

淋巴瘤累及骨髓病理学相关研究进展

张倩, 李新霞*

新疆医科大学附属肿瘤医院病理科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年1月16日; 录用日期: 2023年2月13日; 发布日期: 2023年2月20日

摘要

淋巴瘤累及骨髓不仅涉及淋巴瘤的分期, 还影响临床的治疗及患者预后, 因此病理学明确诊断尤为重要。目前淋巴瘤骨髓累及检测方法多样, 例如骨髓涂片、骨髓穿刺活检、¹⁸F-氟-2-脱氧-D-葡萄糖正电子发射断层扫描(FDG-PET)、流式细胞术等。本文主要阐述不同检测方法的优缺点、淋巴瘤骨髓累及的发生率、浸润模式、形态学及免疫表型特征, 分析影响淋巴瘤骨髓累及患者预后的相关因素。

关键词

淋巴瘤, 骨髓, 浸润模式, 形态学, 预后

Pathological Progress in Bone Marrow Involvement by Lymphoma

Qian Zhang, Xinxia Li*

Department of Pathology, Affiliated Cancer Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 16th, 2023; accepted: Feb. 13th, 2023; published: Feb. 20th, 2023

Abstract

Lymphoma involvement of the bone marrow not only involves the stage of lymphoma, but also affects the clinical treatment and the prognosis of patients, so the pathological diagnosis is particularly important. There are various detection methods for bone marrow involvement of lymphoma, such as bone marrow smear, bone marrow biopsy, ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET), flow cytometry, etc. This paper mainly expounds the advantages and disadvantages of different detection methods, the incidence of bone marrow involvement in lymphoma, infiltration patterns, morphology and immunophenotypical characteristics, and analyzes

*通讯作者。

the related factors affecting the prognosis.

Keywords

Lymphoma, Bone Marrow, Infiltration Pattern, Morphology, Prognosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

淋巴瘤在我国占有所有恶性肿瘤的3%~4%，发病率在所有恶性肿瘤中占第7位[1]。淋巴瘤主要分为霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)两大类。根据GLOBOCAN2020数据显示，2020年我国新发霍奇金淋巴瘤及非霍奇金淋巴瘤的病例占全球新发病例的8%、17%，而死亡病例分别约占全球的12%、21% [2]。霍奇金淋巴瘤是一种罕见类型，在西方国家，发病率较高，占15%~20%，其发病年龄在欧美发达国家呈较典型的双峰分布，分别为20~30岁和50~70岁。在亚洲，比如日本和我国，发病率不足10%，发病年龄早，中位发病年龄为30岁，发病病因不详，部分与EBV感染有关[3] [4] [5]。90%的HL以淋巴结肿大为首诊，以颈部淋巴结及纵隔淋巴结最为常见。在我国，非霍奇金淋巴瘤占85%~90%，具有很高的侵袭性，分B细胞、T和NK细胞淋巴瘤，B细胞淋巴瘤较T和NK细胞淋巴瘤更常见[6] [7]。根据淋巴瘤发病部位不同，可分为原发结外与原发于淋巴结两类。原发部位以淋巴结多见，原发性结外淋巴瘤常见发生于皮肤、胃肠、呼吸、脾、中枢神经系统等，体征表现多为原发器官肿大或局部肿块形成[8]。

关于淋巴瘤的临床分期依据疾病侵犯部位以及有无B症状，目前采用的是Ann Arbor分期系统。当病变弥漫性或播散性侵犯骨髓时，则临床分期为IV期。淋巴瘤是否累及骨髓不仅涉及淋巴瘤的分期，还影响临床的治疗及预后，这对淋巴瘤的诊断和分期有重要价值[7]。本文将主要阐述淋巴瘤骨髓累及不同检测方法的优缺点、淋巴瘤骨髓累及的发生率、浸润模式、形态学及免疫表型特征，分析影响淋巴瘤骨髓累及患者预后的相关因素。

