

霍奇金淋巴瘤

原著 Pauline Brice
Philippe Colin

主译 陈赛娟



霍奇金淋巴瘤

原著 **Pauline Brice**

Philippe Colin

主译 **陈赛娟**

译者 **赵维莅 夏 震**



人民卫生出版社

Le lymphome hodgkinien

Pauline Brice, Philippe Colin

©2004 John Libbey Eurotext, Paris

*Ouvrage publié avec le soutien du Centre national du livre –
ministère français chargé de la culture*

图书在版编目 (CIP) 数据

霍奇金淋巴瘤 / 陈赛娟主译. —北京: 人民卫生出版社, 2010.8

ISBN 978-7-117-09929-5

I. 霍… II. 陈… III. 淋巴瘤—研究 IV. R733.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 021256 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

图字: 01-2006-7105

霍奇金淋巴瘤

主 译: 陈赛娟

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 710×1000 1/16 印张: 6.5 字数: 112 千字

版 次: 2010 年 8 月第 1 版 2010 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-09929-5/R·9930

定 价: 28.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

前言

霍奇金淋巴瘤——170 年前发现的疾病，但仍然是个谜。

时至 2004 年，霍奇金淋巴瘤的治愈率已接近 90%，不论其临床分期和病理类型。但迄今人们始终不能确定是何种因素导致正常的 B 淋巴细胞转化成高侵袭性的恶性肿瘤细胞，即 Reed Sternberg 细胞。Reed Sternberg 细胞与其所处的微环境产生较为局限性的相互影响，形成其自身的支持网络，包括：滋养细胞，自分泌和旁分泌所产生的促细胞增殖物质，细胞凋亡抑制物质，以及拮抗细胞毒作用的物质。通常上述反应发生在淋巴结的生发中心，主要涉及颈部及锁骨上淋巴结区的淋巴结。

正常情况下，B 淋巴细胞与抗原在生发中心相遇，活化并分化成浆细胞或记忆细胞。而 Reed Sternberg 细胞由于丢失了大部分的 B 细胞表面标志，和（或）缺乏 B 细胞受体，或发生无义的体细胞突变，与抗原接触后，不能像正常成熟 B 淋巴细胞那样产生体液反应。正常细胞如产生上述表面标志的缺陷或突变时将凋亡（细胞程序性死亡），而 Reed Sternberg 细胞却不产生凋亡。Reed Sternberg 细胞的异常增殖和凋亡受抑与多种因素相关：NF- κ B 持续表达，Ik-Ba 突变，细胞克隆性增殖；在混合细胞型霍奇金淋巴瘤中，Epstein-Barr 病毒及其 LMP-1 抗原（latent membrane protein 1，EB 病毒潜伏膜蛋白 1）的表达起到一定的作用，还有 FAS 受体的多种异常，caspase 家族上游序列的遗传学不稳定性等因素。EB 病毒整合到基因组，可能是霍奇金淋巴瘤的诱发因素之一；但在西方国家年轻病人易患的结节硬化型霍奇金淋巴瘤中，诱发因素也可能是其他一种或多种未知的病毒。

二十世纪中期，放疗是霍奇金淋巴瘤的主要治疗方法，但对于晚期病例，其效果并不理想。1964 年，de Vita 首次提出了联合化疗——MOPP 方案，该方案使得晚期病例也可获得长时间的缓解。但此后，由于毒副反应较大（引发 MDS，迟发性继发性

白血病等), 临床上不再使用 MOPP 方案。

稍后, Bonadonna 提出了 ABVD 方案, 德国霍奇金淋巴瘤研究组 (Diehl et al, 2003) 又在 COPP/ABVD 的基础上提出了 BEACOPP 方案。由此, 短期联合强烈化疗的治疗策略达成共识, 霍奇金淋巴瘤的治疗获得了史无前例的成功。而放疗则变成一种辅助治疗方法, 用于 6-8 疗程化疗后仍未缓解的进展病例 (EORTC: Aleman, 2003; GHSG: HD-9 研究, N Engl J Med 2003 et HD-12 研究, 通讯, Cologne 2004)。

