

# 14例结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤患者的临床病理特征与疗效分析

刘素 马静 岳园芳 李倩 杨洪亮 赵海丰  
赵伟鹏 于泳 王晓芳 赵智刚 王亚非 张翼鹭

**【摘要】** **目的** 探讨结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL)患者的临床病理特征及疗效。**方法** 收集14例NLPHL患者的临床资料,对其临床病理特征及近、远期疗效进行相关性分析。**结果** 14例患者均为初治者,男、女各7例,中位发病年龄38(13~54)岁,中位随访时间为55.5(23~189)个月。发病率占同期霍奇金淋巴瘤(HL)的6.3%(14/223)。免疫组织化学检查结果示14例患者CD20均呈(+)/弱(+),CD30均(-),仅1例患者呈CD15弱(+)。14例患者中13例因自觉浅表淋巴结肿大就诊,所有患者惰性起病,病情进展缓慢。7例患者采用单纯化疗,7例患者采用放、化疗联合治疗。14例患者均有效,其中完全缓解(CR)+未证实的CR(CRu)12例。5年无疾病生存率为85.7%,5年总生存率为100.0%。单纯化疗与放、化疗联合治疗相比,不同的化疗方案相比,其近、远期疗效差异均无统计学意义( $P$ 值均 $>0.05$ )。**结论** NLPHL患者瘤细胞呈CD20(+)/弱(+),CD30(-),极少数患者呈CD15弱(+).NLPHL在HL患者中所占比例低,以中青年患者多见,起病缓慢,与经典型HL患者相比疗效较好。

**【关键词】** 霍奇金病; 病理学,临床; 治疗结果; 结节性淋巴细胞为主型

**The clinical and pathological characteristics of 14 patients' nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma** Liu Su, Ma Jing, Yue Yuanfang, Li Qian, Yang Hongliang, Zhao Haifeng, Zhao Weipeng, Yu Yong, Wang Xiaofang, Zhao Zhigang, Wang Yafei, Zhang Yizhuo. Department of Hematology and Blood and Marrow Transplantation, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. National Clinical Research Center for Cancer. Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy. Tianjin 300060, China

Corresponding author: Wang Yafei, Email:prowyf08@gmail.com

**【Abstract】** **Objective** To probe the clinical and pathological characteristics of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL). **Method** The pathologically confirmed 14 cases of NLPHL patients (since January 2001 to December 2012) were collected from Tianjin Medical University Cancer Hospital. The laboratory examinations' results, clinical manifestations, short-term and long-term outcomes of these cases were analyzed in this study. **Results** The immunohistochemistry of all cases showed CD20 (+)/weak (+) and CD30 (-), most of them CD15 (-). The morbidity of NLPHL during the same period of Hodgkin's lymphoma (HL) was around 6.3%. The median age was 38 (13-54) years old, 92.9% of the patients sought medical advice according to self-feeling of superficial lymph nodes. All patients' disease progressed slowly and the sizes of lymph nodes were within 3 cm. Of the 14 patients, 7 patients were treated with chemotherapy and 7 patients chemoradiotherapy. The treatment results showed CR+CRu rate as 85.7% and ORR 100.0%. The rates of 5-year event-free survival (EFS) and overall survival (OS) were 85.7% and 100.0% respectively. Short and long term efficacies between chemotherapy and chemoradiotherapy had no significant differences. Meanwhile, varieties chemotherapy regimens showed no significant effects on short- and long- term efficacies ( $P>0.05$ ). **Conclusions** The pathologically confirmed 14 cases of NLPHL had the classical and tumorous maxi cell, which showed CD20(+)/weak(+) and CD30(-), very few cases showed weak CD15 (+). The incidence of NLPHL was low. The majority of the NLPHL patients were middle-aged and youth. Moreover, the better short- and long-term outcomes over classical HL ones were observed regardless of patients' stage.

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.01.005

作者单位:300060 天津医科大学肿瘤医院血液科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室  
通信作者:王亚非,Email:prowyf08@gmail.com

**【Key words】** Hodgkin disease; Pathology, clinical; Outcome; Nodular lymphocyte predominant

结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤(nodular lymphocyte predominance Hodgkin's lymphoma, NLPHL)仅占霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)的5%<sup>[1]</sup>。与经典HL(CHL)相比其具有不同的病理形态、组织化学(组化)特点、更加惰性的临床表现和更好的预后<sup>[2]</sup>。由于NLPHL发病率低,目前国内有关报道较少。我院2001年1月至2012年12月共收治HL患者223例,其中经病理学及免疫组化检查证实为NLPHL者共14例。在本文中我们对14例患者的实验室检查结果、临床表现以及近、远期疗效进行分析,以提高对该病的认识,为今后临床工作提供参考及借鉴。

