

非霍奇金淋巴瘤骨髓侵犯的临床及血液学分析

向明月,刘建国

Clinical and Hematology Analysis of Bone Marrow Involvement in NHL

XIAN G Ming-yue ,LIU Jiar-guo

Department of Clinical Laboratory, Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430079, China

Abstract :Objective To discuss the clinical features of NHL marrow invasion and its' relationship with hematology. **Methods** Analysis the clinical datum of 95 cases of NHL marrow invasion, make routine bone marrow aspiration and hematology test. **Results** In those patients with marrow invasion, 4 cases in I phase(4.2%), 12 cases in II phase(12.6%), 36 cases in phase(37.9%) and 43 cases in phase(47.4%); small lymphocytic, diffuse cleaved cell, lymphoblastic lymphoma are main pathologic types; patients with mediastinal lymphadenectasis, splenomegaly and spleen violations are prone to catch bone marrow involvement; 56 cases of anemia in patients with bone marrow involvement (58.9%), 42 patients with thrombocytopenia (44.2%), 27 cases with leukopenia (28.4%), 49 cases of patients leukocyte increased (51.6%), so, anemia is common; three were 30 cases with three items abnormal (31.6%) and 65 cases with one item abnormal at least (68.4%), the incidence of abnormal peripheral blood in leukocythemia patients were higher than that in patients with bone marrow infiltration, Particularly the patients with increased leukocyte or three items abnormalities were more common in leukemia; Abnormal cells in peripheral blood were observed in 66 cases (69.5%); chemotherapy efficiency reached 65.2% in the patients with bone marrow involvement, the median survival time was 11.5 months. **Conclusion** Marrow invasion in NHL patients is related to clinical stage, pathological types and sites of involvement, bone marrow check should be done to the newly diagnosed NHL patients conventionally as well as the peripheral blood.

Key words :NHL; Marrow invasion; Hematology

摘要:目的 探讨 NHL 骨髓侵犯的临床特点以及与血液学之间的关系。方法 分析 95 例 NHL 骨髓侵犯患者的临床资料,进行常规骨髓穿刺和血液学检查。结果 发生骨髓侵犯病例中 I 期 4 例(4.2%), II 期 12 例(12.6%), 期 36 例(37.9%), 期 43 例(47.4%);病理类型以小淋巴细胞性、弥漫型裂细胞性(改为:弥漫性大 B 细胞型淋巴瘤)和淋巴母细胞性淋巴瘤多见;纵隔淋巴结肿大、脾脏肿大和脾受侵患者易发生骨髓侵犯;骨髓侵犯患者外周血中贫血 56 例(58.9%),血小板减少 42 例(44.2%),白细胞减少 27 例(28.4%),白细胞增高 49 例(51.6%),以贫血多见;三项均异常 30 例(31.6%),至少一项不正常 65 例(68.4%),淋巴瘤细胞白血病患者外周血象异常发生率高于骨髓浸润患者,尤其是白细胞增高或三项均异常者更常见于白血病;66 例(69.5%)外周血分类中发现异常细胞;骨髓侵犯化疗有效率 65.2%,中位生存期 11.5 个月。结论 NHL 患者发生骨髓侵犯与临床分期、病理类型和受累部位相关,外周血象多有异常,应常规对初诊 NHL 患者进行骨髓检查,并要经常检测外周血象。

关键词: NHL;骨髓侵犯;血液学

中图分类号:R730.5 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2007)08-0610-04

0 引言

恶性淋巴瘤(Malignant lymphoma, ML)是一种原发于淋巴结或结外淋巴组织的恶性肿瘤,分为霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's disease, HD)和非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin's disease, NHL)两类,临床上以 NHL

多见,且 NHL 在晚期易侵犯骨髓。我院自 1996 年~2006 年共收治的 549 例 NHL 患者,发生骨髓侵犯 95 例,现对其临床资料进行分析,以探讨 NHL 骨髓侵犯的临床特点以及与血液学之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

95 例 NHL 骨髓侵犯患者,男性 75 例,女性 20 例,男女比例为 3.75 : 1;发病年龄 4~68 岁,平均年

收稿日期:2007-03-16;修回日期:2007-05-31

作者单位:430079 武汉,湖北省肿瘤医院检验科

作者简介:向明月(1964-),女,本科,主管技师,主要从事血液病检验研究

龄36.4岁;全部病例均经病理、免疫组化及骨髓穿刺确诊。骨髓穿刺前临床分期: 期4例, 期12例, 期36例, 期43例;95例患者的原发部位分别为:结内淋巴瘤63例(66.3%),结外淋巴瘤32例(33.7%),其中胃4例,肠3例,鼻腔5例,口腔2例,生殖器5例,眼2例,软骨组织1例,乳腺5例,肺2例,皮肤病变3例。