这些化疗方案均联合了几种药物, 如 BEACOPP 减毒方案, 毒性仍较大, 特别是血液学毒性, 因而化疗后常常需要应用造血生长因子, 如 G-CSF。此外, 联合化疗还具有迟发毒性, 如: 影响年轻男性的生育能力, 继发第二肿瘤 (如 MDS、白血病)。

因此, 目前治疗的方向主要是在保证疗程的基础上, 力争减少 BEACOPP 方案的单剂量及累积剂量, 如 BEACOPP 14 改良方案。或者将 BEACOPP 方案由 8 个疗程减为 6 个疗程, 又或者将 8 个疗程的剂量改为 4 个疗程 BEACOPP 标准方案剂量 +4 个疗程 BEACOPP 减毒方案剂量, 并根据情况加用放疗 (GHSG HD-12 and -15)。这些方法似乎可以在保持有效性的基础上, 大大减少化疗的毒副反应。

将来, 霍奇金淋巴瘤的研究方向主要是根据治疗反应来制定合适的治疗方案: 如通过影像学技术 (如 PET) 来预测早期和晚期的治疗反应; 通过分析患者基因组特征来预测的其化疗敏感性, 尤其是血液学毒性, 从而使化疗剂量达到个体化。

此外, 我们正在努力寻找细胞恶性转化的分子靶点以及霍奇金淋巴瘤的来源发生发展的病理机制。

Volker Diehl

德国霍奇金淋巴瘤研究组

德国, 海德堡

目 录

第一章	霍奇金淋巴瘤的历史回顾.....	1
第二章	经典霍奇金病（经典霍奇金淋巴瘤）的生物学 和组织病理学.....	6
第三章	诊断和治疗选择.....	19
第四章	初始治疗策略.....	32
第五章	复发、难治霍奇金淋巴瘤的治疗策略.....	46
第六章	治疗效果及其评估方法.....	54
第七章	现代放射治疗.....	72
第八章	治疗结束后的随访.....	89

第一章

霍奇金淋巴瘤的历史回顾

一、霍奇金淋巴瘤，恶性淋巴瘤的特殊类型吗

在淋巴增殖性疾病中，霍奇金淋巴瘤是第一个被作为独立疾病而认识的。其临床表现独特，包括无痛性浅表淋巴结肿大，多发于膈上，通常伴有全身症状（如发热），疾病进展迅速，几个月内可致死。1832 年 Thomas Hodgkin 报告了第一例霍奇金淋巴瘤，之后 Reed（1898 年）和 Sternberg（1902）首次描述了特征性的 Reed-Sternberg 细胞。

最初，放疗是霍奇金淋巴瘤的主要治疗方法之一。因其对放疗敏感性高，患者由此能够获得长期无病生存，这在其他类型的淋巴系统恶性疾病是很难达到的。因此，霍奇金淋巴瘤具有其特殊性。

到了二十世纪九十年代，随着免疫组化学的发展，通过对 CD30 抗原（即 Ki-1，淋巴细胞活化标志之一）的分析，人们能够区分间变性大细胞性淋巴瘤和一种类似于霍奇金淋巴瘤的间变性淋巴瘤。后者与霍奇金淋巴瘤类似，被称为间变性淋巴瘤，并列入了 1994 年的 REAL 分型。然而，到了 1997 年，这种淋巴瘤被排除在淋巴瘤分型以外。因为霍奇金淋巴瘤通常起源于 B 细胞，而间变性淋巴瘤多数起源于 T 细胞，通过对 ALK（anaplastic lymphoma kinase）蛋白或基因重排的分析，人们完全可以正确区分这两种疾病。自此，不再有霍奇金淋巴瘤性间变性淋巴瘤的名称存在。而通过对 Sternberg 细胞的体外研究，人们认识到霍奇金淋巴瘤是一种克隆性的疾病，通常起源于 B 淋巴细胞^[1]，是淋巴瘤的一种类型。因此，最新的 WHO 分型将其称之为“霍奇金淋巴瘤”。

