恶性淋巴瘤的诊疗

川北医学院附属医院肿瘤科

蒋 琳

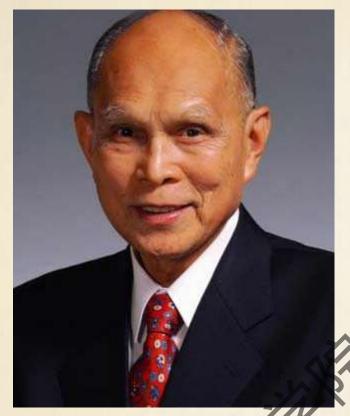




80后女漫画家熊顿

电影《滚蛋吧肿瘤君》



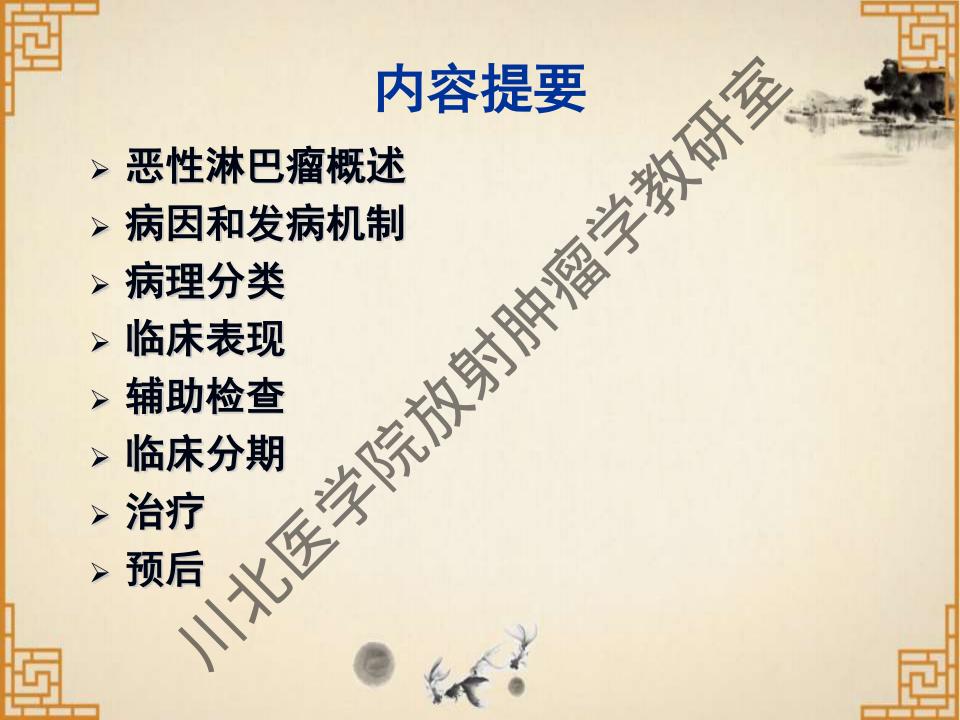




霍英东

李开复







概述——定义

免疫系统的恶性肿瘤

- ▶起源:淋巴结和淋巴组织
- →发生:在免疫应答过程中,B淋巴细胞、T淋巴细胞、自然杀伤(Natural Killer, NK)细胞的非正常克隆性增殖。

概述——发生部位

- > 发生部位 身体的任何部位
- > 易受累部位 淋巴结、扁桃体

鼻咽、脾、胃肠

骨髓、骨、皮肤

概述——临床特征》

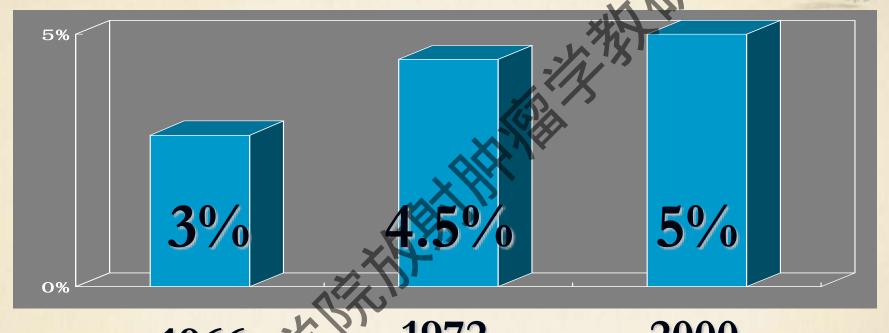
- > 无痛进行性淋巴结肿大及器官受压迫
- 〉发热、消瘦、盗汗
- ▶ 侵犯结外的淋巴组织有相应的表现 骨髓—淋巴细胞白血病 皮肤—蕈(xun)样肉牙肿和红皮病
- ▶ 由于病变部位和范围不同,临床表现也不尽相同

概述——病理学分类》

- ➤ 霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin lymphoma, HL)
- ▶ 非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma,

