

恶性淋巴瘤的 诊断与治疗

主 编 王奇璐

北京医科大学中国协和医科大学联合出版社

Y580.52

恶性淋巴瘤的诊断与治疗

Diagnosis and Treatment
of Malignant Lymphoma

主编 王奇璐

北京医科大学
中国协和医科大学 联合出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

恶性淋巴瘤的诊断与治疗/王奇璐主编. —北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1997

ISBN 7-81034-728-4

I. 恶… II. 王… III. 淋巴疾病: 肿瘤-癌-诊疗 IV. R733.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (97) 第 10867 号

内 容 简 介

本书由国内及中国医学科学院肿瘤医院老专家、教授和对本病有经验的青年医务工作者共同撰写的。全书共 17 章, 40 万字和 128 幅图。全书内容广泛全面, 包括流行病学、病因学、免疫学; 各种手段的治疗学, 临床各科治疗学。书中阐述淋巴瘤与白血病、生物治疗、自体干细胞移植及原发于不同部位的结外恶性淋巴瘤的诊治; 并详述目前国内外对恶性淋巴瘤研究的最新资料及诊治的新进展, 同时特别介绍我国医务工作者的丰富临床实践经验和中国医学科学院肿瘤医院 40 年来收治的 5000 余例恶性淋巴瘤临床资料。

恶性淋巴瘤的诊断与治疗

王奇璐 主编

责任编辑: 林呈煊

*

北京医科大学 联合出版社出版
中国协和医科大学
北京昌平精工印刷厂印刷
新华书店北京发行所发行

*

787×109 毫米 1/16 印张 23.5 千字 582

1997 年 11 月第一版 1997 年 11 月北京第一次印刷

印数: 1—3000

ISBN 7-81034-728-4/R · 726

定 价: 56.00 元

编 著 者 名 单

(按姓氏笔画排列)

王奇璐	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤研究所	教 授
王金万	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤研究所	副 教 授
石木兰	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤研究所	教 授
石远凯	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤研究所	副 教 授
刘复生	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤研究所	教 授
刘伯齐	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤研究所	教 授
刘 敏	中国医学科学院中国协和医科大学阜外医院	药 师
孙 燕	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤研究所	教 授
孙亚洲	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤研究所	教 授
朱梅刚	第一军医大学病理教研组	教 授
宋少章	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤研究所	教 授
宋雨光	铁路总医院	主治医师
余桂清	中国中医药大学中医研究院广安门医院	教 授
邱丙森	上海医科大学皮肤病教研组	教 授
李 青	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤研究所	主治医师
李甘地	第一军医大学病理教研组	副 教 授
邹小农	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤研究所	副 教 授
吴易元	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤研究所	教 授
吴 宁	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤研究所	副 教 授
周际昌	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤研究所	教 授
周立强	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤研究所	副 教 授
果 红	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤研究所	技 师
赵新汉	西安医科大学第一附属医院	硕 士 生
夏成青	北京红十字朝阳医院病理科	主治医师
徐兵河	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤研究所	副 教 授
章文华	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤研究所	教 授
冯奉仪	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤研究所	教 授
顾大中	中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤研究所	教 授
薛 颖	西安医科大学第一附属医院	教 授

序

恶性淋巴瘤在我国虽不是高发肿瘤，但由于我国学者较早地注意这方面的发展，经过十余年的努力，积累了国内外有关资料，并多次在国内召开会议讨论，使我们对恶性淋巴瘤的认识和防治水平都有了进一步的提高。这本包罗5,000病例的书的出版，虽然是第一次，但代表着我国防治恶性淋巴瘤自目前水平，也将推动今后的提高。

作为一个老的肿瘤工作者，非常感谢同志们的努力，并希望不断深入，取得更大的成果。

李 冰

1996年12月5日

序 言

与世界其它地区相比，恶性淋巴瘤在我国的发生率较低，居恶性肿瘤的第 11 位。在全国 29 个省、市、自治区中，死亡率最高是江苏（1.55/10 万），最低是贵州（0.36/10 万），近年来均有上升趋势。喜读以王奇璐教授为首的我国学者编写的《恶性淋巴瘤的诊断与治疗》，对有关问题的现状与发展趋向进行了深入的探讨，是一部值得向广大读者推荐的好书，它将对我国恶性淋巴瘤的研究工作和临床医生诊治水平，起到促进作用。