近年来,借助于遗传学的发展,人们已经能够分析成千上万种基因。通过对纵隔淋巴性肿瘤的遗传学研究,人们发现:与其他弥漫大B细胞性非霍奇金淋巴瘤相比,纵隔B细胞性非霍奇金淋巴瘤与一些经典型的霍奇金淋巴瘤在遗传学上更具有相似性^[2]。

尽管霍奇金淋巴瘤与某些纵隔大B细胞性非霍奇金淋巴瘤具有相似性,其治疗方案仍是不同的。相比而言,霍奇金病的预后较好。

文献报道,曾有霍奇金淋巴瘤患者($n=77$),由于最初诊断的失误,接受了非霍奇金淋巴瘤的治疗,与接受了正确治疗的同类患者相比,其预后稍差^[3]。

至2004年,霍奇金淋巴瘤这个名称在国际上已经被广泛接受。但与非霍奇金淋巴瘤相比,其治疗方案(至少是一线治疗方案)仍不尽相同。特别是,在非霍奇金淋巴瘤,放疗几乎不再被常规使用。

二、霍奇金淋巴瘤最初是如何被治愈的

十九世纪初,霍奇金淋巴瘤曾经是一种致死性的疾病,病程通常为几年,也有的只有几个月。自四十年代以来,钴放疗的应用使得一些病变较为局限的霍奇金淋巴瘤患者获得了首次缓解;至五十年代,随着高能光子技术产生,放疗的范围和剂量更加精确,治疗效果进一步改善。一些病变局限的患者在接受了总剂量超过35~40Gy的放疗(每周10Gy)后能被治愈;尤其是那些接受扩大野放疗(Kaplan法)的患者,治疗效果很好^[4]。

同时,在二十世纪五十年代,人们开始尝试化疗。最初,采用了毒性很强的氮芥,之后陆续使用过长春碱类药物以及甲基苄肼的衍生物等。尽管单药化疗可以使患者达到缓解,但复发率很高。

此外,人们还发现:肾上腺皮质激素具有辅助治疗作用,尤其对于改善全身症状,其效果较好。因此,1964年起,在美国,人们开始使用联合化疗—由四种药物组成的MOPP化疗方案(表1.1)^[5]。

通过尝试，MOPP 方案（每疗程 15 天，每月 1 次，共 6 疗程）被证实具有良好的耐受性，首次治愈了那些病变广泛的霍奇金淋巴瘤，改变了霍奇金淋巴瘤预后差的局面，成为随后二十年中霍奇金淋巴瘤的标准治疗方案。

表 1.1 MOPP 方案

MOPP 方案		
氮芥	6mg/m ²	第 1、8 天
长春新碱	4mg/m ²	第 1、8 天
甲基苄肼	100mg/m ²	第 1~14 天
泼尼松		第 1~14 天

三、为何今日 MOPP 方案不再是一线治疗方案

1964 年起，MOPP 方案开始被常规使用。起初，用于霍奇金淋巴瘤晚期病例；之后，也应用于伴有纵隔较大病灶的早期病例。随着 MOPP 方案的广泛应用，其相关毒性也逐渐地显示出来：

— 对生育能力的影响。尤其对于那些接受了 3 个以上疗程化疗的男性患者，影响显著。而在女性患者，这种毒性较晚才显示出来，一般在 6 个疗程以后，并且与化疗时的年龄也有一定关系^[6]；

