

ОБЗОРЫ

REVIEWS

История вопроса о роли биопсии костного мозга в системе стадирования классической лимфомы Ходжкина и современный взгляд в эру ПЭТ-КТ (обзор литературы)

Historical Background of the Role of Bone Marrow Core Biopsy in the Staging System for Classical Hodgkin Lymphoma and the Current View in the Era of PET-CT: A Literature Review

А.А. Даниленко, Н.А. Фалалеева, С.В. Шахтарина

AA Danilenko, NA Falaleeva, SV Shakhtarina

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249036

AF Tsyb Medical Radiological Research Centre, branch of the NMRC of Radiology, 4 Koroleva ul., Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation, 249036

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Стадирование лимфомы Ходжкина представляет собой основу для выбора оптимальной программы лечения. Неотъемлемой частью стадирования в течение долгого времени оставалась оценка костного мозга. Исследование вовлеченности костного мозга в опухолевый процесс включает в себя применение методов лучевой диагностики и морфологического исследования его образцов, получаемых методом трепанобиопсии. На протяжении пяти десятилетий использования трепанобиопсии отношение онкологов и гематологов к этой инвазивной и болезненной манипуляции остается противоречивым — от полного отрицания до необходимости проведения ее каждому или большинству пациентов. Данный обзор посвящен истории вопроса и целесообразности применения трепанобиопсии у больных классической лимфомой Ходжкина.

The staging of Hodgkin lymphoma lays the groundwork for optimal treatment decision making. For a long time, bone marrow assessment has been an integral part of staging. The study of bone marrow involvement in tumor progression includes radiological method and morphological analysis of its core biopsy samples. During the last five decades of using bone marrow core biopsy, the attitude of oncologists and hematologists to this invasive and painful procedure remained ambivalent between denying and affirming the need to carry it out in all or most Hodgkin lymphoma cases. The present review provides the historical background of bone marrow core biopsy and considers its appropriateness for patients with classical Hodgkin lymphoma.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, костный мозг, трепанобиопсия.

Keywords: Hodgkin lymphoma, bone marrow, core biopsy.

Получено: 26 марта 2023 г.

Received: March 26, 2023

Принято в печать: 2 сентября 2023 г.

Accepted: September 2, 2023

Для переписки: Анатолий Александрович Даниленко, д-р мед. наук, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Российская Федерация, 249036; тел.: +7(909)250-18-10; e-mail: danilenkoanatol@mail.ru

For correspondence: Anatolii Aleksandrovich Danilenko, MD, PhD, 4 Koroleva ul., Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation, 249036; Tel.: +7(909)250-18-10; e-mail: danilenkoanatol@mail.ru

Для цитирования: Даниленко А.А., Фалалеева Н.А., Шахтарина С.В. История вопроса о роли биопсии костного мозга в системе стадирования классической лимфомы Ходжкина и современный взгляд в эру ПЭТ-КТ (обзор литературы). Клиническая онкогематология. 2023;16(4):351–60.

For citation: Danilenko AA, Falaleeva NA, Shakhtarina SV. Historical Background of the Role of Bone Marrow Core Biopsy in the Staging System for Classical Hodgkin Lymphoma and the Current View in the Era of PET-CT: A Literature Review. Clinical oncohematology. 2023;16(4):351–60. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-351-360

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-351-360

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — моноклональная лимфоидная опухоль, поражающая лимфатическую систему. Частота ЛХ составляет около 10 % всех лимфом, достигая максимума (60 %) в возрастном интервале 15–19 лет. Основную категорию первичных больных составляют молодые люди в возрасте 20–30 лет [1]. Успехи в терапии, достигнутые в течение последних 30 лет, позволяют излечивать большинство (80 %) пациентов [2]. Основа успешного лечения ЛХ в тщательном стадировании, одним из элементов которого является исследование костного мозга. Комплексная оценка вовлеченности костного мозга в опухолевый процесс включает в себя методы лучевой диагностики и морфологическое исследование его образцов, получаемых методом трепанобиопсии (ТБ) подвздошной кости. Частота выявления опухолевого поражения костного мозга у первичных больных ЛХ зависит от множества факторов. Сообщаемая в литературе частота лежит в диапазоне от 2 до 15 % [3, 4]. Роль ТБ костного мозга, инвазивной и болезненной манипуляции, до сих пор оценивается специалистами по-разному.

ИСТОРИЯ ВОПРОСА И ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БИОПСИИ КОСТНОГО МОЗГА

Археологические находки свидетельствуют о том, что хирургические операции на костях проводились уже на протяжении нескольких тысячелетий. Первые же попытки проникновения в кость с целью изучить костный мозг были предприняты всего лишь около 100 лет назад в связи с появлением методов цитологического и морфологического исследований.

Одним из первых был итальянец G. Ghedini, который в 1908 г. с помощью хирургической ложки получил костномозговую субстанцию эпифиза бедренной кости, однако образец представлял собой преимущественно жировую ткань без признаков кроветворения [5]. В 1922 г. C. Seyfarth разработал иглу для пункции грудины, с помощью которой ему удалось приготовить мазки кроветворного костного мозга и блоки для гистологического исследования [6]. Российский врач М.И. Аринкин в 1927 г. выполнил пункцию грудины, а в 1929 г. опубликовал результаты 103 таких процедур, сообщив об отсутствии каких-либо осложнений [7]. М.И. Аринкин применял пункцию костного мозга не только при гематологических заболеваниях, но и для диагностики брюшного тифа и туберкулеза. Нельзя не отметить, что Военная медицинская академия, в которой работал М.И. Аринкин, знаменита выдающимися деятелями медицины, такими как основоположник отечественной физиологии И.М. Сеченов, физиолог, академик, лауреат Нобелевской премии И.П. Павлов, невролог и психиатр, основатель психотерапии в России В.М. Бехтерев, выдающийся гистолог А.А. Максимов, и многими другими, включая работавшего там же врача С.П. Боткина, впервые описавшего клинические проявления вирусного гепатита.

Со временем иглы для пункции грудины и методика ее проведения претерпели ряд изменений, в результате

которых эффективность и безопасность манипуляции постепенно повышались. В частности, в 1931 г. M.J. Arjeff модифицировал иглу, добавив к ней ограничитель глубины проникновения в ткани [8]. Независимо от него в СССР аналогичная игла была разработана выдающимся гематологом И.А. Кассирским [9].

Однако пункция грудины позволяла получать образцы костного мозга преимущественно для цитологического исследования. Получение более информативного материала для полноценного морфологического исследования костного мозга стало возможным после появления методик игольной биопсии костей таза.

В костях таза содержится почти половина костного мозга тела человека. Несмотря на это, только в 1950 г. М.А. Rubinstein предложил использовать в качестве источника получения образцов костного мозга кости таза [10]. Наконец, в 1952 г. H.R. Bierman указал на заднюю верхнюю ость подвздошной кости как на оптимальную область для проведения биопсии костного мозга [11].

В 1971 г. иранец K. Yamshidi разработал иглу, с помощью которой эффективность биопсии и качество получаемого материала повышались существенно [12]. Принципиальная особенность иглы заключается в сужении внутреннего диаметра дистальной ее части в направлении к режущему концу. Конфигурация конца иглы позволяет относительно легко преодолевать кортикальный слой кости, а форма просвета иглы обеспечивает надежное удерживание в нем образца, предотвращая его сдавливание [12].

