 FDG-PET/CT 两种方法评价淋巴瘤骨髓侵犯情况各自的优势及可能存在的缺陷作一综述。

1 骨髓活检

骨髓活检(bone marrow biopsy, BMB)是目前临床上评价骨髓情况的常用手段,主要优点在于:①可以获得临床组织学标本;②阳性的骨髓活检结果可以明确诊断淋巴瘤的骨髓侵犯;③骨髓活检也可在髓外组织不能明确淋巴瘤诊断时,提供进一步诊断的组织学依据。同时,在临床工作中,骨髓活检也可

通讯作者:袁志平,科主任,主任医师,博士;宜宾市第二人民医院肿瘤科,四川省宜宾市北大街 96 号(644000);E-mail: yuanzhiping9@126.com

收稿日期:2016-07-29; **修回日期:**2016-09-05

以作为排除血液系统疾病的一个检查手段。

骨髓活检也存在一定局限性。首先,骨髓活检是一个侵袭性的检查手段,疼痛是其主要的不良反应之一。Liden 等^[4]在入组 235 例患者的研究中发现,大约有 70% 的患者在骨髓活检时经历过相关的疼痛,1/3 的患者为剧烈疼痛。其次,在骨髓活检中另一重要的不良反应是出血。Bain 等^[5]研究入组 13 147 例接受 BMB 的患者中,出现 16 件重大不良事件,其中 11 件主要与出血密切相关。第三,采取标本的局限性也是骨髓活检的一个重要缺陷,骨髓活检所取标本仅为人体全身骨髓的某一部分。Ellis 等^[6]报道在霍奇金淋巴瘤患者中,行双侧骨髓活检可使阳性率从 16% 提高到 33%,增加穿刺部位明显提高了标本的阳性率。Wang 等^[7]研究发现,在骨髓活检阳性的非霍奇金淋巴瘤患者中,单侧骨髓阳性率约为 10%,在骨髓活检阳性的霍奇金淋巴瘤患者中,单侧骨髓阳性率约为 39%,这一统计结果表明,单一骨髓标本判断淋巴瘤患者是否骨髓侵犯误诊的可能性很大。因此,即使骨髓活检阴性的患者,临床上也不能完全排除其骨髓受侵的可能^[8]。第四,骨髓活检过程相对比较费时,标本需经过固定、脱钙等一系列处理后才能进行诊断,在等待骨髓活检结果时,可能耽搁患者及时治疗的时机。根据骨髓活检的局限性分析,在不影响淋巴瘤治疗及预后的前提下,特别是对不易发生骨髓侵犯的淋巴瘤,若能避免骨髓活检,在临床中有着重要意义。

1.1 霍奇金淋巴瘤

早期霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)侵犯骨髓很少见,骨髓活检阳性率仅在 5.5% 左右^[9],同时发现骨髓活检阳性患者多为晚期,有 B 症状等预后不良因素的患者。因此,基于其发病率较低,Hasenclever 等^[10]建议仅对影像分期为 III 或 IV 期的患者,或伴有不良预后因素的 II 期患者行骨髓活检。然而,临床上发现霍奇金淋巴瘤患者骨髓是否侵犯与患者的预后并不存在明显相关性。Adams 等^[11]报道了 614 例霍奇金淋巴瘤患者,经骨髓活检明确骨髓是否受侵。其中,骨髓受侵患者的无进展生存(progression free survival, PFS)和总生存(overall survival, OS)分别为 60% 和 70%,而无骨髓受侵患者的 PFS 和 OS 分别为 61% 和 74%,两者之间并无统计学差异。因此,在霍奇金淋巴瘤患者中骨髓活检似

乎不应作为常规推荐检查。

1.2 弥漫大 B 细胞淋巴瘤

在弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)中,经骨髓活检证实的骨髓侵犯约占 11%~17%, I~II 期患者该比例约为 3.6%^[12]。Shim 等研究发现在血红蛋白、白细胞均正常,大肿块的 DLBCL 患者中,发生骨髓侵犯的阴性预测值高达 99.2%。提示在满足一定条件的 DLBCL 患者中,不做骨髓活检对患者的诊治无确切的不良影响^[13,14]。同时,Shim 等^[15]在 113 例 DLBCL 患者的研究中发现, I 期患者不发生骨髓侵犯, II 期 10% 患者发生骨髓侵犯, III 期 22.2% 患者发生骨髓侵犯, IV 期 18.6% 患者发生骨髓侵犯。上述数据显示,在早期 DLBCL 患者中,骨髓侵犯发生率极低。而前期研究发现^[16],经骨髓活检明确的骨髓受侵是 DLBCL 患者的独立预后因素之一。因此,DLBCL 患者是否需要行骨髓活检是需要进一步讨论。