NHL): B细胞淋巴瘤、T细胞和NK细胞淋巴瘤

概述——流行病学》



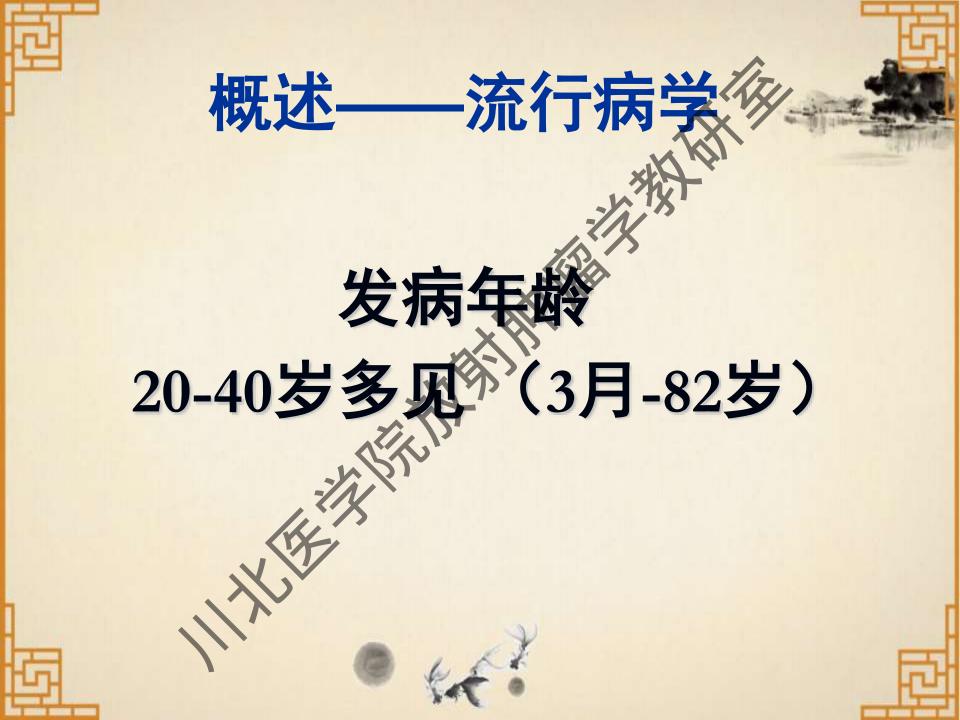
1966 1972 2000

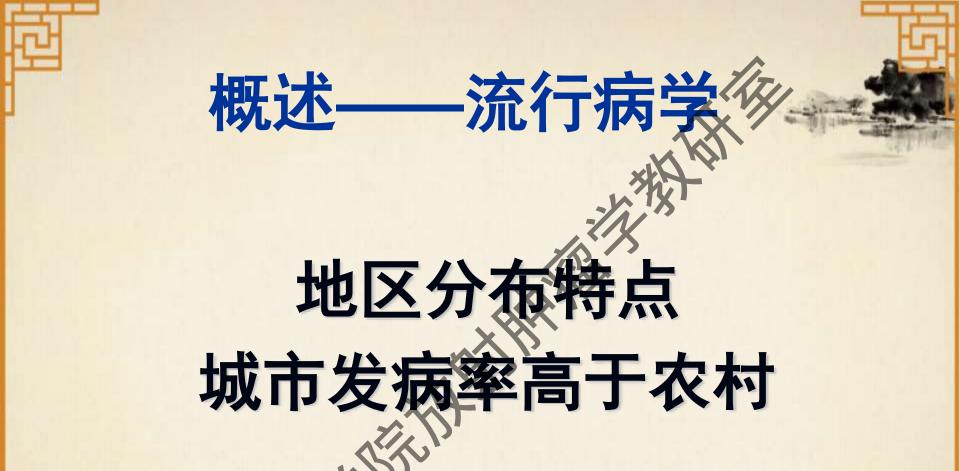
淋巴瘤在恶性肿瘤发病率

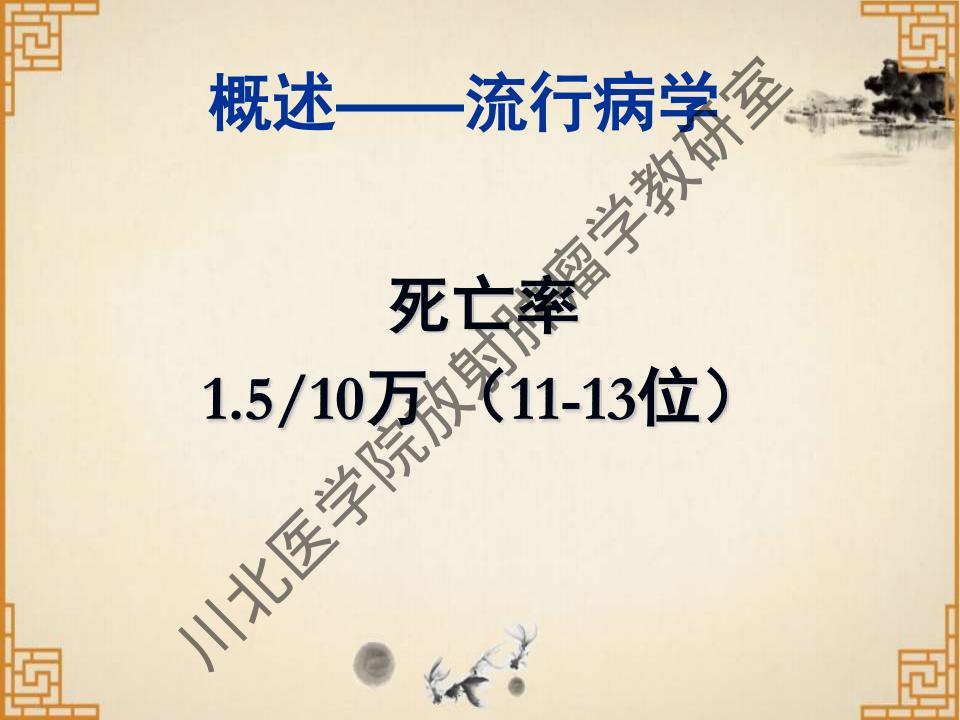
概述——流行病学》

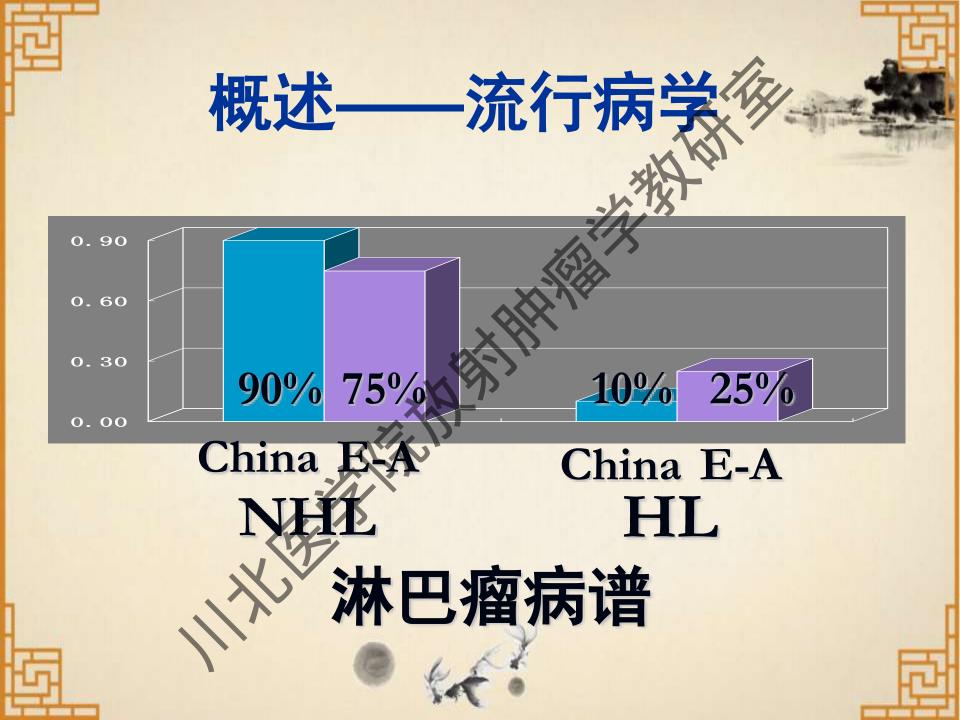


Male Female 病率男性高于女性









概述——流行病学

我国淋巴瘤流行病学特点

- ▶NHL多于HL
- >原发结外NHL多见
- >原发于韦氏环NHL常见
- ▶鼻腔×K/T细胞淋巴瘤常见
- 皮肤淋巴瘤少见



病因——感染

- >EB病毒
- ≻逆转录病毒 HIV、XHTLV-1(人嗜T-淋巴
- 病毒1型)、HHV8(人疱疹病毒8型)
- ▶幽门螺杆菌

病因——环境职业因象

>杀虫剂(二氯二苯三氯乙烷等)

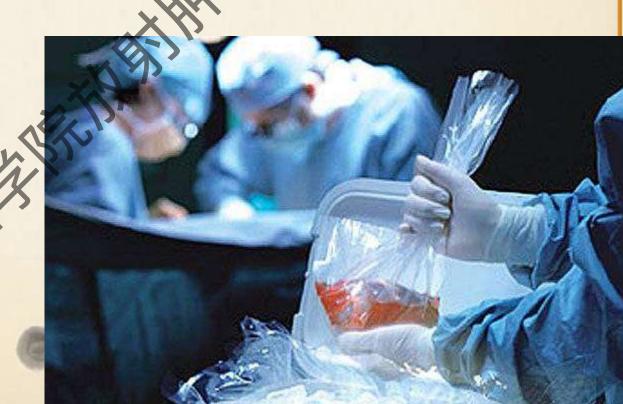






> 先天性或获得性免疫缺陷(器官移植、

患艾滋病)





病理分类(WHO2004)

- ➤ 霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin lymphoma, HL)
- ▶ 非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma

, NHL): B细胞淋巴瘤、T细胞和NK细胞淋

巴瘤

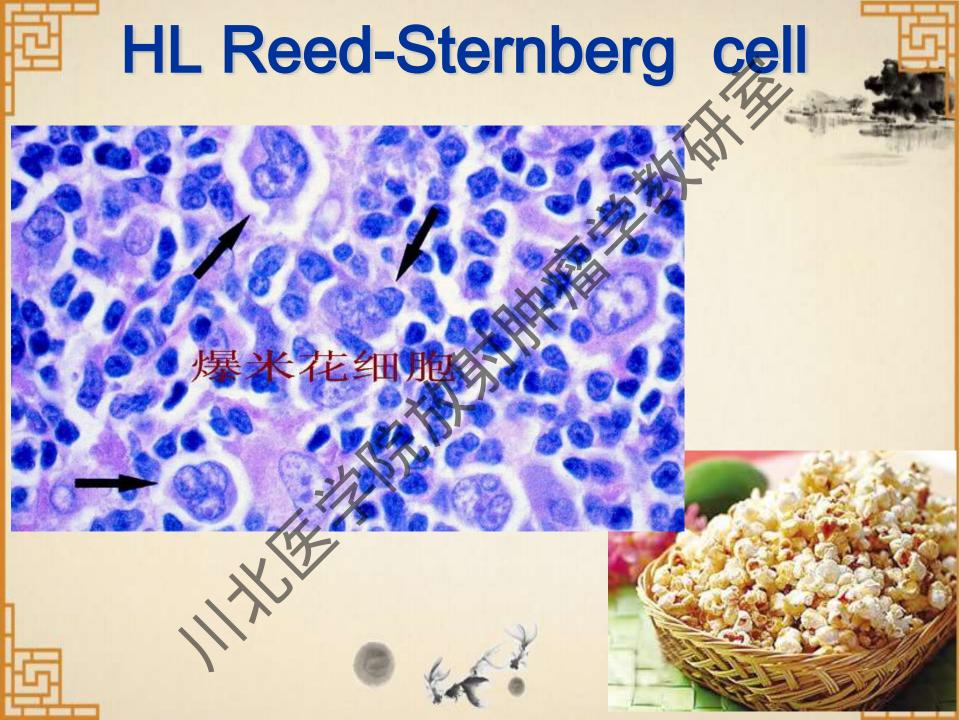
霍奇金淋巴瘤(HLX)

- ▶单一疾病
- 方理组织学表现: 在非肿瘤细胞背景上具有少量特征性的AS肿瘤细胞及其变异型RS细胞

HL Reed-Sternberg cell

- >直径约20-50 μm
- > 双核或多核的瘤巨细胞
- ▶椭圆形, 胞浆嗜酸性或嗜 碱性
- >核染色质粗细不等、核仁 大
- >最典型的RS细胞双叶核面对面排列,呈镜影状,称诊断性RS细胞
- 可见腔隙型R-S细胞





WHO (2001)造血和淋巴组织肿瘤分型:霍奇金淋巴瘤

	病理组织学特点	临床特点
一、结节性淋巴细胞为主型霍奇金 淋巴瘤(MLPIL)	结节性浸润,主要为中小淋巴细胞,无"经典" RS细 胞,可见称为爆米花样细胞的变异型RS细胞。	病变局限,预后较好
二、典型霍奇金淋巴瘤		
1.富于淋巴细胞典型霍奇金淋巴瘤 (LRCHL)		病变局限,预后较好
2.结节硬化型霍奇金淋巴瘤 (NSHL)	交织的胶原纤维将浸润细胞分隔成明显结节,RS细胞较大呈腔隙型。淋巴、浆、中性及嗜酸性粒细胞多见	年轻人多见,诊断时多为Ⅰ 、Ⅱ期,预后可
3.混合细胞型霍奇金淋巴瘤 (MEHL)	纤维化伴局限坏死,浸润细胞呈多形性,伴血管增生和纤维化。淋巴、浆、中性及嗜酸性粒细胞与较多的 RS细胞混同存在	有播散倾向,预后相对较差
4.淋巴细胞消减型霍奇金淋巴瘤 (LDHL)	主要为组织细胞浸润,弥漫性纤维化及坏死,RS细胞 数量不等,多形性	老年多见,诊断时多为Ⅲ、 Ⅳ期,预后差

非霍奇金淋巴瘤(NHO)

- ▶是一组疾病
- ▶病理组织学表现:瘤细胞是各类、各阶段的淋巴细胞、组织细胞



NHL国际工作分类(1982)

小淋巴细胞型 Α、

滤泡性小裂细胞型 B、

滤泡性小裂细胞与大细胞混合型 C.

滤泡性大细胞型 D,

中度恶性 弥漫性小裂细胞型 E、

弥漫性小细胞与大细胞混合型 F、

弥漫性大细胞型 G、

免疫母细胞型 高度恶性 Η、

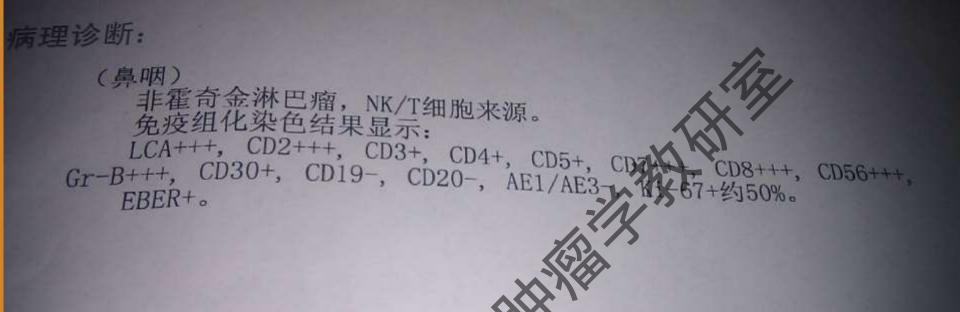
低度恶性

其它

淋巴母细胞型(曲折核或非曲折核)

小无裂细胞型(Burkitt或非Burkitt淋巴瘤

毛细胞型、皮肤T细胞型、组织细胞型、 髓外浆细胞瘤、不能分型



免疫表型: 白细胞的分化标志,即CD加数字,已

发现300多种白细胞分化标志。

世界卫生组织(WHO)淋巴瘤分类(2001年)

B细胞肿瘤

T 细胞/NK 细胞肿瘤

前体B细胞肿瘤

前体 B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤

成熟(外周)B 细胞肿瘤

慢性淋巴细胞白血病/ 小淋巴细胞淋巴瘤

B细胞前淋巴细胞白血病

淋巴浆细胞淋巴瘤(免疫母细胞瘤)

滤泡淋巴瘤

套细胞淋巴瘤

结外粘膜相关淋巴瘤

淋巴结边缘带 B 细胞淋巴瘤

脾边缘带 B 细胞淋巴瘤

毛细胞白血病

浆细胞瘤/浆细胞骨髓瘤

弥漫大B细胞淋巴瘤

原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤

血管内大细胞淋巴瘤

原发渗出性淋巴瘤

伯基特淋巴瘤/白血病

未分类B细胞肿瘤

淋巴瘤样肉芽肿病

移植后淋巴增生病变

前体T细胞肿瘤

前体 T 淋巴母细胞淋巴瘤/白血病(前体 T 细胞急性淋巴母细胞白血病)