宋少章

1996 年 12 月 11 日

前 言

恶性淋巴瘤是比较常见的来源于淋巴造血组织的恶性肿瘤，近年来对该肿瘤的认识逐步深入，对其临床诊断与治疗有较大进展。

与欧美诸国相比，我国恶性淋巴瘤有很多不同特点。例如预后较好的霍杰金病之发病率明显低于欧美诸国；而治疗效果较差的非霍奇金淋巴瘤，尤其是其中之高度恶性淋巴瘤之发病率又远远高于西方国家。这就更需要总结我国自己的资料。近年来我国广大肿瘤工作者，对恶性淋巴瘤的基础研究与临床诊治方面，积累了大量的资料，有着丰富的经验。为此，我们在全国范围内，邀请了对此病有经验的部分专家教授及中青年医师撰写“恶性淋巴瘤的诊断与治疗”一书，期望此书能对我国恶性淋巴瘤的研究工作，起到推动作用。

此书的编写工作得到了全国的专家教授及中青年医师的大力支持，并赐稿谨此我表示诚挚的谢意。我还要特别感谢李冰老院长、宋少章老主任为本书作序。

本书的特点是内容较全面、资料较新，有自己的临床实践经验，可作为临床医师有用的参考书。但由于编写时间紧迫，疏漏甚至错误之处在所难免，希望广大读者给予帮助与指正。

王奇璐

目 录

第一章 绪论	(1)
第二章 恶性淋巴瘤的流行病学	(9)
第三章 恶性淋巴瘤的病因学	(17)
第一节 病毒病因	(17)
第二节 物理病因 (辐射)	(23)
第三节 化学病因	(25)
第四节 免疫因素	(25)
第五节 遗传因素	(26)
第四章 淋巴管与淋巴组织的解剖学	(29)
第一节 概述	(29)
第二节 全身主要淋巴结群	(32)
第三节 重要器官的淋巴引流	(36)
第四节 脾及胸腺	(38)
第五节 淋巴系循环生理	(39)
第五章 恶性淋巴瘤的病理学	(41)
第一节 淋巴细胞的胚胎学与功能	(41)
第二节 淋巴结的组织学	(42)
第三节 淋巴细胞形态学	(43)
第四节 淋巴细胞的转化及其免疫学标记	(45)
第五节 霍奇金病	(48)
第六节 非霍奇金淋巴瘤	(58)
第七节 恶性淋巴瘤化 (放) 疗后的形态改变	(78)
第八节 修订的欧美淋巴类肿瘤的分类的临床病理表现	(81)
第六章 恶性淋巴瘤与免疫	(95)
第一节 免疫缺乏病和恶性淋巴瘤的关系	(95)
第二节 免疫诊断	(102)
第三节 免疫治疗	(108)
第七章 恶性淋巴瘤的诊断	(117)
第一节 恶性淋巴瘤的临床诊断	(117)
第二节 恶性淋巴瘤的影像诊断	(128)
第三节 恶性淋巴瘤的病理学诊断	(168)
第四节 骨髓检查血清学诊断	(185)
第八章 恶性淋巴瘤与白血病	(190)
第一节 早期表现	(190)

第二节	晚期表现·····	(193)
第九章	恶性淋巴瘤的综合治疗·····	(196)
第十章	恶性淋巴瘤的外科治疗·····	(200)
第一节	外科分期性剖腹探查术·····	(200)
第二节	原发性胃肠道恶性淋巴瘤·····	(201)
第十一章	恶性淋巴瘤的放射治疗·····	(204)
第一节	霍奇金病的放射治疗·····	(204)
第二节	儿童和老年 HD 的治疗·····	(212)
第三节	霍奇金淋侵及及结外的放疗·····	(213)
第四节	非霍奇金淋巴瘤的放疗·····	(213)
第五节	老年、儿童非霍奇金淋巴瘤·····	(222)
第十二章	恶性淋巴瘤的化学治疗·····	(225)
第一节	治疗恶性淋巴瘤常用药物·····	(225)
第二节	霍奇金病的治疗·····	(231)
第三节	非霍奇金淋巴瘤的治疗·····	(245)
第十三章	高剂量化、放疗联合自体造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤·····	(266)
第一节	非霍奇金淋巴瘤 (NHL) ·····	(266)
第二节	霍奇金病 (HD) ·····	(268)
第三节	自体骨髓或自体外周血干细胞的病员采集、体外保存和回输·····	(271)
第四节	预处理方案的组成和剂量强度·····	(274)
第五节	移植后治疗·····	(275)
第六节	AHSCT 治疗恶性淋巴瘤的几个问题 ·····	(276)
第七节	总结与展望·····	(277)
第十四章	儿童恶性淋巴瘤·····	(281)
第一节	儿童非霍奇金淋巴瘤·····	(281)
第二节	儿童霍奇金病·····	(289)
第十五章	恶性淋巴瘤的中医治疗·····	(296)
第一节	中医对恶性淋巴瘤的认识·····	(296)
第二节	恶性淋巴瘤中医病因与病机·····	(296)
第三节	恶性淋巴瘤的中医诊断·····	(298)
第四节	恶性淋巴瘤的中医及中西医结合治疗·····	(298)
第五节	中医治疗恶性淋巴瘤的实验研究·····	(300)
第六节	展望·····	(300)
第十六章	恶性淋巴瘤治疗后的远期并发症·····	(302)
第一节	ML 治疗后一般性并发症 ·····	(302)
第二节	ML 治疗后继发其他恶性肿瘤 ·····	(303)
第十七章	淋巴结外淋巴瘤·····	(306)
第一节	结外恶性淋巴瘤概述·····	(306)
第二节	头颈部恶性淋巴瘤·····	(308)