В настоящее время иглы для аспирационной биопсии и ТБ костного мозга одноразового использования выпускаются множеством компаний, отличаясь лишь незначительными вариациями. Наиболее востребованными остаются иглы типа Jamshidi.

ТБ задней верхней ости подвздошной кости имеет существенное преимущество перед биопсией передней верхней ости вследствие большего объема костного мозга [13]. Биопсия может быть продольной, с погружением иглы вдоль длинника кости, что позволяет получить образец ткани длиной до 3–5 см, или поперечной, с прободением внешнего и внутреннего компактных слоев кости. Длина образца ткани, получаемого с помощью поперечной биопсии, равна ширине кости в месте биопсии и обычно не превышает 1 см. Продольная биопсия менее болезненна и позволяет получить значительный объем материала для морфологического исследования. Поперечная биопсия отличается большей болезненностью, однако обеспечивает гарантированный захват материала в каждом случае [14].

При соответствующем обучении ТБ костного мозга может выполняться средним медицинским персоналом, что позволяет экономить рабочее время врачей и финансовые затраты [15]. Подробное описание техники выполнения ТБ представлено в монографии Ю.А. Криволапова [16].

ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА

Получение аспирата костного мозга технически менее сложно по сравнению с ТБ [14], что побудило

ряд исследований сравнительной диагностической ценности аспирата и трепанобиоптата костного мозга у больных ЛХ.

В проведенных работах убедительно показано, что чувствительность цитологической оценки костного мозга при ЛХ значительно уступает морфологическому исследованию. По этой причине получение аспирата костного мозга с целью стадировать ЛХ не оправдано [14, 15]. Наиболее вескими оказались результаты исследования, проведенного S.J. Howell и соавт., в котором опухолевое поражение костного мозга было диагностировано морфологически у 50 (5,2 %) из 955 больных ЛХ и лишь у 5 (0,5 %) — цитологически [17]. Более того, все аспираты с цитологически подтвержденной ЛХ были получены только у больных с поражением костного мозга, установленным в результате морфологического исследования. Все это делает получение аспиратов костного мозга при стадировании ЛХ нецелесообразным [17]. Столь малая ценность аспиратов костного мозга обусловлена тем, что диагностические клетки Ходжкина и Рид—Штернберга в опухолевом субстрате ЛХ встречаются гораздо реже, чем при других лимфомах. Кроме того, получение цитологического материала из очага поражения ЛХ костного мозга затруднено часто встречающимся фиброзом, а также повышенной адгезией клеток лимфогранулемы [18].

ТРЕПАНОБИОПСИЯ КОСТНОГО МОЗГА В СИСТЕМЕ СТАДИРОВАНИЯ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Несмотря на появление в течение последних трех десятилетий ряда неинвазивных методов исследования костного мозга, морфологическая оценка образца, получаемого с помощью ТБ, является наиболее объективным методом оценки костного мозга. ТБ оставалась одним из элементов стадирования ЛХ вплоть до внедрения в клиническую практику позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Частота обнаружения поражения костного мозга у первичных больных ЛХ зависит как от количества получаемых образцов костномозговой ткани у одного пациента, так и от размера образцов.

В 1975 г. R.D. Brunning и соавт. показали, что исследование материала, взятого из обеих подвздошных костей, повышает вероятность обнаружения опухолевого поражения костного мозга на 13 % [19]. Большая информативность двусторонней ТБ по сравнению с односторонней продемонстрирована также в крупном исследовании A. Levis и соавт., в котором ретроспективно оценивались данные обследования 1161 больного ЛХ [20]. Всем пациентам была выполнена двусторонняя ТБ. Поражение костного мозга зарегистрировано у 51 больного, при этом с обеих сторон — у 33 (65 %) из них, одностороннее — у 18 (35 %). Приблизительно такое же соотношение положительных двусторонних ТБ к односторонним получено J. Wang и соавт. — 61 и 39 % соответственно [21].

В аналогичных работах, проведенных другими авторами, показано, что доля «упущенных» случаев поражения костного мозга при односторонней ТБ

у разных контингентов больных ЛХ остается неизменной и составляет около $1/4$ всех случаев поражения костного мозга [22–24].

Кроме того, обнаружена прямая зависимость частоты выявления опухолевого поражения костного мозга от размеров взятого образца костномозговой ткани [25, 26].

К сожалению, ни в одной из приведенных выше работ [19–26] не нашли отражения причины большей информативности двусторонней биопсии костного мозга. Вместе с тем в исследовании D.J. Straus и соавт. среди таких факторов неблагоприятного прогноза, как низкий уровень гематокрита, высокий уровень лактатдегидрогеназы, массивное медиастинальное поражение, возраст старше 45 лет и поражение костного мозга, отмечено также вовлечение в опухолевый процесс подвздошных лимфатических узлов [27].

Этот аспект был изучен в работе А.А. Даниленко [28]. Обнаружена положительная корреляция между поражением костного мозга и вовлечением смежных лимфатических узлов. На основании результатов морфологического изучения материала, полученного при двусторонней ТБ, и УЗИ лимфатических узлов у 238 первичных больных ЛХ было установлено, что при вовлечении в опухолевый процесс подвздошных лимфатических узлов поражение костного мозга зарегистрировано приблизительно у половины этих пациентов. В то же время в группе без поражения подвздошных лимфатических узлов частота вовлечения костного мозга составила всего 2,5 %. Кроме того, при одностороннем вовлечении подвздошных лимфатических узлов все трепанобиоптаты, по которым подтверждалось поражение костного мозга, были получены с той же стороны. При двустороннем вовлечении подвздошных лимфатических узлов поражение костного мозга установлено как с обеих сторон (чаще), так и только с одной стороны. Полученные данные позволили предположить, что распространение ЛХ на костный мозг костей таза происходит преимущественно смежно с пораженными лимфатическими узлами. Такое предположение не находится в противоречии с общеизвестным фактом, что диагностированное морфологически поражение костного мозга в подавляющем числе случаев регистрируется у больных с распространенными стадиями ЛХ [28], а также согласуется с особенностями распространения опухоли, представленными в публикации H.S. Kaplan [29].

Инвазивность и болезненность ТБ в сочетании с ее стоимостью и большим количеством «напрасных» биопсий побуждали исследователей изучать возможности ограничения круга показаний к ее проведению.

Дискуссии относительно целесообразности сохранения ТБ в системе стадирования ЛХ ведутся уже в течение нескольких десятилетий. Мнения специалистов простирались от обязательного проведения ее всем первичным больным [23] до полного отрицания какой-либо ее целесообразности [30].

В 1971 г. на конференции в Ann Arbor (США) была принята система стадирования ЛХ, служившая основой для выбора стратегии терапии и давшая возможность сравнивать результаты лечения, проводимого разными исследователями. В рамках кон-

ференции были также приняты критерии для проведения ТБ костного мозга, наличие которых сопряжено с наибольшей вероятностью поражения костного мозга. Это повышенный уровень щелочной фосфатазы, необъяснимая другими причинами анемия либо иная цитопения, рентгенологические и/или скинтиграфические признаки поражения костей, генерализованный процесс (\geq III стадии), наличие симптомов интоксикации [31].