1.2 方法

1.2.1 骨髓检验方法 所有病例均在治疗前行骨髓穿刺,脐前(后)上棘取材,抽吸骨髓液约0.2 ml涂片,瑞氏染色,细胞学分类检查。

1.2.2 外周血检查方法 用EDTA-K₂19抗凝全血在ABX-120全自动血球分析仪上检测白细胞总数并于油镜下分类100个有核细胞。贫血:男性:HB < 120 g/L,女性:HB < 110 g/L;血小板减少:PLT < 100 G/L;白细胞减少:WBC < 4.0 G/L;白细胞增高:WBC > 10.0 G/L。

1.2.3 NHL 骨髓侵犯诊断标准^[1] (1)淋巴结组织活检为淋巴瘤;(2)骨髓涂片见淋巴瘤细胞或原幼淋巴细胞,若淋巴瘤细胞或原幼淋巴细胞在5%~20%之间,或骨髓中典型的恶性细胞:如瘤细胞胞体大、畸形和幼稚,又如胞核大、核膜如瘤状鼓起、折叠、切迹,核仁大而蓝,胞质嗜碱性等占2%~5%为淋巴瘤细胞浸润骨髓(BIM);若骨髓中原、幼淋巴细胞 > 20%,则为淋巴瘤细胞白血病(LMCL)。

1.2.4 骨髓侵犯完全缓解与部分缓解的诊断标准^[2] 治疗后肿瘤全部消失及骨髓中瘤细胞数完全消失(影像学、骨髓检查)并持续1个月以上为骨髓侵犯完全缓解(CR);肿瘤缩小 > 50%及骨髓中瘤细胞数 < 5%为部分缓解(PR)。

1.2.5 统计学方法 ² 检验及 t 检验。

2 结果

2.1 骨髓侵犯发生率

NHL 549例,发生骨髓侵犯95例,发生率17.3%,其中淋巴瘤细胞骨髓浸润27例(28.4%),淋巴瘤细胞白血病68例(71.6%)。在淋巴瘤细胞白血病中1例为急性粒细胞白血病(AML - M₁)。

2.2 骨髓侵犯与免疫分型及临床分期的关系

549例 NHL 患者 T 细胞来源 154 例(28.1%),B 细胞来源 395 例(71.9%),其中骨髓侵犯组 T 细胞来源 15 例(15.8%),B 细胞来源 80 例(84.2%);549 例 NHL 患者临床分期: 期 103 例(18.8%), 期 109 例(19.9%), 期 172 例(31.3%), 期 165 例(30.1%),骨髓侵犯组临床分期(未行骨髓检查前) 期 4 例(4.2%), 期 12 例(12.6%), 期 36 例(37.9%), 期 43 例(47.4%)。、期者更容易发生骨髓侵犯(P < 0.01)。因发生骨髓侵犯而改变分期共 52 例(54.7%)。

2.3 骨髓侵犯与病理组织学类型关系

低度恶性 21 例(22.1%):滤泡性 7 例(33.3%),小淋巴细胞性 14 例(66.7%);中度恶性 45 例(47.4%):弥漫型裂细胞性 26 例(57.8%),其中弥漫型小裂细胞性 16 例,弥漫型大裂细胞性 10 例,弥漫型裂-无裂细胞性 10 例(22.2%),滤泡型无裂细胞性 9 例(20%);高度恶性 29 例(30.5%):弥漫型无裂细胞性 7 例(24.1%),免疫母细胞性 4 例(13.8%),淋巴瘤母细胞性 18 例(62.1%)。提示病理类型以小淋巴细胞,弥漫型裂细胞和淋巴瘤母细胞多见。

2.4 骨髓侵犯与受累部位的关系

95 例患者中有纵隔淋巴结肿大 40 例(42.1%),脾受侵 13 例(13.7%),脾大 41 例(43.2%),说明有纵隔肿大及脾脏受累者易发生骨髓侵犯。

2.5 骨髓侵犯与外周血象的关系

另外,外周血分类中出现原、幼稚淋巴细胞或淋巴瘤细胞有 66 例(69.5%),其中淋巴瘤细胞浸润骨髓 6 例(9.1%),淋巴瘤细胞白血病 60 例(90.9%),原、幼稚淋巴细胞或淋巴瘤细胞数为 1.5%~91%,平均 29.5%,见表 1。