第三节	心肺恶性淋巴瘤·····	(313)
第四节	胃肠恶性淋巴瘤·····	(318)
第五节	肝、脾恶性淋巴瘤·····	(326)
第六节	皮肤恶性淋巴瘤·····	(329)
第七节	中枢神经系统恶性淋巴瘤·····	(347)
第八节	乳腺恶性淋巴瘤·····	(354)
第九节	女性生殖器官原发恶性淋巴瘤·····	(355)
第十节	睾丸恶性淋巴瘤·····	(359)
第十一节	骨和软组织原发恶性淋巴瘤·····	(362)

第一章 绪 论

近 20 年来对淋巴瘤的认识有了相当提高。由于基础研究的进展,特别是免疫学和分子生物学的进展,对淋巴细胞肿瘤的免疫学分型和功能有了比较深入的了解,对各类基因在淋巴瘤发生发展中的作用也正逐步阐明。在临床上,对分类、分期和治疗都比过去规范化;新药应用的增多和综合治疗经验的不断积累,无论近期疗效和远期生存都有了相当改进。这使淋巴瘤在很大程度上成为一类可治愈的疾病。

一、概况

近十年来在欧美国家的恶性淋巴瘤的发病率逐年有增高,美国癌症协会报告 1973~1988 年 15 年内美国非霍奇金淋巴瘤(NHL)的发病率增加 50%。这很大程度上是由于艾滋病(AIDS)患者的增多,美国癌症控制中心统计 AIDS 患者有 3%发生淋巴瘤,另外也有其他原因。从儿童到 80 岁老人淋巴瘤的发生率都有增加,男性为 16.6/10 万人口,女性为 11.2/10 万人口,都显然高于我国。而霍奇金病(HD)在相同年代内则下降 9.1%,主要是 65 岁以上的老人,而在 15~34 岁青年人中反有升高。

在世界范围内恶性淋巴瘤的分布也很不一致。现已发现有几个著名的高发区,如中东地中海沿岸有一类特殊的小肠恶性淋巴瘤,常伴有吸收不良;在中非发病率较高的是临床表现和病理形态均有显著特点的 Burkitt 淋巴瘤;日本九州和加勒比海成人 T—细胞淋巴瘤高发等。在这些地区,恶性淋巴瘤可占恶性肿瘤的前二、三位,在中非儿童中则占首位。

我国尚未发现淋巴瘤高发区或高发人群,但沿海的发病和死亡率高于内陆;较发达地区高于经济不发达的地区。

从七十年代起我们就注意到与欧美国家相比恶性淋巴瘤在我国具有一些特点,并逐渐为很多国内外同道所证明、充实。概括起来有以下五点:

1. 沿海地区和中部发病和死亡率高于内地;
2. 发病年龄曲线高峰在 40 岁左右,没有欧美国家的双峰曲线,而与日本相似呈一单峰;
3. HD 所占的比例低于欧美国家;
4. 在 NHL 中滤泡型所占比例很低,弥漫型占绝大多数;
5. 近十年的资料表明,我国的 T 细胞淋巴瘤占 34%,与日本相近,远多于欧美国家。

在典型的 T 细胞淋巴瘤中,蕈样霉菌病和 Sezary 综合征很少,而以成淋巴细胞型淋巴瘤/白血病和原发于咽淋巴环伴有消化道受侵的病例较多。

表 1-1 我国各型淋巴瘤的发生率与日本、西方的比较

类 型	所占比例	中国 (%)	日本 (%)	西方 (%)
霍奇金病	在淋巴瘤总数中	10.6	7.6	40
滤泡性淋巴瘤		5.5	8.3~12.8	40~45
T 细胞淋巴瘤	在 NHL 中	28.5	29.5~38.2	7~21
首发在结外的淋巴瘤		26~49.7	45.9~62	10~15