Сравнительная редкость выявления опухолевого поражения костного мозга у больных ЛХ стала причиной того, что работы того периода относительно распространения ЛХ на костный мозг были посвящены в основном критической оценке эффективности обозначенных критериев.

В крупном исследовании R. Bartl и соавт., основанном на результатах обследования 661 больного ЛХ, повышенный уровень щелочной фосфатазы был у 24 % пациентов с отрицательным результатом ТБ и всего лишь у 51 % — с положительным [26]. Это побудило авторов предложить ограничить контингент больных для проведения биопсии костного мозга только пациентами с симптомами интоксикации, панцитопенией или гепатомегалией [26].

В свою очередь, Е.А. Macintyre и соавт. установили, что результаты ТБ привели к изменению тактики лечения менее чем у 1 % из 613 обследованных больных [30]. Столь малое влияние ТБ на выбор терапии ЛХ позволило авторам заключить, что проведение рутинной ТБ нецелесообразно. Данное мнение можно считать в большой степени условным, т. к. работа осуществлена с проведением преимущественно односторонних ТБ.

К такому же выводу пришли M.R. Hines-Thomas и соавт., в исследовании которых лишь у 7 из 21 (3 % от 228 включенных в исследование) больного ЛХ с поражением костного мозга стадия была изменена на IV, а программа лечения претерпела изменение только у 1 пациента. Кроме того, 5-летняя общая выживаемость пациентов с IV стадией заболевания с поражением костного мозга или без него была идентичной [32].

Напротив, оценив эффективность всей совокупности принятых в Ann Arbor критериев для проведения ТБ и основываясь на данных обследования 182 больных, M.E. Ellis и соавт. подсчитали, что чувствительность критериев составила 100 %, в то время как специфичность — 40 %. Без проведения каких-либо сопоставлений авторы с удовлетворением восприняли высокий уровень чувствительности критериев, оставив без комментариев их низкую специфичность [33]. Необходимо заметить, что в этом исследовании оценивалась совокупность критериев, в то время как больные с полным набором критериев встречаются крайне редко.

Роль стадии ЛХ в качестве показателя для ТБ была проверена D.C. Doll и соавт., в работе которых серия рутинных ТБ проведена у 120 первичных больных ЛХ [34]. Частота морфологически выявленного поражения костного мозга составила 13 %. У всех больных с поражением костного мозга имелись симптомы интоксикации и распространенные стадии заболевания. В то же время поражения костного мозга не

обнаружено ни у одного из 59 больных со стадиями IA и IIA, что соответствовало критериям, принятым в Ann Arbor [34].

Между тем не нашло убедительного подтверждения предложенное в качестве критерия для проведения ТБ массивное поражение лимфатических узлов. В крупное германское исследование R. Munker и соавт. было включено 2307 первичных больных ЛХ [35]. Опухолевое поражение костного мозга обнаружено у 135 (5,8 %) пациентов. Частота поражения костного мозга по трепанобиоптату у больных с массивным поражением лимфатических узлов средостения оказалась наиболее низкой (3,7 %) при IV стадии ЛХ по сравнению с другими критериями (наличие симптомов интоксикации, поражение более двух лимфатических зон, массивное поражение селезенки). По мнению авторов, это объясняется тем, что большая опухолевая масса в средостении характерна для морфологического варианта нодулярного склероза, при котором поражение костного мозга встречается реже, чем при смешанно-клеточном варианте [35].

К сожалению, в статье не сообщается система применения ТБ (одно- или двусторонняя). Необходимо также отметить, что одной из особенностей смешанно-клеточного варианта является максимальная распространенность ЛХ по лимфатическим узлам, включая подвздошные, что и может быть причиной более высокой частоты поражения костного мозга по трепанобиоптату при этом морфологическом варианте.

Недостаточная популярность критериев для проведения ТБ среди врачей побудила M.R. Howard и соавт. провести в 1995 г. опрос 620 гематологов и онкологов Великобритании относительно их практики применения ТБ у больных ЛХ [36]. Анализ полученной информации показал, что количество проводимых ТБ было обратно пропорционально числу пациентов с ЛХ, обратившихся к врачу в течение года. В частности, лечение больных ЛХ в Великобритании проводили преимущественно онкологи, применявшие ТБ приблизительно в 2 раза реже, чем гематологи. Таким образом, понимание отсутствия необходимости ТБ при стадировании ЛХ зависело от клинического опыта специалиста. Кроме того, недостаточная чувствительность предложенных в Ann Arbor критериев стимулировала врачей на поиск собственных ориентиров. Основным стимулом для проведения ТБ врачами Великобритании служила цитопения, особенно тромбоцитопения. Кроме того, ТБ выполнялась при большой вероятности участия больных в протокольном исследовании, а также у имевших перспективу проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток [36].

Исследование еще одного критерия — поражения костей при ЛХ, диагностируемого с помощью традиционной рентгенографии, — нашло свое отражение лишь в небольшом количестве работ с малым числом больных, что исключало возможность полноценной статистической обработки полученных результатов. Рентгеносемиотика костных поражений при ЛХ хорошо представлена в литературе [37–40].

В свою очередь, сцинтиграфия костей на основе радиофармпрепаратов, тропных к костной ткани, отличается слабой специфичностью, вследствие чего требуется рентгенологическое и/или морфологическое подтверждение [41].

Несмотря на то что костный мозг и костная ткань имеют тесную анатомо-функциональную связь, в клинической классификации ЛХ предлагалась независимая оценка опухолевого поражения этих структур. Связано это было, вероятно, с тем, что костный мозг является объектом исследования патоморфологов, в то время как скелет — рентгенологов. Участие двух групп разных специалистов в определенной степени затрудняло обобщение полученных данных. Возможно, это обстоятельство служит одной из причин представления врачей о том, что цитологическая и морфологическая характеристики образца костного мозга отражают состояние кроветворения в целом.

Одной из первых работ, посвященных этой проблеме, было исследование, проведенное А. Ferrant и соавт., в котором авторы предприняли попытку изучить взаимосвязь между поражением костного мозга и нарушением костной структуры в группе из 38 больных ЛХ [42]. Методология работы заключалась в проведении прицельных ТБ доступных для этой операции участков скелета, соответствовавших выявленным рентгенологически и/или сцинтиграфически очагам поражения костей. Морфологический материал удалось получить из 11/14 зарегистрированных очагов поражения в кости. В образцах, взятых вне очагов поражения кости, костный мозг не имел признаков вовлечения в опухолевый процесс. На основании полученных данных авторы высказали предположение о том, что костные изменения являются следствием поражения костного мозга, и предложили для повышения эффективности его выявления подвергать ТБ обнаруживаемые рентгенологически очаги поражения костей [42]. К сожалению, предложение авторов сводилось лишь к необходимости морфологической верификации очагов костного поражения и не вносило изменений в систему стадирования ЛХ.