— 骨髓毒性，尤其是对于血小板。当化疗疗程达到一定的数量时，尤其是化疗联合放疗时，骨髓毒性较为突出；

— 继发性急性白血病，多数为髓系白血病，预后差。这些白血病患者治疗之后的生存期为 3~10 年，生存率仅为 2%~10%，并与其化疗疗程数及放疗范围有关^[7]。

1977 年，意大利的 Bonadonna 等发表了其研究结果，首次提出了 ABVD 方案（表 1.2）。这个新方案中的 4 种药物，与 MOPP 方案截然不同，但其有效率相似^[8]。到了二十世纪八十年代，为了避免药物的累积毒性（阿霉素的心脏毒性和博莱霉素的肺毒性），MOPP/ABVD 联合方案^[9]产生，即化疗疗程第 1 天采用 MOPP 方案中的药物，疗程第 8 天采用 ABVD 方案中的药物。随后，这个联合方案被广泛应用，成为九十年代的标准方案，特别是对于晚期病例。在 1980~1990 年间，逐渐地，MOPP 方案不再作为一线方案常规使用，而

表 1.2 ABVD 方案

ABVD 方案		
阿霉素	25mg/m ²	第 1、15 天
博莱霉素	10mg/m ²	第 1、15 天
长春花碱	6mg/m ²	第 1、15 天
氮烯咪胺	375mg/m ²	第 1、15 天

当时的一项随机研究也表明 MOPP 方案的疗效不及那些包含阿霉素的治疗方案^[10]。

四、放疗的重要变革是什么

最初，放疗是治愈霍奇金淋巴瘤的首要方法。但放疗是一种局部治疗方法，对于内脏病变及淋巴结病灶其效果不佳，且放疗范围较大。至八十年代，放疗的晚期毒性也在那些最初通过放疗治愈的霍奇金淋巴瘤患者身上显现出来^[11]：

- 儿童的成长受限；
- 肺纤维化；
- 放疗野内的心血管毒性；
- 骨盆内放疗导致不育；
- 严重者，可致放疗野内的继发性实体肿瘤（肉瘤、腺癌等）。

至于继发性急性白血病，虽然主要与 MOPP 方案化疗有关，但如若化疗联合放疗，更加大其发生的可能性。

因此，从八十年代初开始，为了减少放疗的晚期毒性，人们采用了多种方法。如在化疗起效后再加用放疗，以减小放疗野（原发病灶、巨大肿块或残余病灶），并可减少放疗总剂量（20～36Gy）^[12]。这样，与以前的总剂量为 40/45Gy 的扩大野放疗相比，晚期毒性可减少。

分期为 III / IV 期的具有弥漫性病变的患者，如对化疗敏感，则治疗上以化疗为主，这样可以避免扩大野放疗引起的毒副作用^[13]。扩大野放疗的一些经典方法，如斗篷野、锄形野或倒 Y 野放疗法，逐渐被替代，通常在有效化疗后对原发病灶再进行局部放疗即可。两项尚未发表的随机研究表明，对于膈上局限性病变的患者，就无事件生存率而言，放化疗联合治疗的效果优于单一放疗（EORTC H7 和 H8 方案）。

参考文献

1. Hummel M, Ziemann K, Lammert H, Pileri S, Sabattini E, Stein H. Hodgkin's disease with monoclonal and polyclonal populations of Reed-Sternberg cells. *N Engl J Med* 1995 ; 33 : 901-5.

2. Savage KJ, Monti S, Kutok JL, *et al.* The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and share features with

classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003 ; 102 : 3871-9.

3. Cazals-Hatem D, André M, Mounier N, *et al.* Pathologic and clinical features of 77 HL patients treated in a lymphoma protocol (LNH 87): a GELA study. *Am J Surg Pathol* 2001 ; 25 : 297-306.

4. Kaplan HS. Evidence of a tumoricidal dose level in the radiotherapy of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966 ; 26 : 1221.

5. De Vita VT, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970 ; 73 : 881.

6. Andrieu JM, Ochoa-Molina ME. Menstrual cycle, pregnancies and offsprings before and after MOPP therapy for Hodgkin's disease. *Cancer* 1983 ; 52 : 5-11.

