

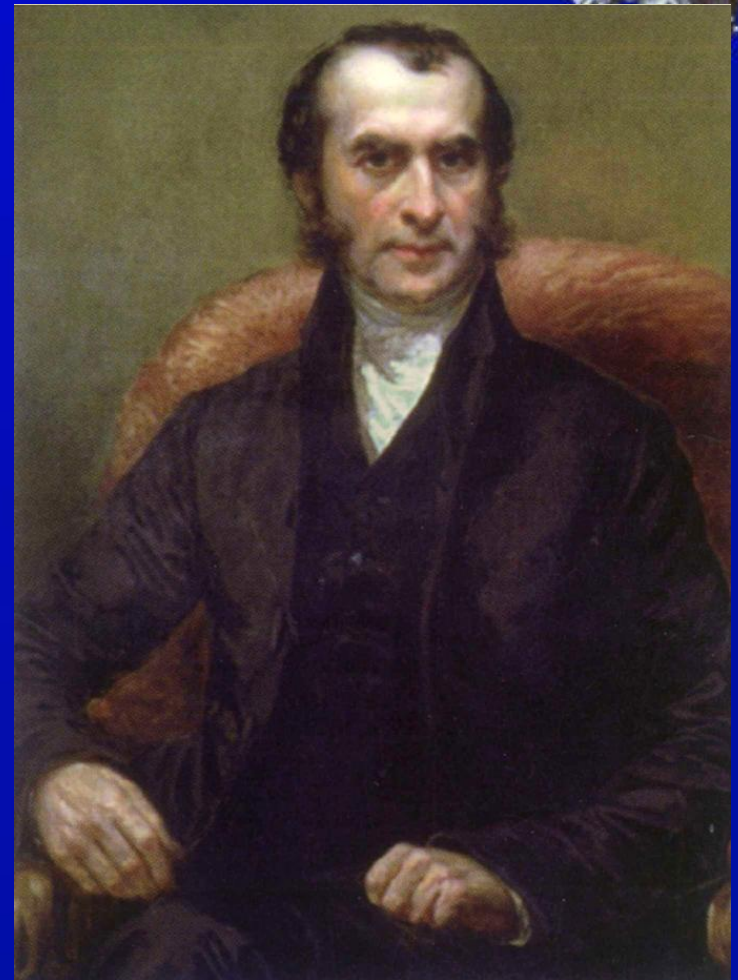
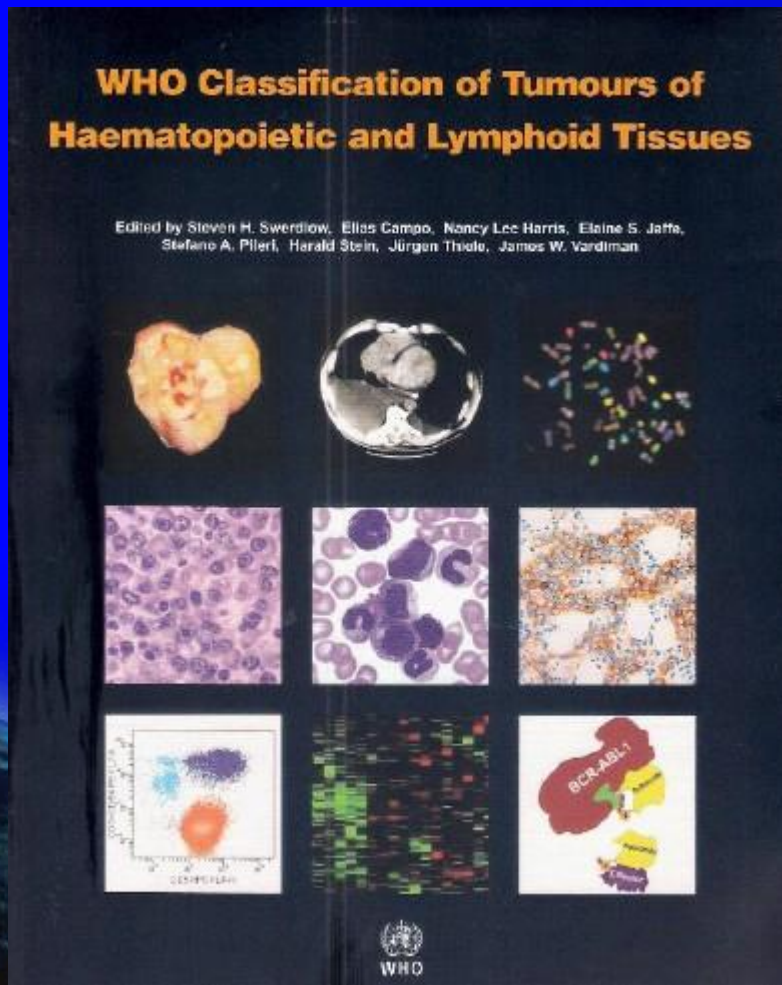
霍奇金淋巴瘤