1.3 滤泡细胞淋巴瘤

在滤泡细胞淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)患者中,骨髓侵犯比较常见,约 50% 的患者可检出骨髓受侵^[17],骨髓侵犯是该类患者的一个独立预后因素^[18]。在 I~II 期患者中排除患者骨髓受侵具有重要意义,特别是对非大肿块并拟行局部放疗的患者。因此,在美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南中,推荐对该类患者在治疗前做双侧髂骨骨髓活检,以明确疾病分期^[17]。Solal 等^[18]报道在滤泡淋巴瘤患者中,骨髓活检阳性其 5 年及 10 年 PFS 明显低于阴性患者,分别为 5 年(65.7% vs 75.6%)和 10 年(40.4% vs 56.2%)。因此,诊断滤泡淋巴瘤时,明确其骨髓受侵情况对疾病的治疗及预后判断具有重要意义,临床上应作为常规检查项目。

1.4 原发皮肤边缘带 B 细胞淋巴瘤

原发皮肤边缘带 B 细胞淋巴瘤(primary cutaneous marginal zone B cell lymphoma, PCMZL)是惰性淋巴瘤的一个亚类,是一类生长缓慢的淋巴瘤,疾病早期极少发生骨髓侵犯,骨髓是否受侵对疾病的治疗及预后评估并无明显差异。其 5 年生存率约 100%,初次诊断时发生骨髓侵犯概率很小。在脾脏的边缘带 B 细胞淋巴瘤中,极易发生骨髓侵犯,比例高达 67%~100%。而皮肤边缘带 B 细胞淋巴瘤骨

髓侵犯仅在 10%左右^[19]。该类患者单纯发生骨髓侵犯的概率极低,发生骨髓侵犯时多伴有淋巴结外或者其他脏器的侵犯。因此针对该类淋巴瘤患者,骨髓活检在疾病诊断初期不建议作为常规检查推荐。

1.5 血管免疫母 T 细胞淋巴瘤

血管免疫母 T 细胞淋巴瘤 (angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL) 约占外周 T 细胞淋巴瘤的 15%~20%, 约占非霍奇金淋巴瘤的 1%~2%。骨髓侵犯在 AITL 中较常见,甚至在疾病早期就有可能发生骨髓侵犯。Faisal 等^[20]发现,在 27 例行骨髓活检的 AITL 患者中,20 例(约 74%)患者发生骨髓侵犯。因此在诊断明确的 AITL 患者中,应常规行骨髓活检以明确骨髓受侵情况,同时建议采取多位点骨髓活检以提高诊断准确率。

1.6 胃黏膜相关淋巴瘤

胃黏膜相关淋巴瘤 (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, MALT) 是惰性淋巴瘤的一种,预后较好,10 年生存率约 90%。目前对于骨髓活检在胃黏膜相关淋巴瘤的诊断分期中的地位仍存在争议,临床相关指南在这方面并未取得一致意见。NCCN 指南建议在一些特殊病例中,骨髓活检有明确意义;欧洲临床肿瘤学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 指南则认为骨髓活检无明确意义。临床相关研究显示,胃黏膜相关淋巴瘤发生骨髓侵犯概率很低, Park 等^[21]统计分析 105 例胃 MALT 患者中,仅有 1 例(1%)患者发生骨髓侵犯。同时,在 Gong 等^[22]研究,496 例患者,其中有 33 例(6.7%)经骨髓活检明确诊断骨髓侵犯。在随访的 42 个月中,骨髓侵犯患者与无骨髓侵犯患者中位总生存期并无统计学差异。因此,鉴于骨髓侵犯在胃 MALT 患者中极少发生,该研究推荐骨髓活检可仅在幽门螺旋杆菌阴性以及胃肠外已发生转移的患者中进行。

1.7 鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤

鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤 (nasal NK/T-cell lymphoma, NKTCL) 属于较少见的非霍奇金淋巴瘤,与 EB 病毒感染有关,多发生在亚洲及拉丁美洲地区。主要以侵犯鼻腔和韦氏环为主,多见于男性,具有高度侵袭性,临床表现为鼻部肿物,也可出现面部畸形,鼻 NK/T 细胞淋巴瘤累及骨髓少见。Yan 等^[23]统计在 271 例鼻 NK/T 细胞淋巴瘤患者中,其中仅 1 例患者(0.4%)发生骨髓侵犯,多因素分析显示鼻