2. 淋巴瘤骨髓累及的检查方法

目前关于淋巴瘤累及骨髓检测方法多样，如骨髓涂片、骨髓活检、¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET)、流式细胞术等。组织病理学和分子病理学诊断是决定治疗原则和判断预后的重要依据，是淋巴瘤诊断的金标准[7]。文献报道骨髓穿刺涂片诊断惰性非霍奇金淋巴瘤和侵袭性非霍奇金淋巴瘤骨髓侵犯的敏感性分别为73.7%、42.4%，敏感度过低，诊断效能并不理想。按照勇士标准进行骨髓涂片形态学检查的检出率非常低，仅为7.8% [1] [9] [10]。目前关于FDG-PET应用于检测淋巴瘤骨髓累及的报道也较多，FDG-PET越来越多地用于淋巴瘤分期，并提供有关骨髓代谢活动的数据，优点在于其为一项非侵入性检查。但当肿瘤累及程度较低时，或在一些淋巴瘤亚型，例如滤泡性淋巴瘤中，检出率低于骨髓活检，敏感度较低。因此，大多数证据表明FDG-PET不能替代骨髓活检。骨髓穿刺活检仍然是未经治疗的淋巴瘤患者分期的一个重要步骤[11]。目前流式细胞术的运用也较广泛，在骨髓的组织学分析上，显示出附加价值[12] [13]。单一地检测方法存在其自身的弊端，诊断时往往需要结合多种检测方法，增加诊断的准确性。

3. 淋巴瘤骨髓累及浸润模式及发生率

3.1. 浸润模式

骨髓浸润模式分为弥漫型、小梁旁型、结节型、间质型和混合型。① 弥漫型是一部分或全部骨小梁间的骨髓成分被肿瘤细胞取代, 不形成结节性聚集。② 小梁旁型是骨小梁附近的淋巴瘤细胞的呈纤维状线性聚集, 部分可向外浸润生长。③ 结节型是由相对清晰的、圆形至椭圆形的淋巴瘤细胞聚集体组成, 其位置通常位于非小梁旁。④ 间质型是恶性细胞浸润正常造血细胞之间, 没有明显破坏骨髓的正常结构, 这种情况还包括窦内浸润。⑤ 混合型的特征是骨髓中见以上两种或多种模式存在, 每种模式占 10% 或更多淋巴瘤细胞[14] [15]。

3.2. 发生率

不同病理类型的淋巴瘤骨髓侵犯发生率差异较大。非霍奇金淋巴瘤侵犯骨髓较霍奇金淋巴瘤更为常见, 发生率为 16%~75%。不同淋巴瘤亚型中, 惰性淋巴瘤受累率高, 例如套细胞淋巴瘤 50%~60%, 滤泡细胞淋巴瘤为 26.2%。而高级别淋巴瘤的受累率为 15%~20% [12] [16] [17]。有研究表明, 最常见的累及骨髓的亚型是弥漫性大 B 细胞(31.2%), 其次是滤泡性淋巴瘤(18.9%) [18]。另有文献报道, 滤泡性淋巴瘤(30.4%)是累及骨髓的最常见类型, 其次是弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(16.0%) [14]。一项来自巴基斯坦的研究结果显示 NHL 患者骨髓浸润的频率为 31.5%。浸润类型主要为弥漫性(14.6%) [19]。结果的差异可能与纳入研究组中样本量不同、淋巴瘤亚型构成比、疾病发展的时间不同相关。T 细胞淋巴瘤相关研究较少, 与其发生率较低相关[19]。血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤主要以结节和/或间质形式侵犯骨髓, 背景伴有嗜酸性粒细胞增多[20] [21]。霍奇金淋巴瘤骨髓累及发生率较非霍奇金淋巴瘤低, 仅 4%~18%, 主要为经典霍奇金淋巴瘤。霍奇金淋巴瘤常出现骨髓继发改变, 对疾病的诊断带来一定困难[22] [23] [24] [25]。