(Hodgkin lymphoma)





2



霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin lymphoma)



3

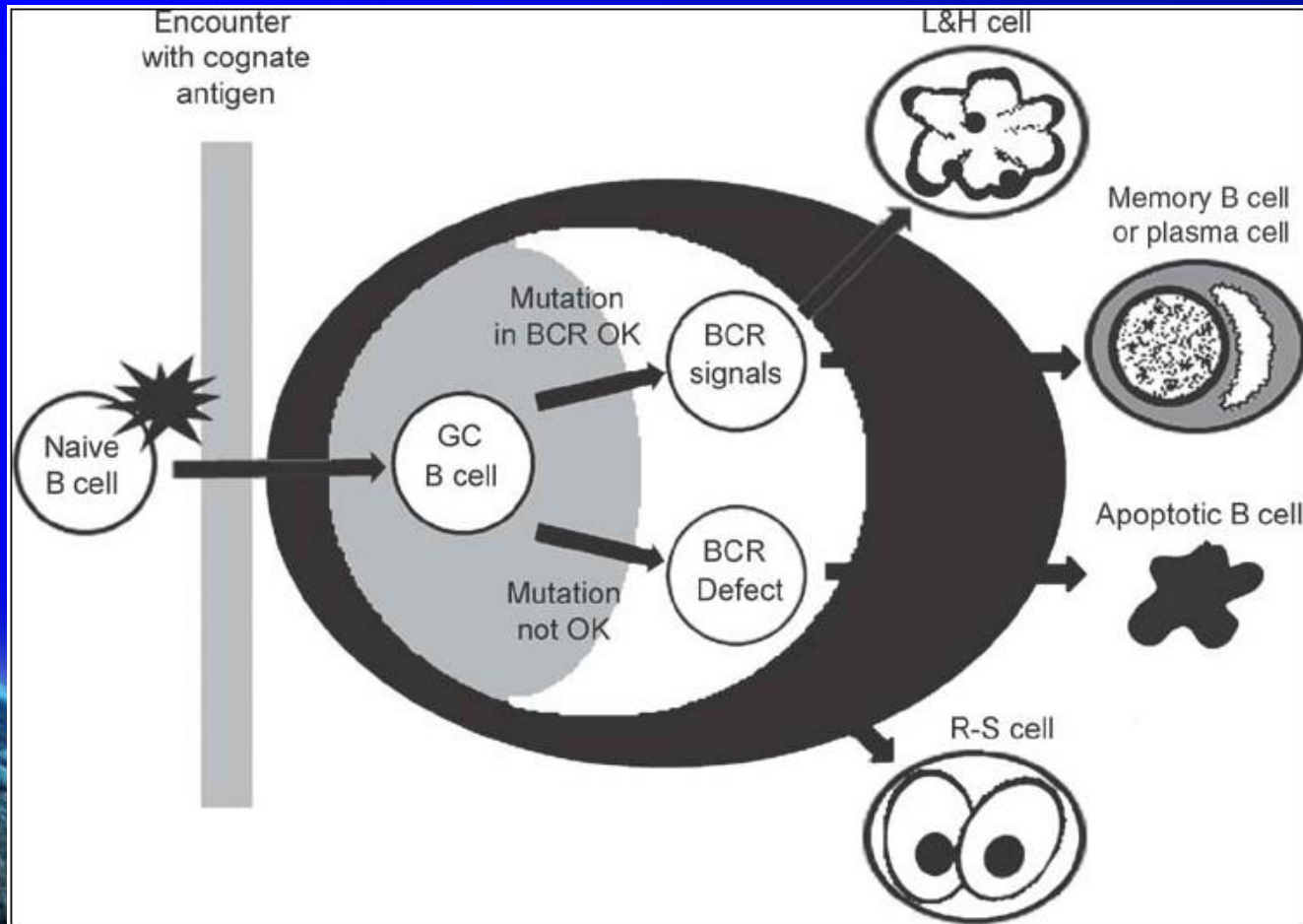
- 通常起源于淋巴结，尤其是颈部；
- 双峰年龄分布，大多数发生于年青人；
- 非肿瘤性背景中散在分布单核或多核性的大肿瘤细胞
- 肿瘤细胞常被T淋巴细胞包绕
- 约占淋巴瘤的30%