NK/T 细胞淋巴瘤患者的 B 症状和 IPI 评分与预后关系密切。由于骨髓受侵会影响患者国际预后指数 (international prognostic index, IPI) 评分,且与患者的预后明显相关,因此目前临床上对于初次诊断 NK/T 细胞淋巴瘤患者是否必须行骨髓活检,尚存在争议。

2 骨髓 FDG-PET/CT

恶性淋巴瘤及侵袭性淋巴瘤均可表现为 18F-氟代脱氧葡萄糖 (FDG) 的摄取增多,惰性淋巴瘤也可表现为 FDG 高摄取值。因此,为确定淋巴瘤是否发生骨髓侵犯,FDG-PET/CT 作为一种新的评价手段开始应用于临床。其优势在于,一方面可以全面评估患者骨髓情况,弥补了骨髓活检取材仅限于局部的不足。另一方面体现对肿瘤本身的全面分期、评估,而且不具有侵袭性。

FDG-PET/CT 作为评价淋巴瘤患者骨髓侵犯的手段具有高度的特异性和敏感度。其中, Pakos 等^[24]在一篇入组 587 例患者的 meta 分析中指出,FDG-PET/CT 在诊断骨髓侵犯的特异性达 72%~100%。在 Freudenberg 等^[25]的研究中,FDG-PET/CT 诊断骨髓侵犯的敏感度高达 93%。但目前对 FDG-PET/CT 诊断骨髓侵犯尚无统一的评价标准,临床上比较一致的观点认为,骨髓 FDG 的摄取值高于正常肝脏摄取值时,认为该部位骨髓受侵^[26]。

2.1 霍奇金淋巴瘤

在 HL 患者中, Chen-Liang 等^[27]指出,FDG-PET/CT 诊断骨髓侵犯的敏感度及准确率分别为 96.7% 和 99.3%。Cheson 等^[28]也指出,骨髓 FDG-PET/CT 检查敏感性及检测阳性率明显高于骨髓活检。然而, Eichenauer 等^[29]研究发现,部分骨髓活检阳性的患者,其骨髓 FDG-PET/CT 检查却没有 FDG 高摄取。现有的一些指南又并不推荐对所有患者常规行骨髓活检。那么临床上骨髓 FDG-PET/CT 检查阴性,未行骨髓活检,而实际上有骨髓侵犯的这类患者,其最终治疗效果如何呢? El-Galaly 等^[30]研究发现,在 FDG-PET/CT 明确骨髓阴性的 I~II 期 HL 患者中,骨髓活检并未改变这部分患者的治疗策略。当然,CT 基础上的 I~II 期 HL 患者中,其骨髓活检很少发现骨髓受侵。因此,对于经 FDG-PET/CT 或 CT 明确诊断

的患者,在现有的治疗策略中,骨髓 FDG-PET/CT 检查并未作出更多的改变。

2.2 弥漫大 B 细胞淋巴瘤

在 DLBCL 患者中,骨髓活检发现的骨髓侵犯率较低,但行骨髓 FDG-PET 检查,其骨髓侵犯阳性率可达 24%~29%^[26]。数据表明,在评价 DLBCL 患者骨髓侵犯时,FDG-PET/CT 比 BMB 敏感度更高。但骨髓 FDG-PET/CT 评价骨髓侵犯的特异性目前还存在一定的争议,因为 FDG-PET/CT 诊断标准主要参考正常肝脏的 FDG 摄取值,诊断受到较多主观因素影响。Adams 等^[31]进行 meta 分析发现,骨髓 FDG-PET/CT 在 DLBCL 患者中诊断骨髓侵犯的敏感度约为 70.8%~95.8%,特异性约 99%~100%。然而直接对比髂棘部位 BMB 与髂棘部位骨髓 FDG-PET/CT,结果显示后者诊断骨髓侵犯的敏感度下降到仅约 14.3%^[32]。