成熟(外周)T 细胞/NK 细胞/P瘤

T细胞前淋巴细胞白血病

T细胞颗粒淋巴细胞質血病

进展性NK细胞色血病

成人 T 细胞淋巴瘤/白血病

结外 NKA 细胞淋巴瘤,鼻腔型

肠病型工细胞淋巴瘤

肝脾,又了细胞淋巴瘤

及下脂膜炎型 T 细胞淋巴瘤

董样霉菌病/Sezary综合症

原发皮肤间变性大细胞淋巴瘤

外周T细胞淋巴瘤,非特异型

血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤

原发全身性间变大细胞淋巴瘤(T 细胞/裸细胞型)

未分类T细胞肿瘤

淋巴瘤样丘疹病

WHO(2001)分型方案中常见的淋巴瘤亚型

- (1)边缘区淋巴瘤
- (2)滤泡性淋巴瘤
- (3)套细胞淋巴瘤
- (4) 弥漫性大B细胞淋巴瘤
- (5) Burkitt淋巴瘤
- (6)血管原始免疫细胞性T细胞淋巴瘤
- (7) 间变性大细胞型淋巴瘤
- (8) 周围性T细胞淋巴瘤
- (9) 蕈样肉芽肿/赛塞里综合症

组织学分类

国际淋巴瘤分类研究组对1403例分类研究:

弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。31%

滤泡性 22%

小淋巴细胞(CLL型)。6%

套细胞型 6%

周围T细胞 - 6%

边缘区B细胞MALT型 5%

余下各亚型均 <2%

NHL生存率分组

边缘带B细胞淋巴瘤 滤泡淋巴瘤 大细胞间变性淋巴瘤

总生存率约75%

弥漫性大B细胞淋巴瘤 Burkitt淋巴瘤 Burkitt样淋巴瘤

总生存率约45%

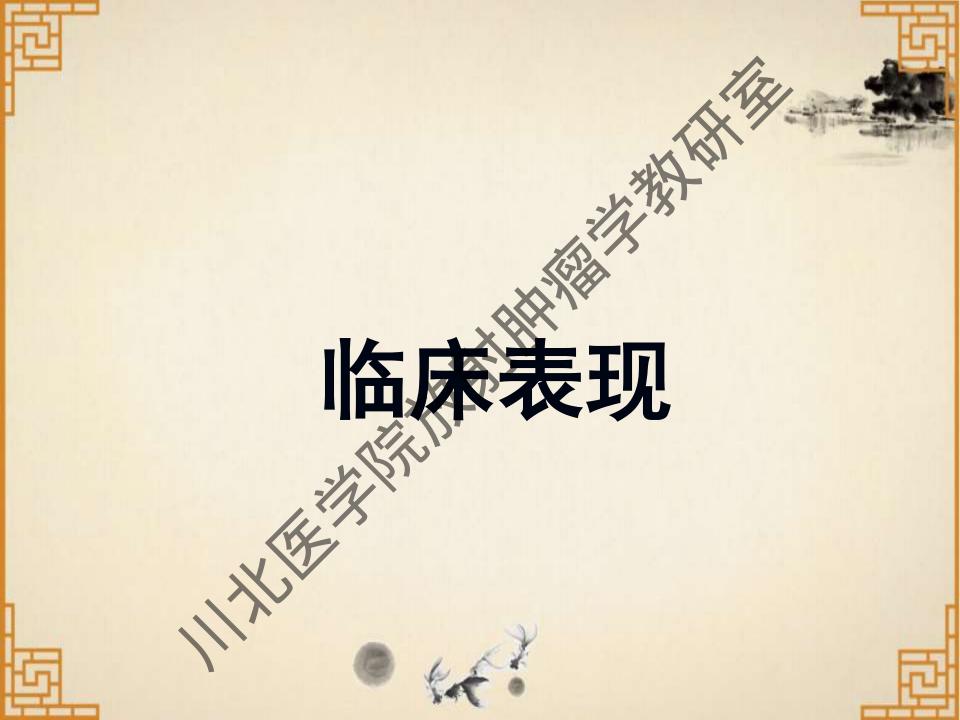
淋巴浆细胞淋巴瘤 B-CLL/SLL 结内边缘带淋巴瘤

总生存率约55%

套细胞淋巴瘤 T淋巴母细胞淋巴瘤 外周T细胞淋巴瘤

总生存率<30%

Chan JKC, Hematological Oncol, 2001;19:129-150



临床表现特点

- 》原发部位可在淋巴结也可在结外
- >结外原发病变多见于 NHL
- >疾病播散方式不同 HL向邻近淋巴结播散 NHL呈跳跃式播散
- 多中心起源

HL临床表现

>无痛性淋巴结肿大

肿大的表现(颈、锁骨上、腋) 压迫的表现(纵隔、腹膜后)

- >浸润 脾、肝、肺、胸膜、骨、脊髓
- ▶B症状(三者之一)。

发热 (38℃×3d)

盗汗

体重减轻(半年减10%以上)