二、病因研究

虽然多年来人们考虑到淋巴瘤的某些临床表现如发热、多汗、白细胞增高等在许多方面很像感染，直到近年才证明部分淋巴瘤确为病毒引起。

有关淋巴瘤的病因研究大多是从高发区或高发人群开始的。

病毒：人类淋巴瘤最早证实的是 Burkitt 淋巴瘤与 EB 病毒感染有关。在中非此病主要发生于 3~12 岁的儿童，与一定气候条件有关，可占当地儿童肿瘤的半数以上，只有 5% 的患者年龄超过 20 岁。在世界其他地区虽然也有散发的病人，但均属较罕见的病例。通过细胞生物学技术业已证明在 Burkitt 淋巴瘤流行区 98% 的肿瘤中可找到 EB 病毒的基因组，但在散发的 Burkitt 淋巴瘤中则只有 15%~20% 含有 EB 病毒。流行区病人 EB 病毒的壳抗原抗体全部阳性，且滴度高。壳抗原阳性的儿童中发生此种肿瘤的风险为对照组的 30 倍。用 EB 病毒感染某些猿类，可引起与 Burkitt 淋巴瘤相似的恶性淋巴组织增生病变。因此，目前认为本病是非洲儿童在婴幼儿期重度和持续 EB 病毒感染，免疫功能受到抑制，癌基因被激活，导致 B 淋巴细胞恶性增殖的后果。目前认为由蚊子传染的疟疾仅是一种辅助因素，疟疾感染使淋巴网状系统发生改变，对病毒的触发癌变作用易感。B 细胞的感染受 T 淋巴细胞控制，病毒的核蛋白质（如 EBNA-2, EBNA-3）和膜蛋白质（如 LMP-1）可诱导 B 细胞增殖。

在 HD 患者中 EB 病毒感染也较常见，但二者之间的关系目前尚不清楚。EB 病毒的感染与鼻咽癌及传染性单核细胞增多症相关。文献中已有很多报道 HD 可与后者并存或发生于先前患过传染性单核细胞增多症的病人。最近的研究通过 PCR 技术发现 50% 的 R-S 细胞表面有 EB 病毒的基因组成其壳 RNA，在混合细胞型最为多见。因之我国淋巴瘤与 EB 病毒的关系也很受重视。由于我国为 EB 病毒的高感染区，正常人群对 EB 病毒的感染率很高。

近年来另一重要发现是成人 T 细胞淋巴瘤的病毒病因。早在 1987 年 Poiesz 等由一些 T 细胞淋巴瘤，Gallo 等从一例蕈样霉菌病肿瘤组织中分离到 C 型 RNA 病毒，称之为 T 细胞白血病淋巴瘤病毒（HTLV-1）。这是一种很特殊的逆转录病毒，核心为单股的 RNA，外有包膜。病毒有核心蛋白、包膜蛋白及酶蛋白（包括病毒的多聚酶和逆转录酶）三种结构蛋白质。经 Gallo 等证明与以后法国学者 Montagnier 分离的 AIDS 病毒近缘（人获得性免疫缺损病毒 HIV）。至今，已在近十名 T 细胞淋巴瘤患者的肿瘤标本中分离到这种病毒（HTLV），认为是一种高度特异性的病毒。与此同时，日本学者根据对成人 T 细胞淋巴瘤的流行病学调查，发现高发于四国南部和九州，发病高峰在夏季，患者多从事农业、渔业与林业，并常有过去营养条件差容易受到热带病感染等因素，考虑很可能与病毒或/和丝虫病感染有关。他们也独立地分离出 RNA 病毒，称之为 ATL。经过研究 ATL 与 HTLV 相同，也是成人 T 细胞淋巴瘤/白血病的致病因素。但通过大量血清学研究，我国的 T 细胞淋巴瘤与 HTLV-1（或 ATL）并无肯定关系。迄今，我国仅有 4 例与 HTLV-1（或 ATL）有关的病例报道。病毒引起淋巴瘤的详细机制尚不完全清楚。病毒的复制与一种逆活化因子（tax）的产生有关，后者诱导 REL 基因的表达，使细胞增殖。需要通过另一些因素使细胞恶性转化。在高发区很多人感染了 HTLV-1，但只有少数发生 T 细胞淋巴瘤。因而支持宿主因素包括遗传因素可能具有一定重要地位。

另有资料认为幽门螺杆菌和胃淋巴瘤的发生有关。

三、病理分型

HD 的临床病理分型已为大家公认。NHL 的分型长期以来分歧很大。从形态学方面的

Rappaport 的分类 (1956) 和 Kiel 的分类 (1974) 曾应用多年。目前应用较普遍的为 1981 年国际专家组的建议 (称为国际工作分类)。1989 年美国国立肿瘤研究所 (NCI) 又将 NHL 分为缓慢型、进展型与高度进展型三类。我们多年的临床实践说明, 在工作分类中的成免疫细胞淋巴瘤恶性程度显然低于成淋巴细胞淋巴瘤, 预后也较好。所以认为美国 NCI 的分类比较符合临床实际。