骨髓活检明确发生骨髓侵犯的 DLBCL 患者,其预后明显比无骨髓侵犯患者的预后差。Hong 等^[33]研究发现,FDG-PET/CT 明确骨髓侵犯患者,其预后与是否发生骨髓侵犯无明显相关性。因此目前就 FDG-PET/CT 作为评价骨髓侵犯的手段的有效性还需要进一步的研究。最新制定的 IPI 评分中明确指出,应以组织学确定的骨髓侵犯为标准,而骨髓 FDG-PET/CT 评价方式并未被纳入其中^[34]。

2.3 滤泡淋巴瘤

在滤泡淋巴瘤患者中,目前常规推荐检查仍为骨髓活检。FDG-PET/CT 能否替代骨髓活检仍有一定的争议。Perry 等^[35]的研究中,68 例 FL 患者中 16 例(23.5%)患者经 FDG-PET/CT 明确骨髓侵犯,后经骨髓活检证实有 13 例(19.1%)发生骨髓侵犯。最终统计结果显示,FDG-PET/CT 在诊断骨髓侵犯时,其阴性预测值能达到 100%,而阳性预测值仅有 48.5%。同时,Solal-Celigny 等^[18]统计发现,骨髓 FDG-PET/CT 阳性率明显低于骨髓活检阳性率,约为 20%~25%。因此,鉴于骨髓 FDG-PET/CT 阳性率较低,FDG-PET/CT 尚不能替代骨髓活检作为评价滤泡淋巴瘤患者骨髓是否受侵的检测手段。对于如何评价骨髓 FDG-PET/CT 结果提示阳性而 BMB 结果阴性的患者的骨髓情况,以及如何决定该类患者的分期,目前尚未见文献进行报道。在现有 NCCN 指南中,FDG-PET/CT 尚未作为评价骨髓是否受侵的确切手

段写入其中。

3 总 结

淋巴瘤患者骨髓受侵情况的评价,目前临床主要采用的手段除 BMB、FDG-PET/CT 以外,还包括骨髓磁共振等检查,因此合理运用临床相关检查手段,指导临床治疗尤为重要。骨髓活检能提供病理学依据,因其属于有创性检查,使得在临床操作中存在一定局限性。骨髓的 FDG-PET/CT 检查,虽有效避免了发生创伤的弊端,然而其缺少组织学依据,在临床应用上也就存在一定的争议。研究结果显示,不同类型、不同分期及不同预后的淋巴瘤,其骨髓受侵犯概率不同,所以并非所有淋巴瘤患者均推荐做骨髓活检。在 HL 患者中,骨髓侵犯在早期疾病中发生率很低,在晚期疾病中骨髓侵犯并不影响治疗策略选择,此类患者如果已做全身 FDG-PET/CT 分期检查,则可以考虑不做 BMB 检查。在 DLBCL 患者中,FDG-PET/CT 作为评价骨髓是否受侵犯的检查手段并不理想。在 DLBCL 患者中,通过 BMB 诊断的骨髓侵犯作为患者重要的预后因素之一,因此更多的证据认为在 DLBCL 患者中,骨髓 FDG-PET/CT 并不能替代 BMB。目前针对淋巴瘤患者,评价骨髓受侵选择骨髓活检,还是骨髓 FDG-PET/CT 尚无一致意见,因此需要我们对更多的临床数据进行分析,包括对不同类型、不同分期的淋巴瘤患者,分析骨髓活检与 FDG-PET/CT 各自检测结果的差异,各自对淋巴瘤治疗及预后等多方面因素进行研究,最终确定两者在明确骨髓侵犯中的地位。

参考文献:

- [1] Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma[J]. Lancet, 2012, 380(9844): 848-857.
- [2] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(5): 579-586.
- [3] Parapia LA. Trepanning or trephines: a history of bone marrow biopsy[J]. Br J Haematol, 2007, 139(1): 14-19.
- [4] Liden Y, Landgren O, Arner S, et al. Procedure-related pain among adult patients with hematologic malignancies[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2009, 53(3): 354-363.
- [5] Bain BJ. Bone marrow biopsy morbidity and mortality[J]. Br J Haematol, 2003, 121(6): 949-951.
- [6] Ellis ME, Diehl LF, Granger E, et al. Trephine needle