7. Pedersen-Bjergaard J, Specht L, Larsen SO, *et al.* Risk of therapy-related leukaemia and pre-leukaemia after Hodgkin's disease. Relation to age, cumulative dose of alkylating agents, and time from chemotherapy. *Lancet* 1987 ; 2 : 83-8.

8. Bonadonna G, Zucali R, Delonno M, *et al.* Combination chemotherapy (MOPP or ABVD) radiotherapy approach in advanced Hodgkin's

disease. *Cancer Treat Rev* 1977 ; 61 : 769.

9. Connors JM, Klimo P, Adams G, *et al.* Treatment of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy: comparison of MOPP/ABV hybrid regimen with alternating courses of MOPP and ABVD, a report from the NCI of Canada clinical trials group. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 1638-45.

10. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, *et al.* Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992 ; 21 : 1478-84.

11. Hancock SL, Hoppe RT. Long-term complications of treatment and causes of mortality after Hodgkin's disease. *Semin Radiat Oncol* 1996 ; 6 : 225-42.

12. Dühmke E, Franklin J, Pfreundschuh M, *et al.* Low dose radiation therapy is sufficient for the non-involved extended field treatment in favorable early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 2905-14.

13. Fermé C, Sebban C, Hennequin C, *et al.* Comparison of chemotherapy to radiotherapy as consolidation of complete or good partial response after 6 cycles of chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease: results of the GELA H89 trial. *Blood* 2000 ; 95 : 2246-52.

第二章

经典霍奇金病（经典霍奇金淋巴瘤）的生物学和组织病理学

一、霍奇金病和 Reed-Sternberg 细胞名称的由来

直至今日，人们还未能完全揭示霍奇金病肿瘤细胞的性质，故一直沿用霍奇金病这一名称，即由十九世纪初首先发现该病的三位研究者（1832 年 Thomas Hodgkin，1857 年 Émile Bonfils，1865 年 Samuel Wilks）中的一位命名。在霍奇金病的多种肿瘤细胞中，Reed-Sternberg 细胞是具有代表性的细胞，由 William Green 和 Carl Sternberg 首先发现，由 Dorothy Reed 阐述了其与霍奇金病的相关性。

在最近的十年中，人们发现 Reed-Sternberg 细胞通常具有免疫球蛋白基因重排，极少数有 T 细胞受体的基因重排，这证实了霍奇金病来源于恶性淋巴细胞。因此在 2001 年 WHO 恶性血液病的新分型中，将霍奇金病改称为霍奇金淋巴瘤。

然而，需要强调的两点是：

— Reed-Sternberg 细胞并非是霍奇金淋巴瘤所特有的。它也可以在其他疾病中出现，如感染性疾病（传染性单核细胞增多症）、B 细胞性淋巴瘤、T 细胞性淋巴瘤、移植后的淋巴增殖性综合征及其他非淋巴系统来源的肿瘤等。

— Reed-Sternberg 细胞是经典型霍奇金淋巴瘤的特征性细胞。根据 2001 年 WHO 新分型，经典型霍奇金淋巴瘤与结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤（又称为 Poppema-Lennert 霍奇金结节性副肉芽肿）是有区别的。后者约占霍奇金淋巴瘤的 5%，在临床表现、发展过程、形态学、免疫表型及分子生物学等方面

与经典型霍奇金淋巴瘤截然不同。

二、如何诊断经典型霍奇金淋巴瘤

从细胞形态学上来讲，在多种反应性的炎性细胞（如淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞、组织细胞等）所组成的背景中发现 Reed-Sternberg 细胞，将有助于诊断。但霍奇金淋巴瘤的诊断主要依赖于病理切片（即常规石蜡切片）所提供的组织病理学资料。因此，为了做出正确的诊断，活检时必须取到足够量的组织，通过纵隔镜进行活检时尤须注意。