从表中可以看出,发生骨髓侵犯的患者外周血象多有异常,尤以淋巴瘤细胞白血病更常见。

2.6 骨髓侵犯治疗与预后的关系

95 例骨髓侵犯患者经 CHOP、EACOP 化疗方案治疗后,CR14 例,PR48 例,有效率 65.2%,存活期 1~168 个月,中位生存期 11.5 个月,其中高度恶性生存期 1~15 个月,中位生存期 6 个月;中度恶性

表 1 骨髓侵犯与外周血象的关系

组别	例数	贫血(%)	血小板减少(%)	白细胞			HB/ PLT/ WBC 三项均不正常(%)	HB/ PLT/ WBC 至少一项不正常(%)
				减少(%)	正常(%)	增高(%)		
骨髓侵犯	95	56(58.9)	42(44.2)	27(28.4)	35(36.8)	49(51.6)	30(31.6)	65(68.4)
BIM	27	9(16.1)	7(16.6)	10(37.0)	19(54.3)	3(6.1)	3(10.0)	17(26.1)
LMCL	68	47(83.9)	35(83.4)	17(63.0)	16(45.7)	46(93.9)	27(90.0)	48(73.9)

生存期 1~41 个月,中位生存期 13 个月;低度恶性生存期 2~168 个月,中位生存期 19 个月;低度和中度恶性组生存时间长,明显高于高度恶性组 ($P < 0.05$)。存活最长 1 例是位 61 岁患者, A 期,从病理确诊到出现慢性淋巴细胞白血病的时间为 5 个月,最后存活 168 个月,后因胃穿孔,导致大出血死亡。

3 讨论

恶性淋巴瘤是原发于淋巴组织的恶性异性实体肿瘤,淋巴组织分布于全身器官,淋巴瘤可发生于机体的任何部位^[1],原发病变可见于淋巴结,也可见于淋巴结以外的组织器官^[3],本组结外病例占同期 NHL42.1%,基本与文献相符^[4]。

骨髓侵犯是恶性淋巴瘤常见的临床表现,本组淋巴瘤骨髓侵犯率 17.3%,与国内外报道 NHL15%~63%结果相似^[5]。关于 NHL 骨髓侵犯的诊断标准,目前尚未统一。上世纪 80 年代初,宋氏等^[6]提出骨髓与外周血同时有异常肿瘤细胞为白血病,只有骨髓异常为骨髓侵犯,未提百分率多少。勇氏^[7]认为骨髓中淋巴瘤细胞 5%者为骨髓浸润期,

20%者为淋巴瘤细胞白血病期。近年来随着对恶性淋巴瘤的不断深入研究,人们对淋巴瘤骨髓侵犯的诊断有了新的认识。有作者^[8]建议诊断时应结合骨髓活检(BMB),认为骨髓穿刺中原始或幼稚淋巴细胞 $< 25\%$,尚不诊断骨髓侵犯,但如果相应地 BMB 若呈间质型或结节型浸润时,应诊断为“某种淋巴瘤侵犯骨髓”;如果骨髓穿刺原始或幼稚淋巴细胞 $\geq 25\%$,应诊断“某种淋巴细胞白血病”;相应地 BMB 若呈弥漫型单一性原始或幼稚淋巴细胞浸润,也应诊断“某种淋巴细胞白血病”。卢兴国等^[1]专门针对骨髓穿刺(BMA)方面提出的诊断标准:骨髓中淋巴瘤细胞或原幼淋巴细胞 $> 5\%$,但 $< 20\%$,或骨髓中典型的恶性细胞占 $2\% \sim 5\%$,为淋巴瘤浸润骨髓;骨髓中原幼淋巴细胞 $> 20\%$,为淋巴瘤细胞白血病。实践证明,这些新的标准从各个不同侧面使旧的诊断标准得到进一步完善。从骨髓穿刺这方面结合本组病例观察,NHL 患者在做骨髓常规检查时,当骨髓涂片中发现典型的恶性细胞在 $2\% \sim 5\%$ 时,如果连续观测,最后都发生了骨髓侵犯。所以我们认为卢兴国等提出的诊断标准是客观、全面和合理的,为 NHL 骨髓侵犯患者早期诊断提供了准确的临床依据。