4. 形态学及免疫表型特征

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤核圆、染色质粗块状, 免疫组化主要表达 CD20, 并有 CD19 与 CD5 共同表达; 套细胞淋巴瘤核不规则、有切迹, 表达 CD5、CD19、CD20, cyclinD1 等; 滤泡细胞淋巴瘤细胞呈裂细胞样, 主要表达 CD20, CD10, Bcl-2, Bcl-6 等; 弥漫大 B 细胞淋巴瘤细胞体积大, 通常有明显的大核仁, 免疫组化主要表达 CD19、CD20 和 CD10 等[26] [27] [28]; 伯基特淋巴瘤可见“满天”现象, 主要表达 CD19、CD10、CD20、ki-67 表达比例高。NK/T 细胞肿瘤表达 CD56、HLA-DR, 也表达 CD7 或 CD4 或 CD8。T 细胞非霍奇金淋巴瘤浸润骨髓主要为小梁间间质性散在或弥漫分布, 有时间质血管较丰富, 网状纤维较明显[27]。组织学表现可能与多种反应性 T 细胞增殖和其他恶性肿瘤重叠。此外, 外周 T 细胞淋巴瘤经常在骨髓中引起继发改变, 这可能掩盖肿瘤浸润[20] [21]。B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤主要表达 CD19、CD10、TdT、CD34、HLA-DR 和 CD20; T 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤主要表达 CD3、CD7、CD5、TdT、膜表面 CD3 和 HLA-DR。经典型霍奇金淋巴瘤浸润骨髓见 HRS 细胞, 核仁明显, CD30、MUM-1, Pax-5, CD15, OCT、BOB-1 及 CD20 阳性等[29] [30] [31] [32]。

5. 淋巴瘤骨髓累及患者的预后分析

关于淋巴瘤患者骨髓受累的预后影响, 存在一些相互矛盾的报道。有研究表明骨髓形态学受累与存活率降低有关[33]。研究报道 PCR 及流式细胞术检测弥漫大 B 细胞淋巴瘤骨髓累及与疾病进展有关, 患者预后差, 且是影响患者预后的独立因素[34] [35]。Canioni D [36] 等人提出影响淋巴瘤累及骨髓生存预后的并非形态学累及本身, 而是累及骨髓的模式或累及程度(同一骨髓活检标本中存在两种或多种不同类型浸润模式), 当一个骨髓活检标本上出现两个及以上结节, 或同时出现小梁旁与其他两种及以上模式时,

患者的生存期较单一结节或单一模式短, 预后差。陈辉树称[37]淋巴瘤骨髓累及的模式和程度不同, 其预后也不一样。间质型及结节型浸润, 化疗的完全缓解率为 100%和 80%, 显著高于混合型和弥漫型浸润。

6. 小结及展望

淋巴瘤累及骨髓的诊断需结合临床表现、实验室检查、免疫表型特征等综合分析。单一的检测方法在诊断上往往存在其局限性, 明确诊断需要结合多种检测方式。骨髓累及发生率及浸润模式因淋巴瘤亚型的不同而存在差异。淋巴瘤患者是否存在骨髓累及、骨髓浸润模式的不同对预后有一定影响, 更多其他影响因素尚待更深入的研究。