Противоположный методологический подход применен в работе А.А. Даниленко, в которой рутинная ТБ была проведена у 239 первичных больных ЛХ, включая 61 пациента с поражением костей. ТБ у больных с признаками остеодеструкции проводилась избирательно вне очагов костного поражения, зарегистрированных в костях таза. В итоге морфологически обнаруженное поражение костного мозга в группе пациентов без признаков остеодеструкции встречалось статистически значимо чаще ($n = 14$; 8 %), чем у пациентов с очаговым поражением костей ($n = 1$; 1,5 %). Статистическая значимость исследования повышалась в связи с тем, что ТБ у всех больных были двусторонними. Полученные результаты позволили предположить, что поражение костного мозга у больных ЛХ может проявляться в двух формах: диффузной, нерегистрируемой рентгенологически и/или сцинтиграфически, и очаговой, приводящей к остеодеструкции. Вследствие этого автор считал, что необходимость подвергать рутинной ТБ больных с признаками очагового костного поражения отсутствует. Оправданной признается автором лишь прицельная

биопсия сомнительных очагов, обнаруживаемых с помощью лучевых методов диагностики [28].

Вместе с тем, получая очевидные свидетельства в пользу взаимосвязи между регистрируемыми рентгенологически очагами остеодеструкции и поражением костного мозга, исследователи избегали трактовать это как две фазы одного процесса — формирования в костном мозге очага лимфогранулемы, стимулирующей процессы перестройки костных балок. Последовательность этих фаз очевидна, т. к. оцениваемое морфологически поражение костного мозга может либо не сопровождаться отчетливыми признаками остеодеструкции, либо сочетаться с ними. Деструкции же костных балок без лимфогранулемы в костном мозге не бывает. Так, М. Ostrowski и соавт. обратили внимание на то, что все выявленные в их работе очаги костного поражения были локализованы в костях с кроветворным костным мозгом, а выживаемость больных с поражением костей и костного мозга оказалась одинаковой [39]. Тем не менее авторы все же полагали, что необходимо дифференцировать поражение костей и костного мозга, при котором морфологические признаки деструкции костной ткани отсутствуют. Такое предложение представляется сомнительным, в т. ч. и потому, что методов объективной морфологической оценки состояния костных балок не существует.

В отличие от рентгенографии магнитно-резонансная томография (МРТ), вошедшая в клиническую практику в 1980-е годы, позволяет обнаруживать опухолевую инфильтрацию костного мозга. Однако возможности метода ограничены лишь косвенной оценкой структурных изменений в костной ткани. Метод, основанный на сравнительной характеристике протонной плотности тканей, дает представление о замещении жира опухолевым инфильтратом и позволяет определять очаги размером более 3–5 мм. Такая разрешающая способность МРТ позволяет выявить опухолевое поражение до того, как оно может быть зарегистрировано рентгенологически [43–46]. Из-за длительности МРТ-исследования его ограничивают при ЛХ, как правило, костями таза и поясничными позвонками [47]. Сравнительной оценке результатов МРТ и морфологического исследования трепанобиоптата посвящено немало работ. Совпадение результатов обоих методов регистрируется приблизительно в половине случаев обнаружения опухолевого поражения костного мозга [48–50]. Прицельная биопсия выявленного с помощью МРТ очага может сократить разницу [51]. Общим недостатком этих работ является исследование костного мозга преимущественно костей таза и поясничных позвонков у небольших групп пациентов, находившихся на разных этапах течения заболевания. Корреляция данных МРТ и результатов морфологического исследования костного мозга изучалась лишь относительно костей таза. Как правило, применялась односторонняя «слепая» ТБ с последующим проведением, при наличии технической возможности, прицельных биопсий обнаруженных с помощью МРТ очагов. Учитывая недостаточную высокую специфичности МРТ, полученные с ее помощью данные могут использоваться только в качестве основы для осуществления прицельной ТБ. Вместе

с тем проведение рутинной биопсии, направленной с помощью МРТ, весьма проблематично технически из-за большой длительности исследования. По этой же причине МРТ не используется для оценки костного мозга всех кроветворных костей одновременно.

Компьютерная томография (КТ), обладающая почти одинаковой с МРТ чувствительностью и специфичностью в оценке нодальных поражений, уступает МРТ в чувствительности при диагностике поражений костного мозга, сопровождаемых остеодеструкцией [52, 53].

Сцинтиграфическое исследование костного мозга с использованием различных радиофармацевтических средств также позволяет выявлять опухолевое замещение костного мозга. Первые работы, в которых оценивались некоторые аспекты радионуклидного исследования костного мозга, появились в 1960-е годы [54, 55]. Сцинтиграфия костного мозга, лишь незначительно уступая МРТ по разрешающей способности, демонстрирует столь же малую специфичность. Оба метода дают возможность получить представление о костном мозге всего тела, хотя исследование с помощью МРТ проводится, как правило, фрагментарно в зависимости от задачи исследования [44].

В рамках исследования, проведенного А. Linden и соавт., в план обследования 38 больных ЛХ были включены МРТ, сцинтиграфия костного мозга и односторонняя ТБ [49]. Для сцинтиграфии использовался микроколлоид, меченный технецием-99m. МРТ охватывала поясничный отдел позвоночника и кости таза. Совпадение результатов сцинтиграфии и морфологического исследования костного мозга отмечалось у 48 % пациентов, МРТ и морфологических данных — у 50 %. Таким образом, специфичность и чувствительность сцинтиграфии и МРТ оказались весьма умеренными [49]. Вероятно, чувствительность была бы еще ниже при применении двусторонней ТБ. Кроме того, исследования проводились на разных этапах лечения больных, что, в свою очередь, могло повлиять на достоверность полученных результатов. Существенным недостатком работы было также отсутствие данных о том, проводились ли прицельные биопсии патологических очагов, зарегистрированных при сцинтиграфии и МРТ.

В работе Т. Krause и соавт. сцинтиграфия костного мозга с использованием антигранулоцитарных антител, меченных технецием-99m, проведена у 103 пациентов с лимфомами, включая ЛХ ($n = 32$) [56]. Всем больным выполнялась односторонняя ТБ костного мозга из задней верхней ости подвздошной кости. В 69 случаях поражение костного мозга подтверждено сцинтиграфически. Однако его поражение морфологически диагностировано лишь у 13 больных. Используя в качестве стандарта морфологические данные, авторы получили чувствительность и специфичность сцинтиграфии 72 и 66 % соответственно [56]. Как известно, результат морфологического исследования костного мозга при ЛХ может быть отнесен только к месту забора тканевого материала. Кроме того, сцинтиграфические очаги поражения костного мозга довольно часто бывают мультифокальными (данные о регистрации множественных очагов авторами не приводятся). В связи с тем, что обозначенные

обстоятельства в работе Т. Krause и соавт. не учтены, приведенные авторами значения чувствительности и специфичности отличаются серьезной погрешностью. Общим недостатком этих работ было методологическое решение, игнорировавшее проведение прицельных биопсий патологических очагов, выявленных с помощью сцинтиграфии. Кроме того, принимая во внимание низкую специфичность сцинтиграфии, реальное значение ее чувствительности представляется несколько завышенным. Вместе с тем бесспорным достоинством этих исследований [49, 56] является то, что они продемонстрировали преимущественно очаговый характер поражения костного мозга при ЛХ.

Таким образом, МРТ и сцинтиграфия могут играть определенную роль в диагностике поражения костного мозга, однако лишь в сочетании с морфологическим исследованием трепанобиоптатов, получаемых с помощью прицельных биопсий патологических очагов.