淋巴瘤临床分期是依据肿瘤对淋巴结区和(或)结外器官侵犯范围和程度不同,按 Ann Arbor 1971 年淋巴瘤国际分期进行临床分期,将淋巴瘤划分为

、 、 、 期,代表淋巴瘤病程的早、中、晚期,一般报道骨髓侵犯大多见于 、 期, 、 期病例骨髓侵犯极少见。资料显示 95 例骨髓侵犯患者 期 4 例(3.9%), 期 12 例(11%), 期 36 例(20.1%), 期 43 例(26.1%),以 期和 多见,但早期病例发生骨髓侵犯也占一定比率,尤其是 期达 11%,值得临床注意;另因骨髓穿刺而改变分期共 52 例(54.7%)。上述数据提示骨髓检查的重要性,因此对临床上初诊恶性淋巴瘤患者应强调常规进行骨髓穿刺或活检,包括 、 期患者,以便对患者进行及时精确的分期,这对确定治疗方案,提高生存率有很大价值。

一般来说,B 细胞来源淋巴瘤发生骨髓侵犯较 T 细胞来源淋巴瘤多见,本组资料显示 95 例骨髓侵犯患者 T 细胞来源淋巴瘤占 15.8%,B 细胞来源占 84.2%,以 B 细胞淋巴瘤常见。从恶性程度看,低度恶性 21 例(22.1%),中度恶性 45 例(47.4%),高度恶性 29 例(30.5%),其中以小淋巴细胞、弥漫型裂细胞和淋巴母细胞多见。本组骨髓侵犯患者以纵隔淋巴结肿大及脾大、脾受侵多见,其中纵隔淋巴结肿大占 42.1%,Crist 等^[9]认为:纵隔病变多为 T 细胞性,且靠近红髓,易发生白血病。张秀梅等^[10]报道:淋巴母细胞型免疫分型 T-LMCL 占 87.5%。还有作者提出:纵隔淋巴结肿大易发生骨髓侵犯可能与纵隔淋巴结靠近骨髓或血管,以致瘤细胞易侵入骨髓或血流有关^[11]。关于脾脏肿大及脾脏受侵为何易出现骨髓侵犯原因不明,有文献报道淋巴瘤侵犯骨髓呈轻、中、重度浸润的患者伴脾脏肿大分别为 20.0%、93.8%、56.4%,本组资料显示 NHL 骨髓侵犯患者脾脏肿大占 43.2%,另有 13.7%的患者脾脏出现受侵。因此对于纵隔淋巴结肿大及脾大和脾受侵的淋巴瘤患者应密切观察有无骨髓侵犯。

淋巴瘤骨髓侵犯患者化疗有效率 65.2%,中位生存期 11 个月;其中低度恶性中位生存期 19 个月,中度恶性生存期 13 个月。高度恶性中位生存期 6 个月。提示有骨髓侵犯的淋巴瘤患者,随着恶性程度增高,生存期逐渐缩短。相对而言低度恶性淋巴瘤生存期较长,在 95 例 NHL 骨髓侵犯患者中,存活较长的 3 例均为小淋巴细胞淋巴瘤,分别存活 55 月、88 月和 168 月,提示小淋巴细胞淋巴瘤骨髓侵犯与预后关系可能不太密切,这可能与小淋巴细胞淋巴瘤较成熟,与其他类型淋巴瘤骨髓侵犯发生白血病变性质尚有不同,因而病情进展慢有关。本文因病例数不够多,上述观点可能有一定局限性,有待今后积累更多病例,进行更深入的探讨。

在 95 例 NHL 骨髓侵犯患者中,我们观察到外



周血象异常不在少数,血细胞计数(血红蛋白、血小板和白细胞)至少有一项异常者 65 例(68.4%),三项均不在正常范围有 30 例(31.6%);这些异常中以贫血最为常见,共 56 例(58.9%),与侯梅等^[12]报道相似,其中 BIM 9 例(16.1%)例,LMCL 47 例(83.9%);血小板减少 42 例(44.2%),其中 BIM 7 例(16.6%),LMCL 35 例(83.4%);PLT < 80 G/L 26 例(27.4%),其中 25 例为淋巴瘤白血病患者;白细胞减少 27 例(28.4%),其中 BIM 10 例(37%),LMCL 17 例(63.0%);白细胞增高 49 例(51.6%)其中 BIM 3 例(6.1%),LMCL 46 例(93.9%)。资料显示淋巴瘤细胞白血病患者外周血象异常发生率要高于骨髓浸润患者,从一个侧面反映了疾病的严重程度。值得注意的是,在白细胞增高和外周血三项均不在正常范围的骨髓侵犯患者中,淋巴瘤细胞白血病分别占 93.9% 和 90%,所以当外周血 WBC > 10.0 G/L 和 HB、PLT、WBC 三项均不在正常范围内时,要高度警惕 NHL 合并白血病的可能。另一方面,有一个不容忽视的现象是有 35 例(36.8%)骨髓侵犯患者外周血白细胞在正常范围内,这也是 NHL 骨髓侵犯与一般白血病所表现的不同处之一。在外周血分类中出现原、幼稚淋巴细胞或淋巴瘤细胞有 66 例(69.5%),其中 60 例(90.9%)为白血病,说明淋巴瘤细胞白血病患者更易在外周血找到异常细胞。因此,在淋巴瘤的全过程中,对患者不但要经常检测外周血象,更要定期监测患者的骨髓象。NHL 骨髓侵犯一般都局限在淋巴系统^[6],但本组资料发现 1 例 NHL 合并急性粒细胞白血病(AML-M₁),该患者经 6 周期化疗,其原始粒细胞形态与原始淋巴细胞形态很容易混淆,经化学染色,POX(原始细胞阳性率 59%),PAS(-),CE(-),ANAE