1994 年欧美病理学者提出了 NHL 新分类, 其主要原则是突出了 B、T 细胞来源, 并进一步分为低度恶性和高度恶性 (进展性)。并增加了一些以前分类中没有的新型如套细胞淋巴瘤、MALT、肠 T 细胞淋巴瘤, 还将相应的白血病一并分类。这代表了一种新的尝试。

表 1-2 非霍奇金淋巴瘤的试行分类方案 NHL 的三种分类方法

Kiel 分类 (1974)	工作分类 (1981)	修订的欧美分类 (1994)
低度恶性	低度恶性	B 细胞淋巴瘤
淋巴细胞型, CLL	A. 小淋巴细胞型, 包括 CLL	低度恶性
淋巴细胞型, 其他	B. 滤泡性小裂细胞为主型	B-CLL/SLL
淋巴浆细胞样	弥漫区	淋巴浆细胞样淋巴瘤
中央细胞型	硬化	滤泡中心淋巴瘤
原始中央细胞-中央细胞型	C. 滤泡性小裂与大细胞混合型	临界区淋巴瘤 (MALT)
滤泡性无硬化	弥漫区	套细胞淋巴瘤
滤泡性有硬化	硬化	进展性
滤泡与弥漫性无硬化		弥漫大细胞 B 细胞淋巴瘤
滤泡与弥漫性有硬化	中度恶性	原发性纵隔大细胞 B 细胞淋巴瘤
弥漫性	D. 滤泡性大细胞为主型	Burkitt 淋巴瘤
低度恶性淋巴瘤, 未分类	弥漫区	前 B 细胞淋巴瘤样淋巴瘤/白血病
	硬化	
高度恶性	E. 弥漫性小裂细胞型	T 细胞淋巴瘤
原始中央细胞型	F. 弥漫性大、小细胞混合型	低度恶性
原始淋巴细胞, Burkitt 型	上皮细胞成分	T-CLL
原始淋巴细胞, 曲核细胞型	G. 弥漫性大细胞型	蕁样霉菌病/Sézary 综合征
原始淋巴细胞型 (未分类)	大细胞型	进展性
成免疫细胞型	裂细胞型	周边 T 细胞淋巴瘤, 未特指
高度恶性淋巴瘤, 未分类	无裂细胞型	血管成免疫 T 细胞淋巴瘤
恶性淋巴瘤不能分出低度或	硬化性	血管中心性淋巴瘤
高度恶性混合型淋巴瘤	高度恶性	肠 T 细胞淋巴瘤
	H. 大细胞成免疫细胞型	成人 T 细胞淋巴瘤/白血病
	浆细胞样	间变大细胞淋巴瘤
	透明细胞	前 T 细胞样淋巴瘤/白血病
	多形性	
	上皮样细胞成分	
	I. 成淋巴细胞型	
	曲核细胞	
	非曲核细胞	
	J. 小无裂细胞型	
	Burkitt 型	
	滤泡区	
B-LL	B 细胞慢性淋巴细胞白血病	SLL 淋巴细胞白血病
T-CLL	T 细胞慢性淋巴细胞白血病	MALT 粘膜相关淋巴瘤

[译自 Abeloff M. D (ed). Clinical Oncology. Churchill. Livingstone, 1995, 2082.]

以上新的分类方法都在试行阶段，他们在一定程度上可反映未治病人的预后。但由于目前对恶性淋巴瘤免疫学方面的认识逐渐深入，特别是 NHL 治疗方面的进展迅速，免疫分型是一主要的决定性因素。不言而喻，来源于 T 细胞的淋巴瘤其恶性程度一般高于来源于 B 细胞的淋巴瘤病人。但比较全面而又简单、且易为广大临床医生所掌握的免疫功能—形态学分型尚有待进一步完善。目前的分类中，虽列入中度或高度恶性的淋巴瘤，但有的对化疗反应良好，反而比较容易治愈。

四、临床分期

在 Cotswald 修订的 Ann Arbor 临床分期比较实用（表 1-3）。主要修订的有以下四点：（1）应用 X 代表巨块肿瘤，是指肿瘤直径 $\geq 10\text{cm}$ 或横径 $\geq$ 纵隔的 1/3；（2）受侵的淋巴区应予标明，如 II₃；（3）III 期病变可进一步根据腹腔受侵的淋巴结分为 III₁ 和 III₂ 即有主动脉旁、髂和肠系膜淋巴结受侵；其他均列 III₁，例如有无脾门区和门静脉区淋巴结等；（4）用 CS 代表临床分期，PS 代表病理分期。此外，在判断疗效方面还提出一组“未确定的完全缓解”，是指治疗后 X 线影上意义难定的异常。