- >皮肤瘙痒
- 〉饮酒后淋巴结疼痛

NHL临床表现

>无痛性淋巴结肿大

肿大的表现

压迫的表现

>浸润 咽淋巴环、鼻、肺、胸膜、心、胃肠 肝、脾、肾、CNS、骨、骨髓、皮肤

≻B症状





鼻腔NK/T细胞淋巴瘤



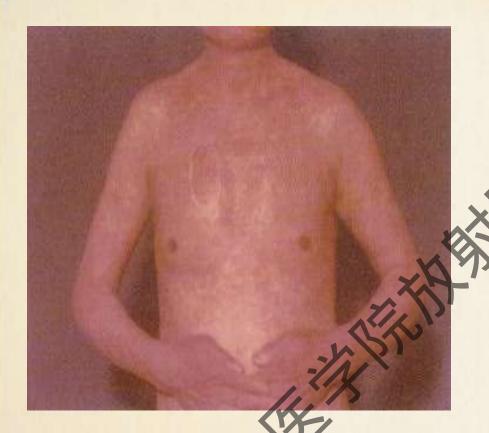
鼻孔堵塞







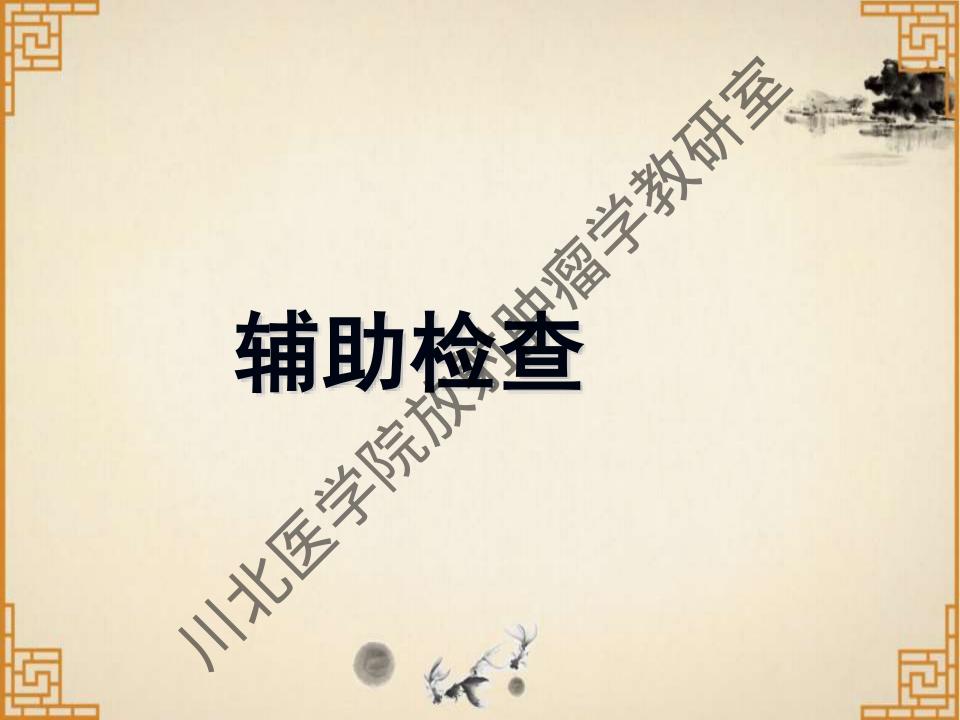
皮肤T细胞淋巴瘤





皮肤呈红皮病状

皮脂膜炎样皮损



实验室检查

HL

- >血液: Hb↓(晚期)、 ESR (判断预后、复发)
- →骨髓穿刺涂片: R-S细胞

NHL

- >血液: LDH《反映肿瘤负荷和预后)
- ▶骨髓穿刺涂片: 骨髓受侵Hb↓WBC↑PLT↓

影像学检查

- ▶CT和MRI: 胸和腹腔
- ▶B超:浅表和腹腔淋巴结、肝脾
- >PET-CT

病理学检查

→淋巴结活检: 切除完整的淋巴结, 避免

针吸活检

- >原发于结外: 取活检、剖腹探查
- >免疫组化

细胞遗传学与分子生物学检查

- >染色体易位检查有助于NHL的分型诊断,有几种淋巴瘤有特异的标记。
- →确诊淋巴瘤有疑难者,可应用PCR技术检测T细胞受体(TCR)的基因重排和B细胞H链的基因重排;还可以应用PCR技术检测Bcl-2基因等,为分型提供帮助。

细胞遗传学检查

染色体标记

t(14; 18)

t(8; 14)

t(11; 14)

t(2; 5)

t(3q27)

疾病种类

滤泡和胞淋巴瘤

Burkitt淋巴瘤

套细胞淋巴瘤

间变性大细胞淋巴瘤

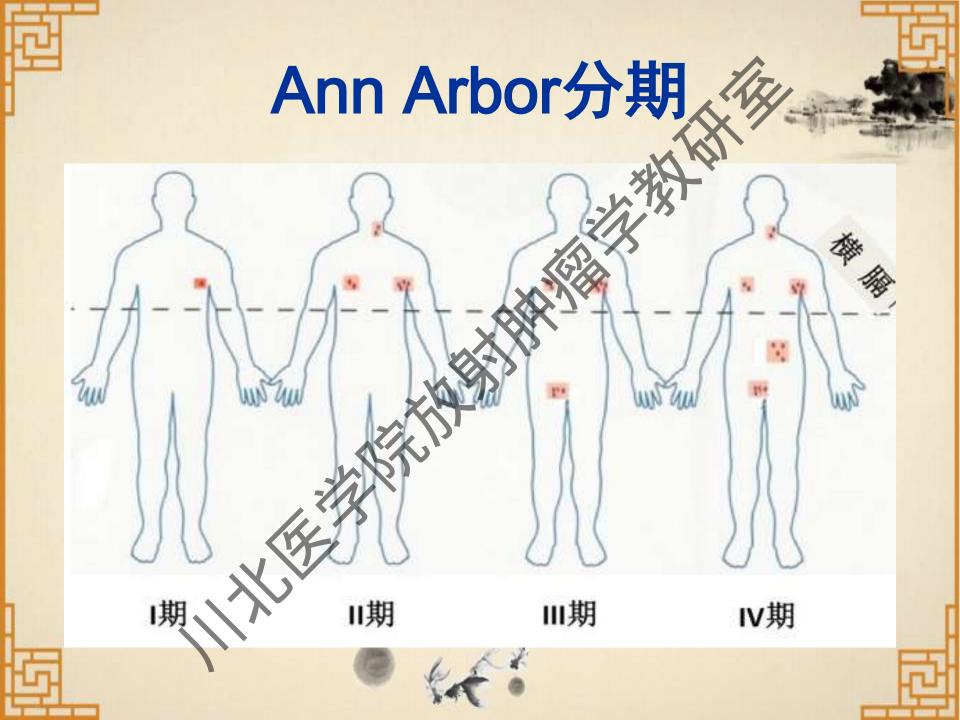
弥漫性大细胞淋巴瘤



区域淋巴结的定义 颈部锁骨上枕后耳前 锁骨下 腋窝 纵隔 肺门 滑车上 脾 肠系膜 主动脉旁 髂血管旁 腹股沟 及股管

Ann Arbor分期。《》

分期	侵犯范围%
ı期	病变仅累及单一的区域淋巴结或病变仅累及淋巴结以外的单一器官。
II期	侵犯2个或2个以上淋巴结区域,但均在膈肌的同侧,可伴有同侧的局限性结外器官侵犯。
III期	膈肌上不淋巴结区域均有侵犯,可伴有局限性结外器官侵犯或脾侵犯,或两者均侵犯。
IV期	病变已侵犯多处淋巴结及淋巴结以外的部位。





E (Extranode)

X (extra large)

S (spleen)

淋巴结外

φ ≥10cm

脾

分组

- ▶A组无症状、B组有症状
- >B症状包括三个方面
 - ①发热38℃以上,三天以上 无感染
 - ②6个月内体重减轻10%以上
 - ③盗汗





HL的治疗原则

分组	分期	治疗建议
结节性淋巴细胞为主	型 IA期	单纯放疗
预后好早期HL	~ 期	2~4周期ABVD方案化疗
	无不良预后因素	受累野照射20~36Gy
		或扩大野照射30-36Gy
预后不良早期HL	1~1期	4~6周期ABVD方案化疗
	有不良预后因素	受累野照射20~40Gy
晚期HL	II-IV期	6~8周期ABVD方案化疗
W. W.		受累野照射20~36Gy
		大肿块或残留肿瘤时放疗

HL的治疗原则

▶ 预后好的临床 I-II期HL:

年龄〈50岁、非大纵隔、无B症状且ESR〈50或有B症状但ESR〈30、病变局限于1-3个部位

▶ 预后不良临床I¬N期HL,具有下列因素之一:

年龄≥50岁《大纵隔、无B症状但ESR>50或 有B症状且ESR>30、≥4个部位受侵

HL化学治疗

MOPP方案

- (M) 氮芥 6mg/m² iv d1 d8
- (0) 长春新碱 1.4mg/m² iv d1 d8
- (P) 甲基苄肼 100mg/(m²·d) po d1-14
- (P) 泼尼松-/40mg/(m² d) po d1-14
- 每4周重复,连用4-6周期

HL化学治疗

ABVD方案

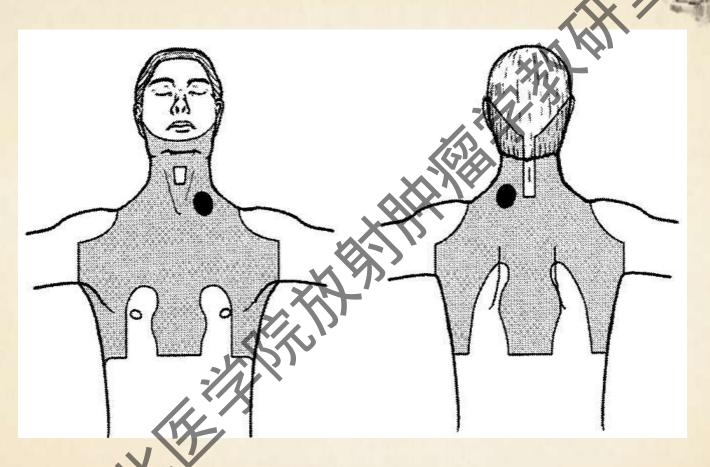
- (A) 阿霉素 25mg/m2 d1 d15
- (B) 博来霉素 10mg/m2 iv d1 d15
- (V) 长春花碱 6mg/m2 iv d1 d15
- (D) 氮烯咪胺 375mg/m2 iv d1 d15