(-),最后确诊。所以我们认为对于淋巴瘤细胞白血患者的骨髓涂片应强调进行化学染色和(或)免疫组化检查,避免误诊,使此类患者及时得到准确的治疗。

参考文献:

- [1] 卢兴国主编.造血和淋巴组织肿瘤现代诊断学[M].北京:科学出版社,2005.482.
- [2] 马静秋,梁辉,董戴玉,等.淋巴瘤骨髓侵犯临床特点分析[J].临床血液学杂志,2005,18(4):226-228.
- [3] 张琴,蒋中平.68 例非霍奇金恶性淋巴瘤的临床特征[J].中国癌症杂志,1999,9(3):226-227.
- [4] Korl AD, Gessie SL, Snijder S, et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma(NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry [J]. Ann Oncol, 2003, 14(1): 131-134.
- [5] 郝荣,李晓,陈素芬.非何杰金淋巴瘤骨髓侵犯的观察[J].四川医学,2003,24(12):1304-1305.
- [6] 宋少章,王奇璐,王银平.晚期非何杰金淋巴瘤发生白血病与骨髓侵犯的临床及血液学观察[J].中华内科杂志,1982,21(9):520-522.
- [7] 勇威本,魏淑敏,庞玉宾.100 例恶性淋巴瘤骨髓侵犯的观察[J].北京医学,1981,3(6):327-329.
- [8] 陈辉树.淋巴瘤侵犯骨髓的诊断与鉴别诊断[J].白血病·淋巴瘤,2004,13(5):308-310.
- [9] Crist W M, Kelly DR, Ragab AH, et al. Predictive ability of Lukes-collins classification for immunologic phenotypes of childhood Non-Hodgkin lymphoma: an institutional series and literature review. Cancer 1981, 48(9):2070-2075.
- [10] 张秀梅,卢振霞,姜玉珍,等.非霍奇金淋巴瘤细胞白血病的免疫分型与临床[J].中华血液学杂志,1994,15(11):569-570.
- [11] 汪振源.淋巴瘤白血病 20 例临床分析[J].中华内科杂志,1980,19(2):125-126.
- [12] 侯梅,郝荣.非何杰金淋巴瘤血象、骨髓象改变及其临床意义[J].肿瘤防治,1994,3:15-17.

[编辑校对:刘红武]

· 简讯 ·

欢迎订阅《肿瘤基础与临床》

经国家新闻出版总署批准,原《河南肿瘤学杂志》于 2006 年第 1 期起更名为《肿瘤基础与临床》,刊号:ISSN 1673-5412, CN 41-1383/R,为肿瘤专业学术性双月刊。主要介绍肿瘤学基础理论研究的新成果、新进展、新方法;肿瘤临床科研成果、工作经验;有关肿瘤防治的调查统计;抗癌新药研究成果;中西医结合防治肿瘤的研究成果、经验交流;肿瘤研究最新进展的综述、讲座等。本刊国内外公开发行,已被多家专业数据库收录。

《肿瘤基础与临床》为双月刊,大 16 开,96 页,每逢双月 20 日出版,每期定价 8 元,全年 48 元。邮发代号:36-133,欢迎在全国各地邮局订阅,亦可汇款至河南省郑州市大学路 40 号医学院内《肿瘤基础与临床》编辑部补订或零购,邮编:450052,电话:0371-66658178, E-mail: hnzl@zzu.edu.cn

欢迎订阅! 欢迎投稿!