实际上，Reed-Sternberg 细胞并非确诊霍奇金淋巴瘤的唯一的病理学依据。因此，不能仅根据组织中发现 Reed-Sternberg 细胞而做出霍奇金淋巴瘤的诊断，需结合其组织结构（特别注意是否存在结节性硬化）、细胞形态及免疫表型的结果综合分析。这也要求活检所取的组织具有较好的质量（不可碾碎组织或对其反复进行多种检验）。

对于所有疑似淋巴瘤的活检病理组织，最好能留取一部分存放于培养液中以进行细胞遗传学检查，并保留一些冰冻组织用于分子生物学检查。

事实上，虽然目前细胞遗传学检查结果对于霍奇金淋巴瘤的诊断并非必须，但一些异常结果提示了染色体的不稳定性。因此，在很难与非霍奇金淋巴瘤鉴别的霍奇金淋巴瘤的疑难病例中，细胞遗传学检查具有一定的价值。对冰冻组织进行的分子生物学检查也是如此。

从霍奇金肿瘤组织中提取 DNA 进行基因重排的研究，其意义尚未能确定，因为我们难以肯定这种基因重排是来源于肿瘤细胞的，或是来源于肿瘤细胞附近的为数众多的淋巴细胞的。而在测定免疫表型的基础上，运用基因芯片技术，可能在不远的将来，能发挥一定的诊断、判断预后或指导治疗的价值。

三、经典型霍奇金淋巴瘤的分型

根据 2001 年 WHO 恶性血液病的分型指南^[1]，霍奇金淋巴

瘤又分为经典型霍奇金淋巴瘤和结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤。2008 年 WHO 淋巴瘤新分型仍采用 2001 年所提出的霍奇金淋巴瘤分型系统。

经典型霍奇金淋巴瘤再细分为四个不同的亚型：

- 结节硬化型，占经典型霍奇金淋巴瘤的 70%~90%；
- 混合细胞型，占经典型霍奇金淋巴瘤的 10%~30%；
- 淋巴细胞为主型；
- 淋巴细胞消减型。

四、经典型霍奇金淋巴瘤的病理组织学和免疫表型

经典型霍奇金淋巴瘤的诊断主要依据其病理组织学，即在众多数量不等的炎性细胞（淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、组织细胞、浆细胞、成纤维细胞及胶原纤维等）形成的背景中，可见多少不等的 Reed-Sternberg 细胞和 Hodgkin 细胞。

Reed-Sternberg 细胞胞体大，胞浆丰富，可呈嗜碱性，为双核、多核或双叶核细胞（图 2.1A）。其染色质着色浅，通常至少具有一个嗜酸性的巨大核仁（体积约等同于淋巴细胞的细胞核）。典型的 Reed-Sternberg 细胞在其双叶核的每一叶中至少有一个巨大核仁。Reed-Sternberg 细胞也可多核性。

Hodgkin 细胞（图 2.1B）是 Reed-Sternberg 细胞的单核变异型。有时，相当多的肿瘤性细胞并非典型的 Hodgkin 细胞或 Reed-Sternberg 细胞。如干尸细胞，即一种变异型细胞，其胞浆致密，核固缩（图 2.1C）。另一种变异型—陷窝细胞（图 2.1D），则多见于结节硬化型霍奇金淋巴瘤（详见后）。

经典型霍奇金淋巴瘤的诊断同时需要参考免疫表型，其肿瘤细胞主要表达 CD30、CD15，不同程度地表达 CD20、C79a，不表达 CD45、EMA（上皮膜抗原，文献报道其阳性率 <5%）、ALK-1 蛋白，也不表达免疫球蛋白基因的转录因子 BOB-1 和 OCT-2。在 40% 的病例中，肿瘤细胞尚表达 EB 病毒的 LMP-1 蛋白、EBNA1 蛋白，但不表达 EBNA2 蛋白。