### 病例和方法

1. 病例:收集2001年1月至2012年12月在我院病理学及免疫组化检查证实为NLPHL的14例患者的临床及实验室检查资料。临床分期、早期患者的不良危险因素判断、晚期患者国际预后评分(International Prognostic Score, IPS)及疗效评价均参照美国国家癌症综合网(NCCN)评价标准<sup>[3]</sup>;疗效评价分为完全缓解(CR)、未证实的CR(CRu)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)或复发、死亡。

2. 随访:采用电话及门诊复诊的方式对患者进

行随访。随访截止时间为2014年5月,平均随访时间为55.5(23~189)个月。无疾病生存(EFS)时间定义为治疗结束至随访终点发生死亡、疾病进展等事件的生存时间。总生存(OS)时间定义为开始治疗至随访终点或任何原因死亡的时间。

3. 统计学处理:采用SPSS19.0软件进行统计学分析,统计描述资料分析采用卡方检验或Fisher精确检验,生存分析采用Kaplan-Meier法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 病理特征:①形态学特征:淋巴结结构部分或全部被结节和弥漫混合的病变取代,瘤细胞多位于结节内,呈经典的结节性生长方式。瘤细胞的胞质少或中等,淡染;胞核呈多叶、泡状;核膜清楚;染色质细小;核仁小而清晰,贴核膜排列,少数有较大核仁,但缺乏核仁周晕;瘤细胞散在分布于小淋巴细胞为主及不等量的上皮样组织细胞的背景中,缺乏明显的浆细胞、嗜酸性粒细胞和中性粒细胞。②免疫组化特点:14例患者的肿瘤细胞均呈CD20(+)/弱(+)、CD30(-)。7例患者呈EMA(+)/弱(+),1例患者呈CD15弱(+),2例患者呈CD3局灶性(+)(表1)。

2. 临床特征:14例均为初治患者,男、女各7例,

表1 14例结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤患者免疫组织化学特征

例号	性别	年龄(岁)	CD20	CD45	CD79 $\alpha$	EMA	CD15	CD30	CD3
1	女	31	部分+	部分+	弱+	+	-	-	-
2	男	38	+	+	+	-	-	-	局灶性+
3	男	24	部分+	+	-	弱+	-	-	-
4	女	50	部分+	+	部分+	-	-	-	-
5	女	18	部分+	部分+	部分+	-	-	-	-
6	女	13	+	部分+	+	+	-	-	-
7	女	27	+	部分+	+	弱+	弱+	-	-
8	男	50	+	+	弱+	-	-	-	-
9	男	40	+	+	-	+	-	-	局灶性+
10	男	39	部分+	+	部分+	-	-	-	-
11	男	54	部分+	部分+	+	弱+	-	-	-
12	女	42	+	部分+	+	-	-	-	-
13	女	45	+	部分+	弱+	-	-	-	弱+
14	男	28	+	-	弱+	+	-	-	-

注:+:阳性;-:阴性

中位年龄38(13~54)岁,其中<40岁者8例、≥40岁者6例;儿童患者(<14岁)1例;无60岁以上患者。占我院同期初治HL患者的6.3%(14/223)。

13例患者因自觉浅表淋巴结肿大就诊(10例起病于颈部淋巴结区域,3例起病于其余浅表淋巴结区域),1例起病于纵隔淋巴结区域。所有患者病情进展缓慢,淋巴结均在3 cm以内。初诊时合并B症状(发热、盗汗、体重减轻)者4例,Ann Arbor分期早期(I或II期)者10例(其中伴不良预后因素者3例),晚期(III或IV期)者4例(其中IPS积分≥4分者1例)。浅表淋巴结B超及CT显示:受累淋巴结区域数≥3个者12例,伴脾肿大者3例,均未发现肝脏肿大。5例患者行骨髓细胞形态学检查,均为三系增生骨髓象,未见骨髓受累。所有患者血常规及肌酐、尿素水平检查未见异常。血清白蛋白(ALB)<40 g/L者2例,LDH>正常值上限者5例(正常值范围为0~248 U/L)。