表 1-3 恶性淋巴瘤的 Ann Arbor-Cotswald 分期

分期	侵犯范围
I	病变涉及一个淋巴结区（I）或一个淋巴组织（如脾、胸腺、咽淋巴环）或一个淋巴结外部位（IE）
II	病变涉及膈肌一侧的二个或更多的淋巴结区（II）（如纵隔是一个部位，肺门淋巴结如果双侧受侵是两个部位）；涉及的解剖部位数目应探明（如 II ₂ ）
III	病变涉及膈肌两侧的淋巴结区（III） III ₁ ：有或没有脾门、腹腔或门脉区淋巴结受侵 III ₂ ：有主动脉旁、髂部、肠系膜淋巴结受侵
IV	侵犯淋巴结（S）以外的部位
A:	无症状
B:	无其他解释的发热、盗汗、体重减轻（6 月内下降 10% 以上）
X:	巨块病变 >纵隔的 1/3 >淋巴结肿块最大直径超过 10cm
CS:	临床分期
PS:	病理分期
E:	局限性孤立的结外病变，不包括肝和骨髓只有一个部位的病变（IE） 侵犯邻近的淋巴结（IE 或 IIE）

[译自 Abeloff MD (ed). Clinical Oncology. Churchill. Livingstone, 1995, 2082.]

五、综合治疗

HD 的治疗已比较定型。NHL 综合治疗方式临床上可大致归纳为 5 种：

1. 对于比较局限的肿瘤，特别是原发于某些脏器的结外 NHL，可先进行手术或/及区域性放射治疗，以后根据情况加用化疗或生物治疗。对于多数 I - II 期 B 细胞淋巴瘤和 I 期 T 细胞淋巴瘤这一模式均可取得较高的治愈率；

2. 对于已有播散的 III，IV 期 B 细胞淋巴瘤或有明显播散趋向的 I、II 期 T 细胞淋巴瘤先行化疗比较有利，在播散趋向得到一定控制后，再采取必要的手术或放疗加强局部或区域性控制。对于有较大肿块（一般指肿瘤直径 $\geq 10\text{cm}$ 或纵隔肿块超过胸腔横径的 1/3）或空腔脏器如胃、肠等化疗后再放疗或手术可明显降低复发及发生穿孔、出血、梗阻等并发症的机会，

常常是成败的关键；

3. 对于第一次治疗失败或治疗后复发的病人，应考虑采取强化治疗加骨髓或造血干细胞移植。这些病例只有强化治疗（高剂量化疗加全淋巴结照射）才有可能争取治愈的机会；

4. 生物治疗在 NHL 的治疗具有一定地位。最近的资料说明中度恶性 NHL 在 8 周 CHOP 化疗中如再加干扰素 $\alpha 2a$ 可明显提高 5 年治愈率。在我国，扶正中药配合化放疗也在一定程度上提高了远期治愈率；

5. 在某些全身性低度恶性 NHL 病人，机体免疫和肿瘤处在相对脆弱的平衡状态。过分的治疗不但不能提高治愈率，反会损伤机体的免疫功能。在这种情况下，小心观察等待肿瘤肯定发展时再治疗，即所谓的 watch and wait，可使病人长期带瘤生存。

表 1-4 为以淋巴结受侵为主的综合治疗方案，可供参考。

表 1-4 以淋巴结受侵为主的 NHL 综合治疗方案

I. 低度恶性	
I、II A 期	淋巴区照射 40Gy/4 周 + 预防性照射 30.35Gy/3、4 周
III B、III AB 全淋巴结照射	35~40Gy/3~4 周
	COP 或 COPP 4~6 周期
IV 期 COPP	4~6 周期 ± 干扰素治疗
	肿块 < 5cm
	肿块 ≥ 5cm 加淋巴区照射 40Gy/4 周
复发病例	ABCE 4~6 周期，重点部位加照射
II. 中度恶性	
I、II 期根治性放射治疗 ± CHOP	11~6 周期
III、IV 期	CHOP 或 BACOP 4~6 周期
	肿块 ≥ 5cm 加淋巴区照射 40Gy/4 周
复发病例	第三代方案如 ProMACE-Cy+aBOM 4~6 周期
III. 高度恶性	
各期均以化疗为主	ProMACE-C+aBOM 4~6 周期
肿块 ≥ 5cm	加淋巴区照射 40Gy/4 周
加鞘内 MTX 注射或预防性颅及全脊髓照射	