Знания, накопленные в течение последовавших после конференции в Ann Arbor двух десятилетий, нашли отражение в итогах конференции, проведенной в 1989 г. в Cotswolds (Великобритания). Несмотря на отрицательное отношение многих авторов к ТБ костного мозга, показания к ее проведению претерпели лишь незначительные изменения. ТБ по-прежнему рекомендовалась больным с локализованными стадиями ЛХ, сопровождающимися симптомами интоксикации, а также пациентам с распространенным опухолевым процессом. Относительно больных с вовлечением костей приоритетной стала прицельная биопсия очага поражения в них. Вместе с тем проведение «слепой» ТБ у этой категории пациентов с ЛХ не отвергнуто. Рекомендация проводить ТБ костного мозга в случаях, когда морфологическое подтверждение его поражения послужило бы основанием для изменения стадии ЛХ и, соответственно, терапии, страдает отсутствием конкретики. В качестве вспомогательных инструментов для выявления опухолевого поражения костного мозга были рекомендованы уже широко применявшиеся в клинической практике КТ и МРТ [57]. Как можно заметить, противопоставление поражения костного мозга и костной ткани продолжалось.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РОЛЬ БИОПСИИ КОСТНОГО МОЗГА В СИСТЕМЕ СТАДИРОВАНИЯ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА В ЭРУ ПЭТ-КТ

В конце 1980-х годов стали появляться публикации о применении нового перспективного метода исследования, основанного на регистрации уровня гликолитической активности в тканях, — ПЭТ [58–60].

Первые клинические работы относительно информативности ПЭТ, охватывавшие, как правило, небольшие группы пациентов, все же дали возможность увидеть превосходство ПЭТ над другими методами лучевой диагностики [61, 62]. ПЭТ позволяла обнаруживать очаги поражения при лимфомах, превышая в количественном отношении результаты обычной КТ приблизительно на 5–10 % [63–65]. Визуализация с

помощью ПЭТ костного мозга также показала высокую разрешающую способность метода [66]. Вероятность получения при ПЭТ ложноположительных относительно опухоли результатов предполагает уточнение сомнительных данных с помощью других методов лучевой диагностики и биопсии костного мозга [67].

Кроме того, как показано в исследовании С.К. Нох и соавт., стоимость стадирования лимфом у 18 пациентов на основании данных ПЭТ, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ), оказалась почти в 2 раза меньше по сравнению со стоимостью стандартного обследования, включавшего в этой работе 16 КТ органов по обе стороны диафрагмы, 3 МРТ избранных отделов тела, 4 остеосцинтиграфии, 4 сцинтиграфии с галлием, 2 лапаротомии и 1 лимфангиографию (36 250 и 66 292 долларов США соответственно) [63].

С начала 2000-х годов ПЭТ-КТ стала занимать ведущее место в стадировании ЛХ.

В 2009 г. международная рабочая группа, собравшаяся в Довиле (Франция), утвердила критерии для интерпретации результатов ПЭТ-КТ у больных ЛХ, что проложило путь к риск-адаптированной терапии на основе результатов промежуточной ПЭТ-КТ [68]. В 2011 г. в рамках Международной конференции по злокачественным лимфомам были утверждены рекомендации по применению ПЭТ-КТ при стадировании, промежуточном контроле эффективности противоопухолевой терапии и для оценки результатов лечения лимфом [69].

Первые исследования чувствительности ПЭТ-КТ при оценке поражений костного мозга неизменно демонстрировали значительное превосходство этого метода исследования в сравнении с ТБ с точки зрения регистрации факта поражения костного мозга. Последующие исследования разрабатывались в соответствии со стремлением получить ответ на вопрос о целесообразности проведения ТБ в эру ПЭТ-КТ.

В работе G. Moulin-Romsee и соавт. у 83 первичных больных ЛХ выполнена односторонняя ТБ, что позволило диагностировать опухолевое поражение костного мозга у 7 из них [70]. С помощью ПЭТ-КТ очаговая инфильтрация костного мозга была выявлена еще у 9 пациентов, у 4 из которых количество зарегистрированных очагов не превышало 1, а у остальных поражение было множественным. У всех больных с положительным результатом ТБ имелись дополнительные очаговые изменения костного мозга, зарегистрированные с помощью ПЭТ-КТ. При этом оказалось, что в области проведения ТБ (задняя верхняя ость подвздошной кости) результаты ПЭТ-КТ были отрицательными. У всех больных с поражением костного мозга имелись симптомы интоксикации, а распространенность опухоли по лимфатическим узлам была максимальной (по обе стороны диафрагмы), за исключением 1 пациента со II стадией, у которого поражение костного мозга было обнаружено в одном из грудных позвонков. В итоге авторы сделали вывод о том, что ПЭТ-КТ существенно улучшает результаты стадирования ЛХ, а морфологическое исследование трепанобиоптата позволяет выявить субклиническое поражение костного мозга, что дополняет данные ПЭТ-КТ [70]. Вопрос о целесообразности проведения рутинной ТБ у больных с зарегистрированными по результатам ПЭТ-КТ очагами поражения костного мозга авторами

не затрагивался. Осталось без внимания и полученное в этой работе свидетельство о распространении ЛХ на костный мозг преимущественно смежно с пораженными регионарными лимфатическими узлами.

В свою очередь, Н. J. Adams и соавт. провели систематический метаанализ, объединивший результаты первичного обследования, включая ПЭТ-КТ, 955 больных ЛХ, опубликованные в 9 отобранных для анализа работах [71]. Авторы подсчитали, что чувствительность и специфичность ПЭТ-КТ относительно обнаружения опухолевого поражения костного мозга составили 87,5 и 100 % соответственно. В то же время доля отрицательных результатов ПЭТ-КТ в случаях с поражением костного мозга, подтвержденных морфологическим исследованием трепанобиоптата, не превысила 1,1 %. Это позволило авторам высказать мнение о том, что выполнение ПЭТ-КТ вполне может исключить необходимость проведения ТБ [71].

Наконец, накопленных сведений оказалось достаточно для принятия на конференции в Лугано в 2014 г. коллективного решения об отсутствии необходимости проведения рутинной ТБ костного мозга при наличии данных о его поражении по результатам ПЭТ-КТ [72].

Между тем о целесообразности такого решения свидетельствовали и результаты работ, опубликованных уже после конференции.

В крупном ретроспективном исследовании В. Русцини и соавт. были сопоставлены данные первичного обследования 1085 больных ЛХ, у которых ПЭТ-КТ сочеталась с рутинной ТБ, с результатами стадирования у 159 пациентов, у которых ТБ не выполнялась [73]. В первой группе по меньшей мере один очаг поражения костного мозга был зарегистрирован с помощью ПЭТ-КТ у 169 (16 %) больных, в то время как результат ТБ оказался положительным только у 55 (5,1 %) пациентов. В противоположность этому у 895 (86,9 %) из 1030 больных с отрицательным результатом морфологического исследования трепанобиоптата не было обнаружено ни одного опухолевого очага в костном мозге с помощью ПЭТ-КТ. Положительная и отрицательная прогностическая значимость данных ПЭТ-КТ в отношении поражения костного мозга составили 20 и 98 %, чувствительность и специфичность метода — 62 и 87 % соответственно. Результаты ПЭТ-КТ позволили установить IV стадию ЛХ без учета данных ТБ у 54 из 55 пациентов с поражением костного мозга, зарегистрированным с помощью обоих методов. Кроме того, результат морфологического исследования костного мозга привел к изменению программы лечения лишь у 1 больного [73].