3. 治疗方法及疗效:14例患者中7例接受单纯化疗,7例接受放、化疗联合的综合治疗。化疗方案包括:ABVD(阿霉素、博来霉素、长春花碱、达卡巴嗪)方案(7例)、BEACOPP(博来霉素、依托泊苷、阿霉素、环磷酰胺、长春新碱、丙卡巴肼、泼尼松)方案(4例),CHOPE(环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、泼尼松、依托泊苷)方案(3例)。疗程数4~6个。放疗方式包括:扩大野放疗(Extended-field radiation therapy, EFRT)和受累野放疗(Involved-field radiation therapy, IFRT)。7例放疗患者中接受EFRT者2例,接受IFRT者5例;中位放疗剂量为36(20~50)Gy。PD者2例,经病理学检查证实病理类型无转化倾向,予以更换方案化疗2~4个周期后疗效均达PR。14例患者中位生存时间为35(23~189)个月。截至随访结束所有患者均存活。5年EFS率为85.7%,5年OS率为100.0%(图1)。结束治疗时是否达CR/CRu、单纯化疗与化疗联合放疗之间以及不同化疗方案之间比较,EFS和OS率差异均无统计学意义(P值均>0.05)(表2)。

### 讨 论

NLPHL形态学上的特点表现在淋巴结结构部分或全部被结节或弥漫混合的病变取代,其肿瘤细胞体积大、有一个大核、胞质少,核常重叠或分叶,甚至呈爆米花样,因此又称“爆米花”样细胞。病理组织免疫组化染色几乎所有NLPHL患者淋巴和组

表2 14例结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤患者不同治疗模式近期疗效比较[例数(%)]

组别	例数	CR+CRu	P值
治疗方法			1.000
单纯化疗	7	6(85.7)	
化疗联合放疗	7	6(85.7)	
Ann Arbor分期 I~II期			0.749
单纯化疗	4	4(100.0)	
化疗联合放疗	6	5(83.3)	
Ann Arbor分期 III~IV期			0.410
单纯化疗	3	2(66.7)	
化疗联合放疗	1	1(100.0)	
不同化疗方案			0.433
ABVD方案	7	6(85.7)	
BEACOPP方案	4	3(75.0)	
CHOPE方案	3	3(100.0)	
不同放疗方案			0.390
扩大野放疗	2	2(100.0)	
受累野放疗	5	4(80.0)	

注:ABVD方案:阿霉素、博来霉素、长春花碱、达卡巴嗪;BEACOPP方案:博来霉素、依托泊苷、阿霉素、环磷酰胺、长春新碱、丙卡巴肼、泼尼松;CHOPE方案:环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、泼尼松、依托泊苷;CR:完全缓解;CRu:未证实的完全缓解

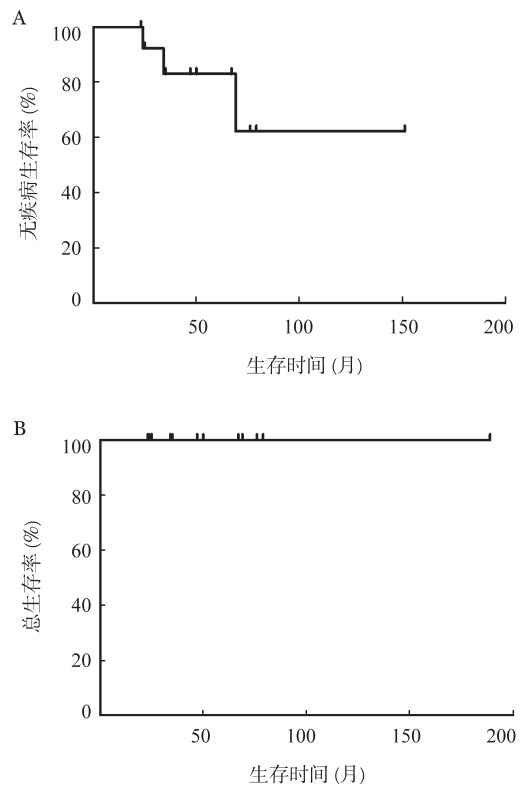


图1 14例结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤患者无疾病生存(A)和总生存(B)曲线

织细胞(L&H细胞)呈CD20、CD79α、CD45(+),约50%的NLPHL患者EMA(+);几乎所有NLPHL患

者L&H细胞不表达CD15、CD30及CD3。本组资料中NLPHL患者的瘤细胞多位于结节内,呈经典的肿瘤性大细胞;所有患者呈CD20(+)/弱(+),CD30均(-),7例患者呈EMA(+)/弱(+),1例患者呈CD15弱(+)。与2008版WHO<sup>[4]</sup>及国内黄潞和黄韵红<sup>[5]</sup>报道的NLPHL患者病理细胞形态及免疫组化特征类似。