六、中国医学科学院肿瘤医院淋巴瘤临床方面的工作

我们最近对中国医学科学院肿瘤医院在 1958~1994 年收治的 5101 例确诊为恶性淋巴瘤的病人中的首发部位和治愈率作了统计（表 1-5）。首先为表浅淋巴结受侵的占 69.6%，如果对本病有相当认识诊断并不困难。国内外资料都表明，在几种常见的恶性淋巴瘤中淋巴结受侵与结外淋巴组织和器官的受侵在频度上有一定区别。HD 90% 以上侵犯淋巴结，9% 可为结外受侵；NHL 结外受侵的可为 25%~40%。某些特殊类型如 Burkitt 淋巴瘤、成人 T 细胞淋巴瘤及成淋巴细胞淋巴瘤等结外受侵的比例可高达 50%~80%。认识这些病人的临床表现和正确处理，是一个具有现实意义的问题。

全组病人的预期 5 年生存率 54.8%，这代表了三十几年总的结果。我们的结果表明 HD 的结果比 NHL 好；主要侵犯淋巴结病人 5 年生存率高于结外淋巴瘤；NHL 高度恶性的预后远逊于中低度 NHL。在结外 NHL 中，原发于胃的 5 年生存率 56.8%，原发于鼻咽的 30.5%，小肠 30.0%，扁桃体 60.0%，毕腔 62.4%。这表明结外的淋巴瘤如果处理及时、恰当，预后

也是好的，并不一定比淋巴结的 NHL 差。

表 1-5 5101 例恶性淋巴瘤的首发部位

部位	例数	%	部位	例数	%
结内:	共 3990	78.2	结外:	共 1032	20.2
表浅淋巴结	3551	69.6	扁桃体	240	4.7
纵隔	210	4.1	小肠	170	3.3
腹膜后淋巴结	50	1.0	鼻咽	128	2.5
肠系膜淋巴结	179	3.5	胃	111	2.2
			鼻腔	109	2.1
			皮肤	75	1.5
			骨	29	0.6
			大肠	22	0.4
			眼及眼睑	21	0.4
			上颌窦	15	0.3
			下咽	14	0.3
			睾丸	12	0.2
			牙龈	8	0.2
			中枢神经系统	8	0.2
			腭	7	0.1
			宫颈	7	0.1
			乳腺	6	0.1
			甲状腺	6	0.1
不明	79	1.6	其他	44	0.9

七、一些问题的讨论

1. 所谓的“中国模式”：有一次在国外的电视采访中我谈到我们治疗淋巴瘤的过程中常分为四个阶段：首先应用西医各种可能的手段最大限度的消灭肿瘤；然后进入一个休整阶段通过中西医各种可能的方法重建病人的骨髓和免疫功能，并创造条件进行第三阶段的强化或巩固治疗，进一步消灭残存的瘤细胞，以后又进入休整扶正的阶段。虽然治疗淋巴瘤的方法和途径很多，但这样的思路在各地同道都是明确的，有助于更好地安排整个疗程。

2. 剂量强度 (dose intensity, DI)：在淋巴瘤尤其是中高度淋巴瘤的治疗中，近期疗效和所接受的剂量呈正比。也就是提高 DI 可在一定程度上提高疗效。DI 在很多敏感肿瘤中都是重要的，在淋巴瘤的治疗中更是如此。因此，一般如无特殊原因不要降低方案中的剂量，以免疗效减低。为了提高 DI 我们可应用 CSF 和自体骨髓移植等。

3. 分子生物学研究：通过多年的积累，目前发现 90% 的淋巴瘤都有染色体方面的异常，很多与组织学亚型和免疫表型有关，与临床表现也有一定程度上的相关。最常见的是相互易位，10% 以上病人可有两种最常见的相互易位 t (8; 14) (q24; q32) 或其变异。Burkitt 淋巴瘤 90% 以上都有 t (8; 22) (q24; q11) 或 t (2; 8) (p11; q24) 易位；滤泡性淋巴瘤 80% ~ 85% 有 t (14; 18) (q32; q21) 易位。这种相互易位的后果是远端的 DNA 片断转到决定免疫球蛋白的基因上，使非免疫球蛋白基因的表达失控，这些基因大多是癌基因。癌基因的过量产生导致细胞生长失控。对于第 7 号染色体上的 T 细胞受体 β 或 γ 基因和第 14 号染色体上的 T 细胞受体 α 和 δ 基因的异常也有报告。约 2% ~ 10% 的淋巴瘤有 t (11; 14) (q13; q32) 和 t (3; 22) (q27; q11) 的易位。弥漫性中度分化淋巴瘤 50% 有 t (11; 14) 易位和相应的 BCL-2 基因重组；弥漫性大细胞淋巴瘤几乎全部都有 t (3; 22) 易位。还有一些其他的相互