Опираясь на высокий уровень отрицательной прогностической значимости ПЭТ-КТ относительно поражения костного мозга, а также крайне малую вероятность изменения программы лечения на основании результата морфологического исследования трепанобиоптата, авторы приняли сторону исследователей, считавших возможность отказа от этой манипуляции у пациентов с имеющимися данными ПЭТ-КТ вполне допустимой [73]. Представляется интересным и то, что противопоставления в этой работе поражения костного мозга и костной ткани не было.

Сходные результаты получены исследователями из Германской группы по изучению лимфомы

Ходжкина [74]. В анализ были включены данные обследования 832 первичных больных ЛХ, в рамках стадирования у которых проводилась ПЭТ-КТ и рутинная ТБ. В качестве стандарта использовались результаты морфологического исследования трепанобиоптата. Отрицательная прогностическая значимость ПЭТ-КТ в этой работе достигла 99,9 % (истинно отрицательные результаты получены у 702 из 703 пациентов). Результаты ПЭТ-КТ относительно очаговых изменений в костном мозге оказались положительными у 19 из 20 больных, поражение костного мозга у которых было подтверждено морфологически (чувствительность ПЭТ-КТ составила 95 %). Кроме того, распространение ЛХ на костный мозг было обнаружено с помощью ПЭТ-КТ и у 110 пациентов, имевших отрицательные результаты по ТБ. Мнение авторов также состояло в достаточности для заключения о наличии поражения костного мозга данных ПЭТ-КТ, оставляя ТБ для случаев с высокой вероятностью изменения стадии заболевания и, соответственно, терапии [74].

В комментариях к статье С.А. Voltin и соавт. [74] один из противников рутинной ТБ А. Gallamini писал: «Интересно, что потребовалось столетия со времени внедрения инвазивных/хирургических методов стадирования ЛХ для того, чтобы убрать последний их краеугольный камень» [75].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение пяти минувших десятилетий отношение специалистов к рутинной ТБ было довольно противоречивым, большей частью отрицательным как из-за болезненности этой процедуры, так и малой ее информативности. Тем не менее представление о том, что морфологическая информация, содержащаяся в небольшом объеме получаемого с помощью ТБ образца костного мозга, не может быть экстраполирована на весь костный мозг, разделяли далеко не все специалисты по лечению ЛХ.

В то же время уменьшить круг показаний к проведению ТБ можно было еще задолго до появления ПЭТ-КТ, когда стали доступными методы лучевой диагностики, позволявшие довольно успешно оценивать нодальные и экстранодальные поражения при ЛХ, включая вовлечение костей. К сожалению, среди опубликованных зарубежных работ не оказалось ни одной, в которой была бы показана бесперспективность проведения рутинной ТБ у пациентов с поражением костей, что позволило бы вывести эту категорию больных из круга принятых в Ann Arbor критериев. Отсутствие понимания того, что поражение костного мозга и костной ткани является звеньями одного и того же процесса, можно встретить до сих пор [76].

Кроме того, учитывая преимущественно смежное распространение ЛХ на костный мозг и регионарные лимфатические узлы, ТБ можно было ограничить пациентами с поражением подвздошных лимфатических узлов.

Исходя из этого, проведение морфологической оценки трепанобиоптата имело смысл не более чем у 2–3 % больных ЛХ.

Внедрение в клиническую практику ПЭТ-КТ привело, наконец, к отказу от рутинной ТБ, оставив ее лишь для прицельной биопсии очагов поражения костного мозга/костной ткани, сомнительных относительно принадлежности к ЛХ. Наряду с другими злокачественными опухолями такие очаги могут быть признаками и многих доброкачественных состояний [77]. ТБ необходима также при редко встречающейся диффузной форме опухолевого поражения костного мозга, проявляющейся выраженной тромбоцитопенией и/или нейтропенией и не имеющей отображения лучевыми методами диагностики, включая ПЭТ-КТ.

Таким образом, выполнение ТБ в рамках стадирования ЛХ, в программу которого включена ПЭТ-КТ, уместно в настоящее время только в тщательно отобранных группах пациентов, у которых необходима морфологическая верификация очагов поражения в костном мозге и костной ткани сомнительного генеза.

Вместе с тем благодаря ПЭТ-КТ стало очевидным, что а) поражение костного мозга при ЛХ носит преимущественно очаговый характер и б) часто бывает множественным, вследствие чего рекомендация конференции в Ann Arbor относить к IV стадии ЛХ любое поражение костного мозга представляется в настоящее время сомнительной. В перспективе, вероятно, целесообразно проведение клинических исследований прогностического значения опухолевого поражения костного мозга с учетом количества его очагов и их сопряженности с вовлеченными лимфатическими узлами. Можно предположить, что результаты подобных исследований позволят обеспечить оптимальную стратификацию больных для выбора наиболее адекватной противоопухолевой лекарственной терапии классической ЛХ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: А.А. Даниленко, Н.А. Фалалеева.

Сбор и обработка данных: А.А. Даниленко.

Предоставление материалов исследования:

А.А. Даниленко.

Анализ и интерпретация данных: А.А. Даниленко, Н.А. Фалалеева.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7–33. doi: 10.3322/caac.21708.
2. Sasse S, Brockelmann PJ, Goergen H, et al. Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of