参考文献

- [1] Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., *et al.* (2015) Global Cancer Statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **65**, 87-108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
- [2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [3] Makita, S., Maruyama, D., Maeshima, A. M., *et al.* (2016) Clinical Features and Outcomes of 139 Japanese Patients with Hodgkin Lymphoma. *International Journal of Hematology*, **104**, 236-244. <https://doi.org/10.1007/s12185-016-2007-1>
- [4] Meng, J., Chang, C., Pan, H., *et al.* (2018) Epidemiologic Characteristics of Malignant Lymphoma in Hubei, China: A Single-Center 5-Year Retrospective Study. *Medicine*, **97**, e12120. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012120>
- [5] 时云飞, 李向红. 北方地区 235 例霍奇金淋巴瘤临床病理特征及其 EB 病毒感染的相关性分析[J]. 中华病理学杂志, 2015, 44(2): 84-89.
- [6] 刘彤华. 诊断病理学[J]. 中国医刊, 2019, 54(2): 233.
- [7] 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. 中国淋巴瘤治疗指南(2021 年版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(7): 707-735.
- [8] 郭春阳. 118 例原发性结外淋巴瘤临床病理分析[J]. 系统医学, 2017, 2(6): 7-9.
- [9] St-Pierre, F., Broski, S.M., LaPlant, B.R., *et al.* (2020) Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Predicts Bone Marrow Involvement in the Staging of Follicular Lymphoma. *The Oncologist*, **25**, 689-695. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0952>
- [10] 高帆, 克晓燕, 王晶, 等. 骨髓穿刺物的检测对非霍奇金淋巴瘤患者骨髓受累的诊断和患者预后评估的价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(2): 488-494.
- [11] Saiki, Y., Tomita, N., Uchida, A., *et al.* (2021) Biopsy Remains Indispensable for Evaluating Bone Marrow Involvement in DLBCL Patients Despite the Use of Positron Emission Tomography. *International Journal of Hematology*, **113**, 675-681. <https://doi.org/10.1007/s12185-021-03080-3>
- [12] Sorigue, M., Cañamero, E. and Miljkovic, M.D. (2021) Systematic Review of Staging Bone Marrow Involvement in B Cell Lymphoma by Flow Cytometry. *Blood Reviews*, **47**, Article ID: 100778. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100778>
- [13] Adams, H.J., Nievelstein, R.A. and Kwee, T.C. (2015) Opportunities and Limitations of Bone Marrow Biopsy and Bone Marrow FDG-PET in Lymphoma. *Blood Reviews*, **29**, 417-425. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2015.06.003>
- [14] Arber, D.A. and George, T.I. (2005) Bone Marrow Biopsy Involvement by Non-Hodgkin's Lymphoma: Frequency of Lymphoma Types, Patterns, Blood Involvement, and Discordance with Other Sites in 450 Specimens. *The American Journal of Surgical Pathology*, **29**, 1549-1557. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000182405.65041.8b>
- [15] Sovani, V., Harvey, C., Haynes, A., *et al.* (2014) Bone Marrow Trepine Biopsy Involvement by Lymphoma: Review of Histopathological Features in 511 Specimens and Correlation with Diagnostic Biopsy, Aspirate and Peripheral Blood Findings. *Journal of Clinical Pathology*, **67**, 389-395. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2013-201520>
- [16] 陈青, 朱璐婷, 岑溪南, 等. 不同病理类型淋巴瘤骨髓侵犯的发生率[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(3): 765-771.
- [17] Freedman, A. and Jacobsen, E. (2020) Follicular Lymphoma: 2020 Update on Diagnosis and Management. *American Journal of Hematology*, **95**, 316-327. <https://doi.org/10.1002/ajh.25696>