每4周重复,连用4-6周期

HL放疗照射野定义》

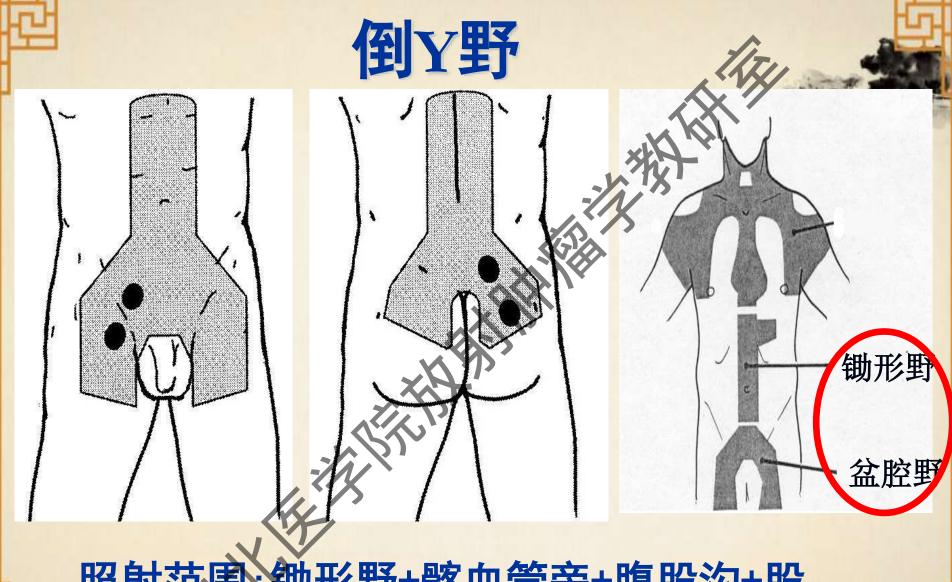
- ▶扩大照射野
- 斗篷野
- 全淋巴结照射 (TNA): 斗蓬野、倒Y野(锄 形野+盆腔野)
- · 次全淋巴结照射(STNI): 斗蓬野、锄形野
- >受累野、XF):包括整个受侵淋巴结区域

斗蓬野



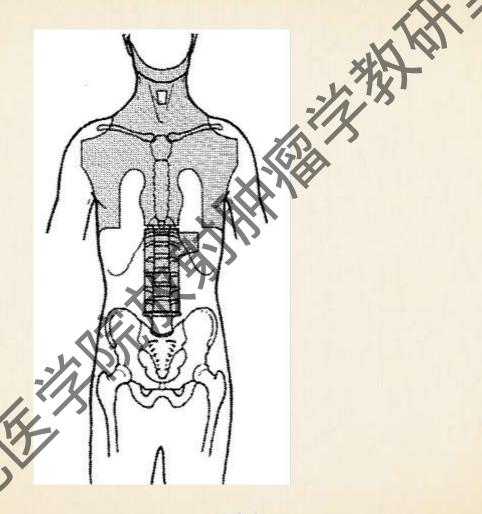
照射范围、颌下、颈部、锁骨上下、腋窝、 纵隔、肺门LN





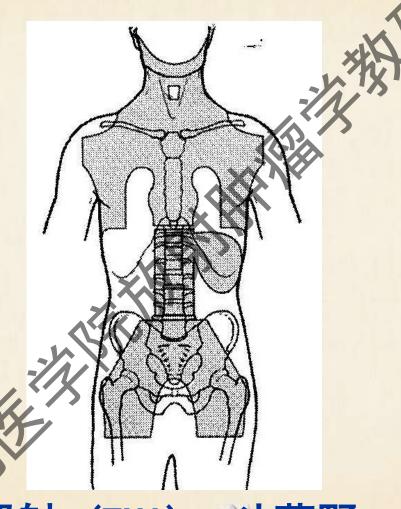
照射范围: 锄形野+髂血管旁+腹股沟+股 三角淋巴结

次全淋巴结照射



次全淋巴结照射(STNI): 斗蓬野、锄形野

全淋巴结照射

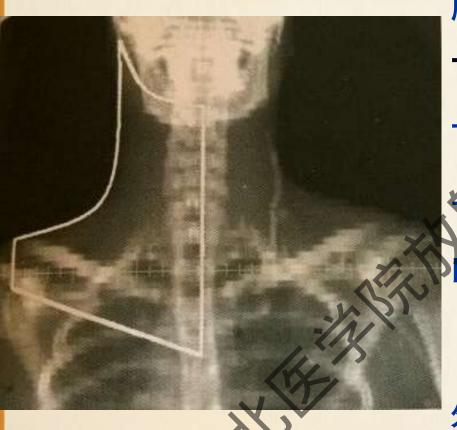


全淋巴结照射(TNI): 斗蓬野、倒Y野(锄形野+盆腔野)

受累野区域定义《

- > 颈部(单侧)
- > 纵隔(双侧肺门和锁骨上淋巴结)
- > 腋窝(包括锁骨上下淋巴结)
- ≻脾
- > 腹主动脉旁淋巴结
- > 腹股沟淋巴结(包括股三角和髂血管旁淋巴 结)

单颈野



肿瘤侵犯范围

一侧颈部和或锁骨上淋巴结

上界:下颌骨体中线和乳突尖或耳

垂连线

内界:锁骨下缘下2cm

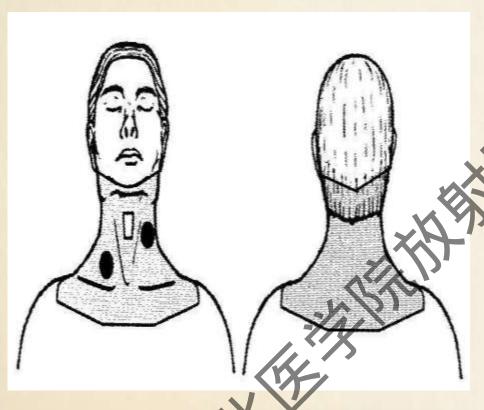
内界:锁骨上淋巴结未受侵,位于同

侧横突;肿瘤位于中线或锁骨上

淋巴结受侵,包括对侧横突

外界: 肱骨头内缘, 包括锁骨内2/3

双颈野



肿瘤侵犯范围

双侧颈部和或锁骨上淋巴结

上界、下颌骨体中线和乳突尖或

耳垂连线

下界:锁骨下缘下2cm

外界: 肱骨头内缘, 包括锁骨内

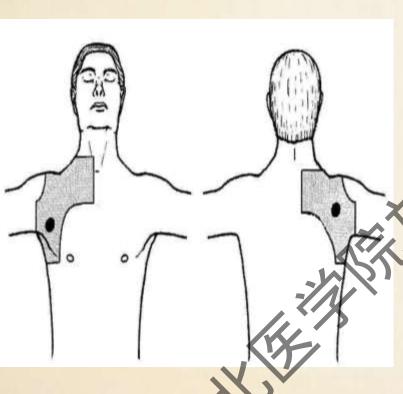
2/3

挡铅: ≤40 Gy不挡脊髓,>40 Gy

脊髓挡铅;