- the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. *J Clin Oncol*. 2017;35:1999–2007. doi: 10.1200/JCO.2016.70.9410.
3. Subramanian G, Basu D, Badhe B, Dutta TK. Role of bone marrow trephine biopsy in the diagnosis of marrow involvement in Hodgkin's disease. *Indian J Pathol Microbiol*. 2007;50(3):640–3.
 4. Weiler-Sagie M, Kagna O, Dann EJ, et al. Characterizing bone marrow involvement in Hodgkin's lymphoma by FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(6):1133–40. doi: 10.1007/s00259-014-2706-x
 5. Ghedini G. Per la patogenesi e per la diagnosi delle malattie del sangue e degli organi emopoietici, punture esplorativa del midollo osseo. *Clinica Medica Italiana*. 1908;47:724–36.
 6. Seyfarth C. Eine einfache Methode zur diagnostischen Entnahme von Knochenmark beim Lebenden. *Arch für Schiffs-und Tropen-Hygiene, Pathologie und Therapie exotischer Krankheiten*. 1922;26:337–41.
 7. Arinkin MI. Die Intravitale Untersuchungsmethodik des Knochenmarks. *Folia Haematologica*. 1929;38:233–40.
 8. Arjeff MJ. Zur Methodik der Diagnostischen Punktion des Brustbeines. *Folia Haematologica*. 1931;45:55.
 9. Воробьев А.И. И.А. Кассирский и его вклад в медицину. М.: Медицина, 1988. [Vorob'ev AI. I.A. Kassirskii i ego vklad v meditsinu. (I.A. Kassirskii and his contribution to medicine.) Moscow: Meditsina Publ.; 1988. (In Russ)]
 10. Rubinstein MA. The technic and diagnostic value of aspiration of bone marrow from the iliac crest. *Ann Intern Med*. 1950;32:1905–8.
 11. Bierman HR. Bone marrow aspiration of the posterior iliac crest, an additional safe site. *California Med*. 1952;77:138–9.
 12. Jamshidi K, Swaim WR. Bone marrow biopsy with unaltered architecture: a new biopsy device. *J Lab Clin Med*. 1971;77(2):335–42.
 13. Hernandez-Garcia MT, Hernandez-Nieto L, Perez-Gonzalez E, Brito-Barroso ML. Bone marrow trephine biopsy: anterior superior iliac spine versus posterior superior iliac spine. *Clin Lab Haematol*. 1993;15(1):15–9. doi: 10.1111/j.1365-2257.1993.tb00117.x.
 14. Tomasian A, Jennings JW. Bone marrow aspiration and biopsy: techniques and practice implications. *Skeletal Radiol*. 2022;51(1):81–8. doi: 10.1007/s00256-021-03882-w.
 15. Draganski E, Deason T, Craig FE. Bone Marrow Aspiration and Biopsy Performed by RNs: A Review of Clinical Practice. *Am J Nurs*. 2019;119(9):47–53. doi: 10.1097/01.NAJ.0000580260.18537.ca.
 16. Криволапов Ю.А. Биопсия костного мозга: научно-практическое издание. М.: Практическая медицина, 2014. 528 с. [Krivolapov YuA. Biopsiya kostnogo mozga: nauchno-prakticheskoe izdanie. (Bone marrow biopsy: research and practice edition.) Moscow: Prakticheskaya meditsina Publ.; 2014. 528 p. (In Russ)]
 17. Howell SJ, Grey M, Changet L, et al. The value of bone marrow examination in the staging of Hodgkin's lymphoma: a review of 955 cases seen in a regional cancer centre. *Br J Haematol*. 2002;119(2):408–11. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03842.x.
 18. Fend F, Kremer M. Diagnosis and classification of malignant lymphoma and related entities in the bone marrow trephine biopsy. *Pathobiology*. 2007;74(2):133–43. doi: 10.1159/000101712.
 19. Brunning RD, Bloomfield CD, McKenna RW, Peterson LA. Bilateral trephine bone marrow biopsies in lymphoma and other neoplastic diseases. *Ann Intern Med*. 1975;82(3):365–6. doi: 10.7326/0003-4819-82-3-365.
 20. Levis A, Pietrasanta D, Godio L, et al. A large-scale study of bone marrow involvement in patients with Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2004;5(1):50–5. doi: 10.3816/clm.2004.n.010.
 21. Wang J, Weiss LM, Chang KL, et al. Diagnostic utility of bilateral bone marrow examination: significance of morphologic and ancillary technique study in malignancy. *Cancer*. 2002;94(5):1522–31. doi: 10.1002/cncr.10364.
 22. Menon NC, Buchanan JG. Bilateral trephine bone marrow biopsies in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Pathology*. 1979;11(1):53–7. doi: 10.3109/00313027909063538.
 23. Almeida J, Garcia-Marcos MA, Vallejo C, et al. Results of a series of 104 consecutive bilateral bone marrow biopsy specimens in lymphoproliferative disorders. *Sangre (Barc)*. 1995;40(5):365–8.
 24. Luoni M, Fava S, Declich PJ. Bone marrow biopsy for staging Hodgkin's lymphoma: the value of bilateral or unilateral trephine biopsy. *J Clin Oncol*. 1996;14(2):682–3. doi: 10.1200/JCO.1996.14.2.682.
 25. Kluin-Nelemans HC, Noordijk EM. Staging of patients with Hodgkin's disease: what should be done? *Leukemia*. 1990;4(2):132–5.
 26. Bartl R, Frisch B, Burkhardt R, et al. Assessment of bone marrow histology in the malignant lymphomas (non-Hodgkin's): correlation with clinical factors for diagnosis, prognosis, classification and staging. *Br J Haematol*. 1982;51(4):511–30. doi: 10.1111/j.1365-2141.1982.tb02815.x.
 27. Straus DJ, Gaynor JJ, Myers J, et al. Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease treated with alternating potentially noncross-resistant chemotherapy and intermediate-dose radiation therapy. *J Clin Oncol*. 1990;8(7):1173–86. doi: 10.1200/JCO.1990.8.7.1173.
 28. Даниленко А.А. Поражение костного мозга у больных лимфогранулематозом (диагностика, клинические формы, патогенез): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. [Danilenko AA. Porazhenie kostnogo mozga u bolnykh limfогranulematozom (diagnostika, klinicheskie formy, patogenez). (Bone marrow lesions in Hodgkin lymphoma patients (diagnosis, clinical presentations, pathogenesis). [dissertation] Moscow; 2004. (In Russ)]
 29. Kaplan HS. Contiguity and progression in Hodgkin's disease. *Cancer Res*. 1971;31(11):1811–3.
 30. Macintyre EA, Vaughan Hudson B, Linch DC, et al. The value of staging bone marrow trephine biopsy in Hodgkin's disease. *Eur J Haematol*. 1987;39(1):66–70. doi: 10.1111/j.1600-0609.1987.tb00166.x.
 31. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res*. 1971;31(11):1860–1.
 32. Hines-Thomas MR, Howard SC, Hudson MM, et al. Utility of bone marrow biopsy at diagnosis in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2010;95(10):1691–6. doi: 10.3324/haematol.2010.025072.
 33. Ellis ME, Diehl LF, Granger E, Elson E. Trephine needle bone marrow biopsy in the initial staging of Hodgkin disease: sensitivity and specificity of the Ann Arbor staging procedure criteria. *Am J Hematol*. 1989;30(3):115–20. doi: 10.1002/ajh.2830300302.25.
 34. Doll DC, Ringenbergs QS, Anderson SP, et al. Bone marrow biopsy in the initial staging of Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol*. 1989;17(1):1–5. doi: 10.1002/mpo.2950170102.
 35. Munker R, Hasenclever D, Brosteanu O, et al. Bone marrow involvement in Hodgkin's disease: an analysis of 135 consecutive cases. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 1995;13(2):403–9. doi: 10.1200/JCO.1995.13.2.403.
 36. Howard MR, Taylor PR, Lucraft HH, et al. Bone marrow examination in newly diagnosed Hodgkin's disease: current practice in the United Kingdom. *Br J Cancer*. 1995;71(1):210–2. doi: 10.1038/bjc.1995.43.
 37. MacCormick R, Covert A, Gross M. Primary bony involvement in Hodgkin's disease. *CMAJ*. 1989;140(9):1059–60.
 38. Borg MF, Chowdhury AD, Bhoopal S, Benjamin CS. Bone involvement in Hodgkin's disease. *Australas Radiol*. 1993;37(1):63–6. doi: 10.1111/j.1440-1673.1993.tb00011.x.
 39. Ostrowski ML, Inwards CY, Strickler JG. Osseous Hodgkin disease. *Cancer*. 1999;85(5):1166–78. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990301)85:5<1166::aid-cn-cr22>3.0.co;2-v.
 40. Langley CR, Garrett SJ, Urand J, et al. Primary multifocal osseous Hodgkin's lymphoma. *World J Surg Oncol*. 2008;6:34. doi: 10.1186/1477-7819-6-34.
 41. Anderson KC, Kaplan WD, Leonard RC, et al. Role of 99mTc methylene diphosphonate bone imaging in the management of lymphoma. *Cancer Treat Rep*. 1985;69(12):1347–51.
 42. Ferrant A, Rodhain J, Michaux JL, et al. Detection of skeletal involvement in Hodgkin's disease: A comparison of radiography, bone scanning, and bone marrow biopsy in 38 patients. *Cancer*. 1975;35(5):1346–53. doi: 10.1002/1097-0142(197505)35:5<1346::aid-cn-cr2820350516>3.0.co;2-i.
 43. Daffner RH, Lupetin AR, Dash N, et al. MRI in the detection of malignant infiltration of bone marrow. *Am J Roentgenol*. 1986;146(2):353–8. doi: 10.2214/ajr.146.2.353.
 44. Vogler JB, Murphy WA. Bone marrow imaging. *Radiology*. 1988;168(3):679–93. doi: 10.1148/radiology.168.3.3043546.
 45. Guckel F, Semmler W, Dohner H, et al. NMR tomographic imaging of bone marrow infiltrates in malignant lymphoma. *Rofo*. 1989;150(1):26–31. doi: 10.1055/s-2008-1046968.
 46. Chiarilli MG, Delli Pizzi A, Mastrodicasa D, et al. Bone marrow magnetic resonance imaging: physiologic and pathologic findings that radiologist should know. *Radiol Med*. 2021;126(2):264–76. doi: 10.1007/s11547-020-01239-2.
 47. Hoane BR, Shields AF, Porter BA, Shulman HM. Detection of lymphomatous bone marrow involvement with magnetic resonance imaging. *Blood*. 1991;78(3):728–38.
 48. Dohner H, Guckel F, Knauf W, et al. Magnetic resonance imaging of bone marrow in lymphoproliferative disorders: correlation with bone marrow biopsy. *Br J Haematol*. 1989;73(1):12–7. doi: 10.1111/j.1365-2141.1989.tb00211.x.
 49. Linden A, Zankovich R, Theissen P, et al. Malignant lymphoma: bone marrow imaging versus biopsy. *Radiology*. 1989;173(2):335–9. doi: 10.1148/radiology.173.2.2678249.
 50. Shields AF, Porter BA, Churchley S, et al. The detection of bone marrow involvement by lymphoma using magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 1987;5(2):225–30. doi: 10.1200/JCO.1987.5.2.225.
 51. Tardivon AA, Munck JN, Shapeero LG. Can clinical data help to screen patients with lymphoma for MR imaging of bone marrow? *Ann Oncol*. 1995;6(8):795–800. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a059318.
 52. Skillings JR, Bramwell V, Nicholson RL, et al. A prospective study of magnetic resonance imaging in lymphoma staging. *Cancer*. 1991;67(7):1838–43. doi: 10.1002/1097-0142(19910401)67:7<1838::aid-cn-cr2820670704>3.0.co;2-o.
 53. Vinnicombe SJ, Reznick RH. Computerised tomography in the staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(Suppl 1):S42–S55. doi: 10.1007/s00259-003-1159-4.
 54. Kniseley RM, Andrews GA, Edwards CL, Hayes RL. Bone-marrow and skeletal scanning. *Radiol Clin North Am*. 1969;7(2):265–80.
 55. Lilien DL, Berger HG, Anderson DP, Bennett LR. 111 In-chloride: a new agent for bone marrow imaging. *J Nucl Med*. 1973;14(3):184–6.
 56. Krause T, Eisenmann N, Reinhardt M, et al. Bone marrow scintigraphy using technetium-99m antigranulocyte antibody in malignant lymphomas. *Ann Oncol*. 1999;10(1):79–85. doi: 10.1023/a:1008356910239.
 57. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*. 1989;7(11):1630–6. doi: 10.1200/JCO.1989.7.11.1630.