- [18] Cabezas-Quintario, M.A., Gomez, P., Yuste-Del Pozo, V., *et al.* (2016) Bone Marrow Trephine Biopsy Involvement by Lymphoma: Pattern of Involvement and Concordance with Flow Cytometry, in 10 Years from a Single Institution. *Clinical and Translational Oncology*, **18**, 537-540. <https://doi.org/10.1007/s12094-015-1393-9>
- [19] Sultan, S., Irfan, S.M., Parveen, S., *et al.* (2016) Frequency and Pattern of Bone Marrow Infiltration in Classical Hodgkin's Lymphoma: Experience from Southern Pakistan. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **17**, 1857-1859. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.4.1857>
- [20] Gerlach, M., Juskevicius, D., Vela, V., Dirnhofer, S. and Tzankov, A. (2020) Bone Marrow Infiltration of Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma: Identification and Prognostic Impact of Histologic Patterns and Diagnostic Application of Ancillary Phenotypic and Molecular Analyses. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **144**, 602-611. <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0007-OA>
- [21] Dogan, A. and Morice, W.G. (2004) Bone Marrow Histopathology in Peripheral T-Cell Lymphomas. *British Journal of Haematology*, **127**, 140-154. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05144.x>
- [22] Li, H.-N., Wang, R.-C., Chen, C.-H., *et al.* (2022) Distinctive Patterns of Marrow Involvement by Classic Hodgkin Lymphoma Are Clues for Diagnosis and Subtyping. *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*, **480**, 899-907. <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03273-z>
- [23] Sudalaimuthu, M. and Basu, D. (2017) Clinicopathological Features of Bone Marrow Infiltration in Hodgkin Lymphoma. Should Bone Marrow Staging Be Done Only in High Risk Patients? *Türk Patoloji Dergisi/Turkish Journal of Pathology*, **33**, 129-133. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2016.01383>
- [24] Torlakovic, E., Torlakovic, G. and Brunning, R.D. (2002) Follicular Pattern of Bone Marrow Involvement by Follicular Lymphoma. *American Journal of Clinical Pathology*, **118**, 780-786. <https://doi.org/10.1309/EG2M-YHB9-WEFW-7HIR>
- [25] Vassilakopoulos, T.P., Angelopoulou, M.K., Constantinou, N., *et al.* (2005) Development and Validation of a Clinical Prediction Rule for Bone Marrow Involvement in Patients with Hodgkin Lymphoma. *Blood*, **105**, 1875-1880. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-01-0379>
- [26] 丁雅雯, 王芃培, 焦文静, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤骨髓侵犯形态学及免疫表型特点分析[J]. 天津医药, 2020, 48(3): 204-208.
- [27] 徐小艳, 冯智坤, 王璇, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤侵犯骨髓 7 例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2021, 37(9): 1119-1121.
- [28] 肖家诚, 金晓龙, 袁菲. 骨髓活检组织淋巴瘤的病理诊断和分型[J]. 中华病理学杂志, 2004, 33(2): 120-124.
- [29] 张会超, 张燕林, 谢建兰, 周小鸽. 霍奇金淋巴瘤侵犯骨髓的形态学及免疫表型分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(9): 980-984.
- [30] 殷仁斌, 刘玉霞, 任伟丹, 等. 经典型霍奇金淋巴瘤累及骨髓的临床病理分析[J]. 诊断病理学杂志, 2020, 27(10): 702-705.
- [31] Zhang, Q.-Y. and Foucar, K. (2009) Bone Marrow Involvement by Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphomas. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **23**, 873-902. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2009.04.014>
- [32] Solal-Céligny, P., Roy, P., Colombat, P., *et al.* (2004) Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood*, **104**, 1258-1265. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-12-4434>
- [33] Zhou, Z., Sehn, L.H., Rademaker, A.W., *et al.* (2014) An Enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated in the Rituximab Era. *Blood*, **123**, 837-842. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-09-524108>
- [34] Berget, E., Helgeland, L., Liseth, K., *et al.* (2014) Prognostic Value of Bone Marrow Involvement by Clonal Immunoglobulin Gene Rearrangements in Follicular Lymphoma. *Journal of Clinical Pathology*, **67**, 1072-1077. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202382>
- [35] Greenbaum, U., Levi, I., Madmoni, O., *et al.* (2019) The Prognostic Significance of Bone Marrow Involvement in Diffuse Large B Cell Lymphoma According to the Flow Cytometry. *Leukemia & Lymphoma*, **60**, 2477-2482. <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1587755>
- [36] Canioni, D., Brice, P., Lepage, E., *et al.* (2004) Bone Marrow Histological Patterns Can Predict Survival of Patients with Grade 1 or 2 Follicular Lymphoma: A Study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *British Journal of Haematology*, **126**, 364-371. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05046.x>
- [37] 陈辉树. 淋巴瘤侵犯骨髓的诊断[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(6): 404-407.