大多数病例具有相对典型的病理组织学表现和免疫表型

(CD30+, CD15+, LMP+/-, CD20+/-, CD3-), 诊断不难明确。对于一些疑难病例, 可参考病理组织学结果, 适当扩大免疫表型的检测范围。如病理组织学上表现典型, 而免疫表型结果不相称, 此时并不能绝对排除经典型霍奇金淋巴瘤的诊断。对于疑难病例, 最好能够组织病理学家会诊读片, 以做出恰当的诊断。

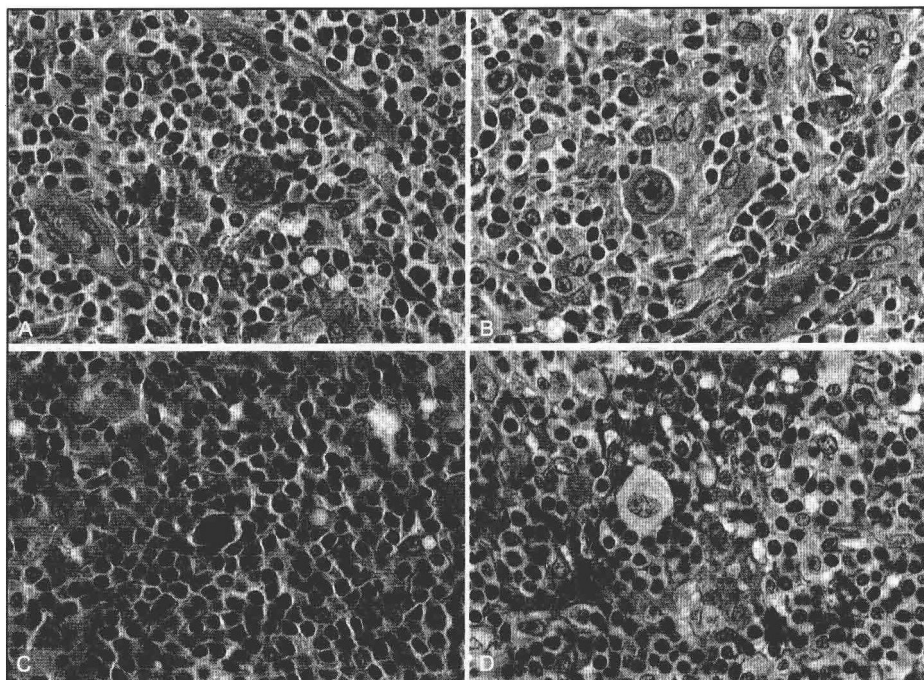


图 2.1 经典型霍奇金淋巴瘤的肿瘤细胞的形态

A. Reed-Sternberg 细胞: 双核, 核仁巨大 (大小相当于一个小淋巴细胞的胞核); B. Hodgkin 细胞: Reed-Sternberg 细胞的单核变异型, 核仁大、居中; C. 干尸细胞: 胞浆固缩, 嗜酸性强, 胞核中染色质密集; D. 陷窝细胞: 核仁体积小, 胞浆着色浅, 固缩在核仁外围

五、经典型霍奇金淋巴瘤的分型依据

经典型霍奇金淋巴瘤的分型主要依据病理组织学, 而非免疫表型。

1. 结节硬化型

该亚型在病理组织结构上呈结节状, 并具有与结节相关的硬化带, 及形态特殊的一类细胞—陷窝细胞 (图 2.1D)。陷窝细胞的

核分叶小，核仁也不大，组织固定后，通常可见细胞浆固缩，整个细胞如同陷落在腔隙里。淋巴结的包膜常增厚，呈致密纤维化。

英国国家淋巴瘤研究协会（BNLI—British National Lymphoma Investigation）曾经建议将结节硬化型霍奇金淋巴瘤分为Ⅰ期和Ⅱ期，其中Ⅱ期约占全部病例的15%~25%。相对于Ⅰ期，Ⅱ期更富有肿瘤细胞，肿瘤细胞呈退行性或特殊性，或可类似炎症反应中的纤维组织细胞。