58. Dahlbom M, Hoffman EJ, Hoh CK, et al. Whole-body positron emission tomography: Part I. Methods and performance characteristics. *J Nucl Med.* 1992;33(6):1191–9.
59. Hoh CK, Hawkins RA, Glaspy JA, et al. Cancer detection with whole-body PET using 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Comput Assist Tomogr.* 1993;17(4):582–9. doi: 10.1097/00004728-199307000-00012.
60. Basu S, Hess S, Nielsen Braad PE, et al. The Basic Principles of FDG-PET/CT Imaging. *PET Clin.* 2014;9(4):355–70. doi: 10.1016/j.cpet.2014.07.006.
61. Paul R. Comparison of fluorine-18-2-fluorodeoxyglucose and gallium-67 citrate imaging for detection of lymphoma. *J Nucl Med.* 1987;28(3):288–92.
62. Newman JS, Francis IR, Kaminski MR, Wahl RL. Imaging of lymphoma with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: correlation with CT. *Radiology.* 1994;190(1):111–6. doi: 10.1148/radiology.190.1.8259386.
63. Hoh CK, Glaspy J, Rosen P, et al. Whole-body FDG-PET imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma. *J Nucl Med.* 1997;38(3):343–8.
64. Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, et al. 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. *Cancer.* 2001;91(5):889–99.
65. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging – do we need contrast-enhanced CT? *Radiology.* 2004;232(3):823–9. doi: 10.1148/radiol.2323030985.
66. Hoh CK, Hawkins RA, Dahlbom M, et al. Whole body skeletal imaging with [18F]fluoride ion and PET. *J Comput Assist Tomogr.* 1993;17(1):34–41. doi: 10.1097/00004728-199301000-00005.
67. Bangerter M, Moog F, Buchmann I, et al. Whole-body 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1998;9(10):1117–22. doi: 10.1023/a:1008486928190.
68. Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(8):1257–60. doi: 10.1080/10428190903040048.
69. 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 Clin Oncol.* 2014;32(27):3048–58. doi: 10.1200/JCO.2013.53.5229.
70. Moulin-Romsee G, Hindie E, Cuenca X, et al. (18)F-FDG PET/CT bone/bone marrow findings in Hodgkin's lymphoma may circumvent the use of bone marrow trephine biopsy at diagnosis staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(6):1095–105. doi: 10.1007/s00259-009-1377-5.
71. Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, 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? *Ann Oncol.* 2014;25(5):921–7. doi: 10.1093/annonc/mdt533.
72. 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 Clin Oncol.* 2014;32(27):3059–68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
73. Puccini B, Nassi L, Minoia C, et al. Role of bone marrow biopsy in staging of patients with classical Hodgkin's lymphoma undergoing positron emission tomography/computed tomography. *Ann Hematol.* 2017;96(7):1147–53. doi: 10.1007/s00277-017-2996-8.
74. Voltin CA, Goergen H, Baues C, et al. Value of bone marrow biopsy in Hodgkin lymphoma patients staged by FDG PET: results from the German Hodgkin Study Group trials HD16, HD17, and HD18. *Ann Oncol.* 2018;29(9):1926–31. doi: 10.1093/annonc/mdy250.
75. Gallamini A. Hodgkin lymphoma staging 50 years later: no more knives or needles! *Ann Oncol.* 2018;29(9):1892–3. doi: 10.1093/annonc/mdy262.
76. Gaudio F, Pedote P, Niccoli Asabella A, et al. Bone Involvement in Hodgkin's Lymphoma: Clinical Features and Outcome. *Acta Haematol.* 2018;140(3):178–82. doi: 10.1159/000490489.
77. Kwee TC, de Klerk JMH, Nix M, et al. Benign Bone Conditions That May Be FDG-avid and Mimic Malignancy. *Semin Nucl Med.* 2017;47(4):322–51. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2017.02.004.