总体而言,NLPHL发病率低,约占所有HL的5%<sup>[1]</sup>,多发生于中青年男性患者,儿童及老年患者少见,男、女比例为3:1<sup>[2]</sup>。国内周佳丽等<sup>[6]</sup>分析了135例HL患者资料,其中NLPHL者6例,占4.7%。本组14例NLPHL患者占我院同期HL患者的6.3%;57.1%患者年龄<40岁,儿童患者仅1例,无老年患者,与国外文献报道类似。本组男、女比例为1:1,与国外报道有差异,可能与病例数少有关。

德国HL研究小组(GHSG)2013年回顾分析了423例NLPHL患者的临床特征<sup>[7]</sup>。NLPHL患者多以浅表淋巴结起病且进展缓慢,少数具有B症状,大部分诊断时处于早期(I或II期),IPS积分多处于低/中危;少数患者的ALB水平<40 g/L、LDH水平>正常值上限。本研究14例NLPHL患者中13例患者因自觉浅表淋巴结肿大就诊,所有患者病情进展缓慢,淋巴结均在3 cm以内,患者初诊时的临床特征与国外大样本回顾性分析结果基本类似。

整体上NLPHL患者呈惰性进展,其近、远期疗效均好于CHL患者。由于NLPHL发病率低、病例数有限,目前缺乏随机对照研究来比较不同治疗方案,支持治疗决策的数据主要来自单中心回顾性研究。有研究显示对于初治早期(I A、II A期)NLPHL患者采用单纯放疗可获得很好的疗效;Schlembach等<sup>[8]</sup>的研究结果显示,I A期NLPHL患者单纯放疗5年OS率达到100%。Chen等<sup>[9]</sup>的研究结果显示I、II期患者放疗、放疗联合化疗、单纯化疗效相当。本研究早期患者均采用化疗或放、化疗联合治疗,CR+CRu率为90.0%,5年EFS率为90.0%,5年OS率为100.0%。晚期NLPHL患者整体疗效略差于早期患者。NCCN指南推荐既可以采用CHL治疗方案(如ABVD方案)也可以采用非霍奇金淋巴瘤(NHL)化疗方案(如CHOP方案);本研究中晚期患者CR+CRu率为75.0%,5年EFS率为

75.0%,5年OS率为100.0%。文献报道NLPHL患者复发后预后仍较好,50%~70%患者在第一次复发后经治疗能持久缓解<sup>[10]</sup>,而且NLPHL转化为NHL风险较CHL高。本研究中2例患者疾病进展,经病理学检查证实未发生转化,予以更换为BEACOPP方案化疗2~4个周期后均达PR。

由于本研究病例数有限,单纯化疗与化疗联合放疗相比、不同的化疗方案相比,其近、远期疗效差异均无统计学意义(*P*值均>0.05)。

综上所述,本组患者瘤细胞CD20均呈(+)/弱(+),CD30均(-),极少数患者呈CD15弱(+).NLPHL占同期HL患者的6.3%,以中青年患者多见,起病缓慢,与CHL患者相比疗效较好。

#### 参考文献

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9-29.
- [2] Lee AI, LaCasce AS. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma [J]. Oncologist, 2009, 14(7): 739-751.
- [3] Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. Hodgkin lymphoma, version 2.2012 featured updates to the NCCN guidelines [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2012, 10(5): 589-597.
- [4] Sabattini E, Bacci F, Sagrasso C, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview [J]. Pathologica, 2010, 102(3): 83-87.
- [5] 黄潞, 黄韵红. 结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤七例 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2010, 19(10): 618-619.
- [6] 周佳丽, 吴修进, 代阳, 等. 135例初治霍奇金淋巴瘤患者临床分析 [J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(4): 304-308.
- [7] Fanale M. A novel prognostic scoring system for NLPHL [J]. Blood, 2013, 122(26): 4154-4155.
- [8] Schlembach PJ, Wilder RB, Jones D, et al. Radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin's disease [J]. Cancer J, 2002, 8(5): 377-383.
- [9] Chen RC, Chin MS, Ng AK, et al. Early-stage, lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: patient outcomes from a large, single-institution series with long follow-up [J]. J Clin Oncol, 2010, 28: 136-141.
- [10] Wirth A, Yuen K, Barton M, et al. Long-term outcome after radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A retrospective multicenter study of the Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group [J]. Cancer, 2005, 104: 1221-1229.

(收稿日期:2014-08-27)

(本文编辑:刘志红)