BNLI的分期方法较为复杂，认为Ⅱ期病例预后不良，但其他协作组的研究并不支持这个观点。

在结节硬化型中，存在一些“初始”病变：

- 细胞期：在增生滤泡的套区存在陷窝细胞，无环状纤维化；
- 滤泡间期：陷窝细胞分布于滤泡之间；
- 弱结节性期：在组织结构上，结节性的表现很不明显。

结节硬化型霍奇金淋巴瘤的细胞免疫表型与经典型霍奇金淋巴瘤一致，但在该亚型中，LMP-1蛋白的表达较为少见（10%~40%）。

2. 混合细胞型

该亚型中，病变呈滤泡间性，无结节性硬化，无包膜增厚。组织细胞可有类上皮细胞样的分化，形成肉芽肿性病变。LMP-1蛋白的表达多见（约占75%）。

3. 淋巴细胞为主型

近年来，该亚型得以确立，但病理组织学家们对此型仍有争议。该亚型在各个国家分布多少不等，约占经典型霍奇金淋巴瘤的1%~5%。病理组织结构上，其病变呈结节性，很少呈弥漫性。应注意鉴别淋巴细胞为主型经典型霍奇金淋巴瘤和结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤（Poppema副肉芽肿），二者名称相似，后者通常也呈结节性病变，而二者的临床表现和治疗策略是完全不同的。淋巴细胞为主型中，肿瘤细胞通常分布于增厚的滤泡套区，除了Hodgkin细胞和Reed-Sternberg细胞，尚可见陷窝细胞和结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤的淋巴组织样细胞。肿瘤细胞的免疫表型与经典型霍奇金淋巴瘤一致。在炎症反应背

景中，通常粒细胞不多，组织细胞较多，有时可见类上皮细胞。

4. 淋巴细胞消减型

该亚型病变呈弥漫性，富有肿瘤细胞，非肿瘤性淋巴细胞少。

六、经典霍奇金淋巴瘤分型的意义

将经典霍奇金淋巴瘤再细分为四个亚型主要是为了便于做出鉴别诊断，各亚型的鉴别诊断有所不同^[1,2](表 2.1，表 2.2)。此外，各个亚型的临床表现和预后也不尽相同。实际上，混合细胞型的病例发病时多为Ⅲ、Ⅳ期，伴有全身症状，纵隔病变少见。而淋巴细胞为主型的病例发病时多为Ⅰ、Ⅱ期，其预后可能比结节硬化型的好。

表 2.1 经典型霍奇金淋巴瘤各亚型的主要鉴别诊断

结节硬化型的初始期 淋巴细胞为主型	• 结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤 • 滤泡淋巴组织反应性增生伴套区增厚的反应性病变（如 Castleman 病等） • 套细胞淋巴瘤
结节硬化型的Ⅱ期（BNLI 分期） 淋巴细胞消减型	• 间变性大细胞性淋巴瘤（T/NK 细胞性） • 弥漫大 B 细胞性淋巴瘤 – 间变性变异型 – 纵隔大 B 细胞性淋巴瘤
混合细胞型	• 富 T 淋巴的大 B 细胞性淋巴瘤 • EB 病毒相关的淋巴组织增生性疾病 • 外周 T 细胞淋巴瘤 – 血管免疫母细胞性 – 淋巴上皮样 • 具有 Reed-Sternberg 细胞的 B 细胞性慢性淋巴细胞性白血病

然而至今，多数研究并未能证实分型对于预后评估的价值，这也可能与经典型霍奇金淋巴瘤中结节硬化型病例占绝大多数，而其他亚型病例数甚少有关，需要进一步扩大研究病例的数量以明确其意义。