易位如 CD 30 或 Ki-1 阳性的间变性大细胞淋巴瘤的 t (2; 5) (p23; q35) 等。

现在人们正设法阐明分子生物学方面的改变与分型和预后之间的关系。弥漫性大细胞淋巴瘤如有 1 号染色体或有 4 个以上染色体异常则标志着预后不佳。低度恶性淋巴瘤如染色体畸变增多也预示着病情恶化。带有克隆的三体 7 号染色体、3 号染色体和 del (13q32) 或带 t (14; 18) 的三体染色体 18 都标志着恶性程度较高。当前, 还不能通过染色体的异常来制定治疗方案。但人们寄希望能通过染色体的研究, 提供临床医生更多有参考价值的资料。

有关癌基因的研究也十分令人瞩目。例如已知 t (8; 14)、t (11; 14) 和 t (14; 18) 都带有 DNA 片断, 能使之转到免疫球蛋白基因的远端。这些 DNA 片断可以是前癌基因或生长调控基因, 在一定条件下可使受染细胞异常增殖。几乎所有的 Burkitt 淋巴瘤都有 8、14、2 或 22 对染色体的相互易位。t (8; 14) 片断能将 myc 基因带到免疫球蛋白重链上, 而 t (8; 22) 或 t (2; 8) 则可将 myc 基因分别带到轻链的邻位 λ 或 κ 上。大家都熟知 myc 基因的表达在细胞增殖的调控中具有重要作用。t (14; 18) 可将 B 细胞淋巴瘤的 BCL2 基因由第 18 号染色体转到 14 号染色体的免疫球蛋白重链上, 这一 DNA 片断在转录时从 mRNA 上可有两种基因顺序, 即所谓的杂种转录。由于在编码区 BCL2 无改变, 所以 BCL2/球蛋白杂交重链转录后可继续产生正常的 BCL2 蛋白质。杂交的 mRNA 的表达可使 BCL2 大量增多, 以致能通过测定 BCL2 蛋白而知道 mRNA 转录的多少。在 B 细胞发育时 BCL2 也有一定程度的增高, 但在成熟时下降。

由于滤泡性淋巴瘤 85% 有 t (14; 18) 易位, 弥漫性大细胞淋巴瘤也有 35% 具有同样易位, 在系统检查肿瘤标本的 BCL2 易位证明大多数 BCL2 阳性大细胞淋巴瘤是由 BCL2 阳性的滤泡性小裂细胞淋巴瘤转变而来。虽然 BCL2 的出现并不决定低度恶性淋巴瘤的预后, 但如在中度恶性的淋巴瘤中出现则预示着预后不佳。但如一个中度恶性淋巴瘤复发时出现 t (14; 18) 易位, 则往往标志着可以长期生存。目前已能从病人的骨髓和周围血中测定 t (14; 18) 易位, 作为检测治后残存细胞数量的指标。最初, 以 t (14; 18) 易位或 BCL2 蛋白作为测定残存瘤细胞的标记物是假设正常组织或滤泡增生都是阴性。但应用多聚酶链反应 (PCR) 技术测定, 在 54% 淋巴结和扁桃体滤泡增生时也有 BCL2 的重组。但如淋巴结无滤泡增生, 则为阴性。

在恶性淋巴瘤的分子生物学方面, 近年来我们做了二项研究。通过 PCR 技术对 57 例 B 细胞来源的 NHL 及 25 例 B 细胞急性淋巴细胞白血病 (ALL) 的石蜡组织和骨髓涂片进行了克隆性免疫球蛋白重链基因 (IgH) 重排检测。57 例 B-NHL 组织中 46 例 (81%) 阳性; 25 例 B-ALL 中 19 例 (76%) 阳性; 而对照组 24 例中均阴性。通过 PCR-SSCP 技术在 38 例形态正常的 B-NHL 病人治疗前骨髓涂片中, 26 例发现微量肿瘤细胞存在, 灵敏度为 1~2/1000。通过 BCL-2/3H PCR 技术检查 t (14; 18) 的异位, 对 33 例滤泡性 NHL 骨髓和周围血涂片进行了检测, 形态学有骨髓受侵的病人 86% 阳性, 形态学无受侵的病人 58% 阳性, 而在 38 例中度恶性 NHL 的病人中只有 34% 阳性, 这一检测的灵敏度可达 106。说明上述方法对诊断 B 细胞来源的恶性肿瘤和滤泡性淋巴瘤有参考价值。

另一研究则应用 RT-PCR 技术及免疫组化方法对 25 例初治及 25 例复发的淋巴瘤患者组织中 *mdr-1* mRNA 及 P-9p 的表达进行了检测, 初治病人仅有 5% 有这些多药耐药的表达, 而复治病人则为 80%, 而且与对化疗的敏感度和预后相关。对临床上选择治疗及判断预后有一定价值。