- bone marrow biopsy in the initial staging of Hodgkin disease: sensitivity and specificity of the Ann Arbor staging procedure criteria[J]. *Am J Hematol*, 1989, 30(3): 115–120.
- [7] Wang J, Weiss LM, Chang KL, et al. Diagnostic utility of bilateral bone marrow examination: significance of morphologic and ancillary technique study in malignancy[J]. *Cancer*, 2002, 94(5): 1522–1531.
- [8] Adams HJ, Kwee TC, Nievelstein RA. Influence of imperfect reference standard bias on the diagnostic performance of MRI in the detection of lymphomatous bone marrow involvement[J]. *Clin Radiol*, 2013, 68(7): 750–751.
- [9] Theodoros P, Vassilakopoulos, Maria K, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for bone marrow involvement in patients with Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2005, 105(5): 1875–1880.
- [10] Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International prognostic factors project on advanced Hodgkin's disease[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(21): 1506–1514.
- [11] Adams HJ, Kwee TC, Fijnheer R, et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary?[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(5): 921–927.
- [12] Chung R, Lai R, Wei P, et al. Concordant but not discordant bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma predicts a poor clinical outcome independent of the International Prognostic Index[J]. *Blood*, 2007, 110(4): 1278–1282.
- [13] Lim ST, Tao M, Cheung YB, et al. Can patients with early-stage diffuse large B-cell lymphoma be treated without bone marrow biopsy?[J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(2): 215–218.
- [14] Adams HJ, Fijnheer R, Heggelman BG, et al. Bone marrow biopsy in diffuse large B-cell lymphoma: useful or redundant test?[J]. *Acta Oncol*, 2015, 54(1): 67–72.
- [15] Shim H, Oh JI, Park SH, et al. Prognostic impact of concordant and discordant cytomorphology of bone marrow involvement in patients with diffuse, large, B-cell lymphoma treated with R-CHOP[J]. *J Clin Pathol*, 2013, 66(5): 420–425.
- [16] Freedman A. Follicular lymphoma: 2014 update on diagnosis and management[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(4): 429–436.
- [17] Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al. Non-Hodgkin's lymphomas [M]. version 2 *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12(6): 916–946.
- [18] Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index[J]. *Blood*, 2004, 104(5): 1258–1265.
- [19] Kent SA, Varia Kojis D, Peterson LC. Comparative study of marginal zone lymphoma involving bone marrow [J]. *Am J Clin Pathol*, 2002, 117(5): 698–708.
- [20] Faisal A, Khokhar MD. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma in bone marrow: a morphologic and immunophenotypic study[J]. *Human Pathology*, 2010, 41(1): 79–87.
- [21] Park JY, Kim SG, Kim JS, et al. Bone marrow involvement is rare in superficial gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma[J]. *Dig Liver Dis*, 2016, 48(1): 81–86.
- [22] Gong EJ, Ahn JY, Jung HY, et al. Bone marrow involvement is not associated with the clinical outcomes of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51(8): 942–948.
- [23] Yan Z, Huang H-q, Wang X-x, et al. A TNM staging system for nasal NK/T-cell lymphoma [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0130984.
- [24] Pakos E, Fotopoulos A, Ioannidis J. 18-F-FDC PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis[J]. *J Nucl Med*, 2005, 46(6): 958–963.
- [25] Freudenberg LS, Antoch G, Schutt P, et al. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(3): 325–329.
- [26] Adams HJ, Kwee TC, Fijnheer R, et al. Bone marrow 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography cannot replace bone marrow biopsy in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(7): 726–731.
- [27] Chen-Liang TH, Martin-Santos T, Jerez A, et al. The role of bone marrow biopsy and FDG-PET/CT in identifying bone marrow infiltration in the initial diagnosis of high grade non-Hodgkin B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. Accuracy in a multicenter series of 372 patients [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(8): 686–690.
- [28] 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.
- [29] Eichenauer DA, Engert A, Andre M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(Suppl 3): 70–75.
- [30] El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(36): 4508–4514.
- [31] Adams HJ, Kwee TC, De Keizer B, et al. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(3): 565–574.
- [32] Adams HJ, Kwee TC, Fijnheer R, et al. Direct comparison of visual and quantitative bone marrow FDG-PET/CT findings with bone marrow biopsy results in diffuse large B-cell lymphoma: does bone marrow FDG-PET/CT live up to its promise?[J]. *Acta Radiol*, 2015, 56(10): 1230–1235.
- [33] Hong J, Lee Y, Park Y, et al. Role of FDG-PET/CT in detecting lymphomatous bone marrow involvement in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(5): 687–695.
- [34] 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.
- [35] Perry C, Lerman H, Joffe E, et al. The value of PET/CT in detecting bone marrow involvement in patients with follicular lymphoma[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2016, 95(9): e2910.