如果肿瘤未侵犯喉周围组织, 应常规挡铅。





上界:颈6上缘

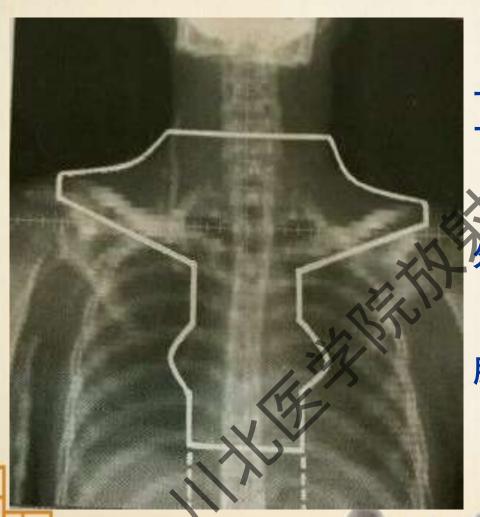
T8下缘或最低的腋窝淋巴

结下缘下2cm

内界:颈椎横突,骨性胸廓内1cm

外界: 肱骨头内缘, 沿肱骨内缘向下

纵隔野



上界: 颈6上缘

下界、隆突下5cm或T8下缘或化疗

前肿瘤下缘下2cm

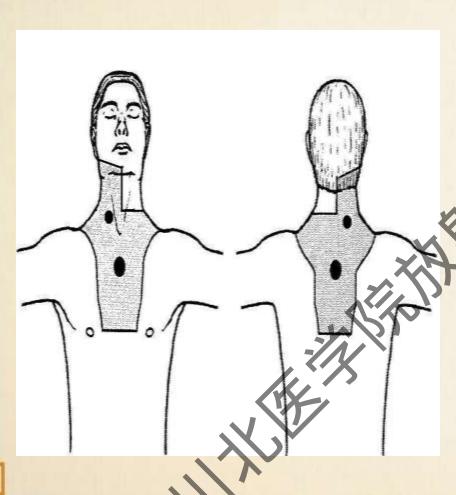
外界:体中线左右旁开4-5cm,双

锁骨上外界肱骨头内缘

肺门:包括1cm边缘,如果肺门受

侵,则包括1.5 cm边缘

单颈纵隔野



肿瘤侵犯范围:

一侧颈淋巴结和纵隔淋巴结和/或肺门淋巴结

上界: 同侧上界为下颌骨体中线和乳突尖或耳垂连线, 对侧上界位于颈6上缘

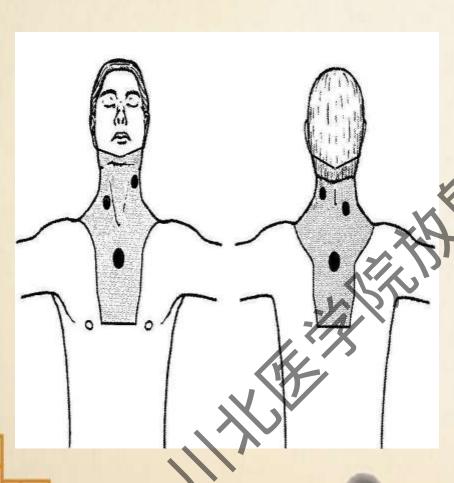
下界:隆突下5cm或T8下缘或化疗前肿瘤下缘下2cm

内界: 颈部为体中线, 保护未受侵的 上颈部

外界:体中线左右旁开4-5cm,双锁骨上外界肱骨头内缘

肺门:包括1cm边缘,如果肺门受侵,则包括1.5 cm边缘

小斗篷野



肿瘤侵犯范围。

双颈淋巴结和纵隔淋巴结和/或肺门淋巴结

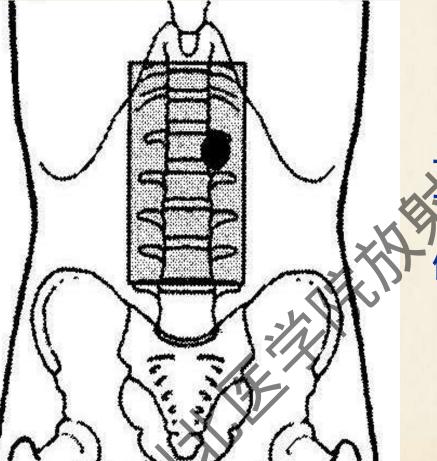
上界:下颌骨体中线和乳突尖或耳 垂连线

卡界:隆突下5cm或T8下缘或化疗前 肿瘤下缘下2cm

外界:体中线左右旁开4-5cm,双锁 骨上外界肱骨头内缘

肺门:包括1cm边缘,如果肺门受侵,则包括1.5 cm边缘



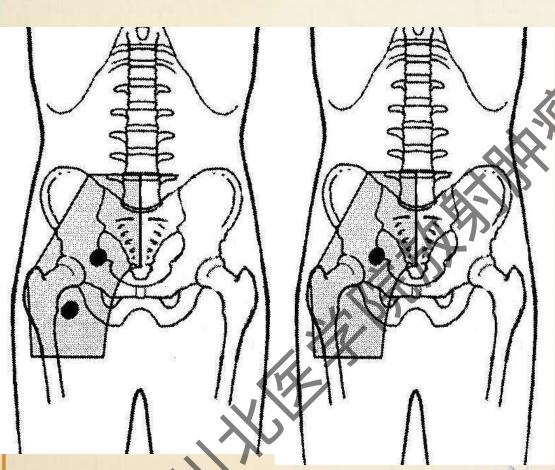


上界: 胸11椎体上缘

界: L4下缘

侧界: 体中线左右旁开4-5cm

单侧盆腔野



果: 骶髂关节中部, 髂总淋巴结受侵时, 射野上界为L4-L5间和受侵淋巴结上至少2cm

下界: 股骨小转子下5cm

外界: 股骨大转子垂直向

下和受侵淋巴结上缘

上2cm

内界: 闭孔中线, 耻骨联 合上2cm, 直至体中线

NHL的治疗原则《

- 〉不同的类型的NHL治疗有个体化差异
- > 化疗是最重要的治疗方法,尤其对于侵袭性NHL
- > 放疗主要用于局部病变和姑息治疗
- ▶ 靶向治疗: 利妥昔单抗适用于CD20 (+) 的NHL
- 上生物治疗: IFN- 0 适用于蕈样肉芽肿和小裂细胞型
- > 手术: 胃肠道、睾丸淋巴瘤、淋巴结活检术、 一脾切除术 (脾功能亢进)

NHL的治疗原则《

- ▶ 低度恶性NHL: COP方案或CHOP方案化疗
- > 中高度恶性或侵袭性NHL标准治疗原则:

——化疗+受累野照射

NHL化学治疗

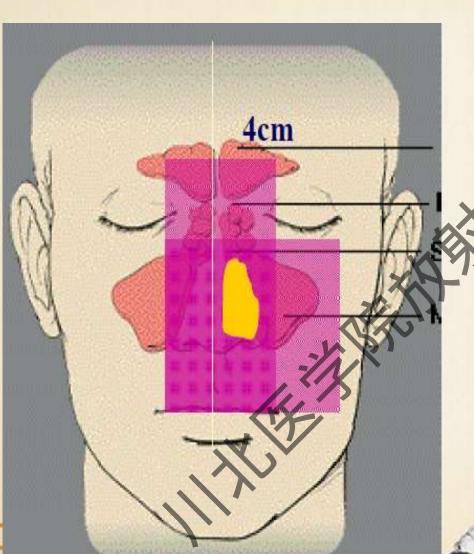
CHOP方案

- ▶环磷酰胺 750mg/m2, iv, d1
- >阿霉素 50mg/m2, iv, d1
- ▶ 长春新碱 1.4mg/m2, iv, d1
- >泼尼松 60mg /m2, po, d1-5

NHL放射治疗《

- ▶B细胞淋巴瘤受累野放疗DT35-50Gy
- →NK/T细胞淋巴瘤放疗为主,受累野照射50-55Gy, 肿瘤残存时补量10-15Gy

NK/T细胞淋巴瘤放疹



原发于鼻腔(鼻腔单发):

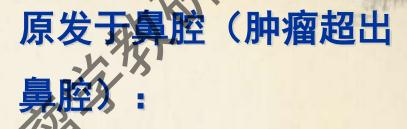
殿射范围:双侧鼻腔、双

侧前组筛窦、硬腭和同侧上

颌窦("L型"野)。

>不做颈部淋巴结预防性照 射。

NK/T细胞淋巴瘤放疗



净前"凸字野"或鼻腔矩形野与双侧耳前野+颈部淋巴结预防性照射

>伴颈部淋巴结转移作全 颈部照射

NK/T细胞淋巴瘤放疹

原发于咽淋巴环:

- >照射范围: 颅底、鼻咽腔、扁桃体、舌根、软 腭背面、口底、全颈及锁骨上下淋巴结引流区。
- ➢照射野的设计: 面颔联合野+中下颈锁骨区的颈前切线野, 若侵犯到鼻腔加鼻前野。

造血干细胞移植《多

- >对复发或持续未达缓解的恶性淋巴瘤患者,随着造血干细胞移植技术的发展,恶性淋巴瘤的治疗进入了一个新的阶段。
- 》一般来说年龄〈60岁,一般状况尚可,无重要脏器严重功能损害,无严重或未控制的感染, 无严重药敏史等,均可进行自身或异基因造血 干细胞移植。



HL国际预后评分 (IP%)

- 》判断进展期患者的预后。
- ①白蛋白<40g/L; ②血红蛋白<10⁵g/L; ③男性; ④年龄
- ≥45岁; ⑤IV期病变; ⑥白细胞增多症 (WBC≥15.0x109/L
-);⑦淋巴细胞减少(淋巴细胞总数少于白细胞总数的8%和 (或)淋巴细胞总数<0.6×10%。)
- ▶以上每项1分。
- >0、1、2、3、4、≥5分组的无进展生存率分别为84%、77%、67%、60%、51%、42%,即每一项不良因素约减少无进展生存率8%。

NHL国际预后指数(1991)

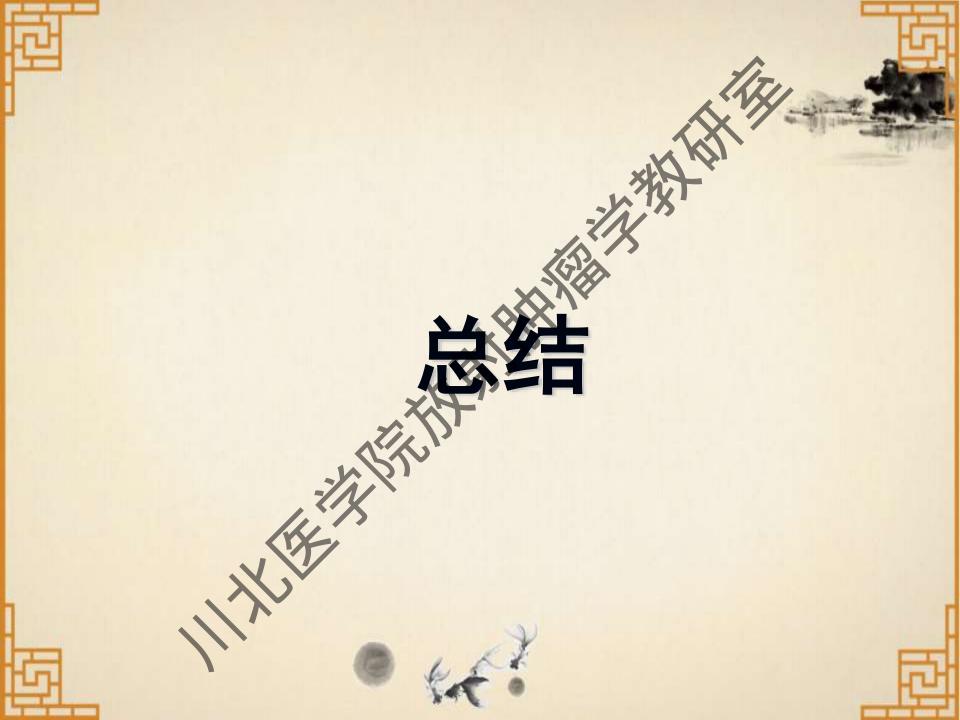
指标	0分	1分 - ///
年龄	≤60岁	>60岁
行为状态	0或1	234
Ann Arbor分期		III或IV
LDH	正常	高于正常
结外病变受侵部位数 🔪	<2个部位	≥2个部位

每一预后不良因素计数为1分,上述5项指标评分的总和即为国际预后指数(IPI),根据IPI进行危险度 分型,0-1为低危,2分为中低危,3分为中高危,4-5分为高危。

NHL国际预后指数(1991)

▶随着危险度的增加,完全缓解率、生存率和

无病生存率逐步下降



总结

理解:

- 1、HL和NHL的病理学分类、Ann Arbor分期、临床表现
- 2、NHL的国际预后指数(IPI)

掌握:

- 1、恶性淋巴瘤的综合治疗原则
- 2、恶性淋巴瘤的放射治疗原则和放射治疗技术

	霍奇金淋巴瘤 (HL)	非霍奇金淋巴 (NHL)
发病	占淋巴瘤的 8%-11%	占淋巴瘤的 89%-92%
好发	平均 30 岁, 儿童发病少见, 且多	各年龄组 随年龄增长而
年龄	为男孩。两个发病峰: 20-30 岁,	增加,男多于女,儿童发
	男女相当; 50 岁左右, 男多于女人	病高于 HD
发热	周期性或不规则	持续性
首发	无痛性、进行性、浅表淋巴结(颈、	浅表淋巴结或结外淋巴
部位	锁骨上) 肿大	组织(内脏、脑等)浸润
扩散	单个或单组淋巴结开始,到邻近的	跳跃式扩散,早期即可累
方式	淋巴结, 再扩散到全身	及结外及全身
组织	RS 细胞、与多种非肿瘤炎症细胞	多为单克隆性、形态单
特点	混合存在	一, 弥漫散在
其他	瘙痒、饮酒后局部疼痛	可能与遗传、辐射有关

参考资料

《肿瘤放射治疗学》第四版

主编 殷蔚伯 协和医科大学出版社

《放射肿瘤学》 第三版

主编 朱广迎 科技文献出版社

《Clinical Radiation Oncology》第二版 作者:

Leonard L. Gunderson, Joel E. Tepper 出版社:

Oversea Publishing House



李开复:创新工场CEO,2013年患恶性淋巴瘤。近

期著作:《向死而生 我修的死亡学分》