霍奇金淋巴瘤认识的历史发展



1832	Thomas Hodgkin publishes initial series
1856	Wilks names entity after Hodgkin
1872–1878	Langhans and Greenfield describe histology of entity
1898–1902	Sternberg and Reed define characteristic neoplastic cell
1947	Jackson and Parker sub-classify by histology as Hodgkin granuloma, sarcoma, and paraganuloma
1966	Lukes and Butler propose classification of nodular sclerosing, mixed-cellularity, and lymphocyte depleted
1994	REAL classification recognizes nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma
2001	WHO recognizes Hodgkin's disease as a lymphoma and lymphocyte-rich classical Hodgkin as a subtype
2008	Growing body of evidence supports a germinal center origin for Hodgkin lymphoma

起源于生发中心B细胞？



类型



- 结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤(NLPHL)
- 经典型霍奇金淋巴瘤(CHL)
 - 结节硬化性经典型霍奇金淋巴瘤 (NS-CHL)
 - 富于淋巴细胞性经典型霍奇金淋巴瘤 (LR-CHL)
 - 混合细胞性经典型霍奇金淋巴瘤 (MC-CHL)
 - 淋巴细胞消减性经典型霍奇金淋巴瘤 (LD-CHL)

结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤



- 单克隆性B细胞肿瘤
- 结节性增生或结节性和弥漫性混合增生，其中散在肿瘤性大细胞。
- 位于滤泡树突状细胞（FDC）球形大网中，其中充满了非肿瘤性淋巴细胞和组织细胞。

形态学



- 淋巴结结构部分或全部被结节性或结节性和弥漫性混合的病变取代
- 病变主要由小淋巴细胞、组织细胞和其中的大肿瘤细胞组成
- 细胞体积大，胞质少，通常具有一个大细胞核。核常折叠或分叶，甚至呈爆米花样，因而称“爆米花”细胞。核仁多个，嗜碱性，较霍奇金和Reed-Sternberg细胞的核仁小。

形态学



- 有的肿瘤细胞可为一个明显的细胞核仁和/或多核，与经典RS细胞在形态学上难于区分。
- 弥漫区主要由小淋巴细胞和组织细胞组成，后者可单个或成簇存在。
- 该瘤很少单纯为弥漫性形式出现。根据现在的标准，在弥漫性病变中只要找到一个具有典型NLPHL特征的结节，就足以排除THRLBCL。

免疫表型

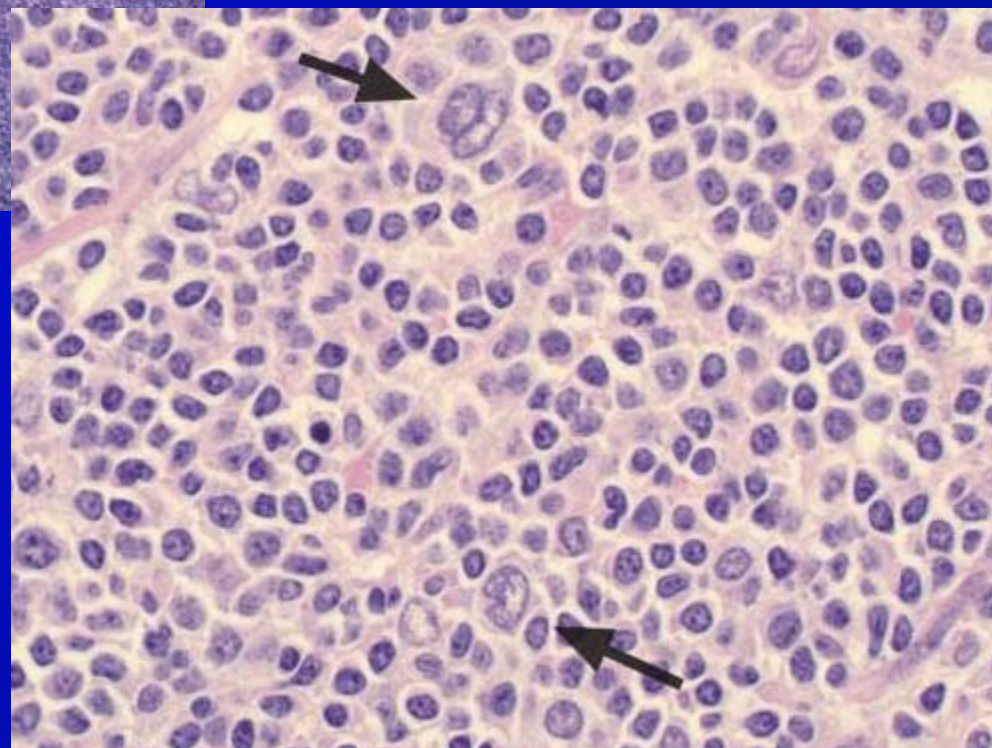
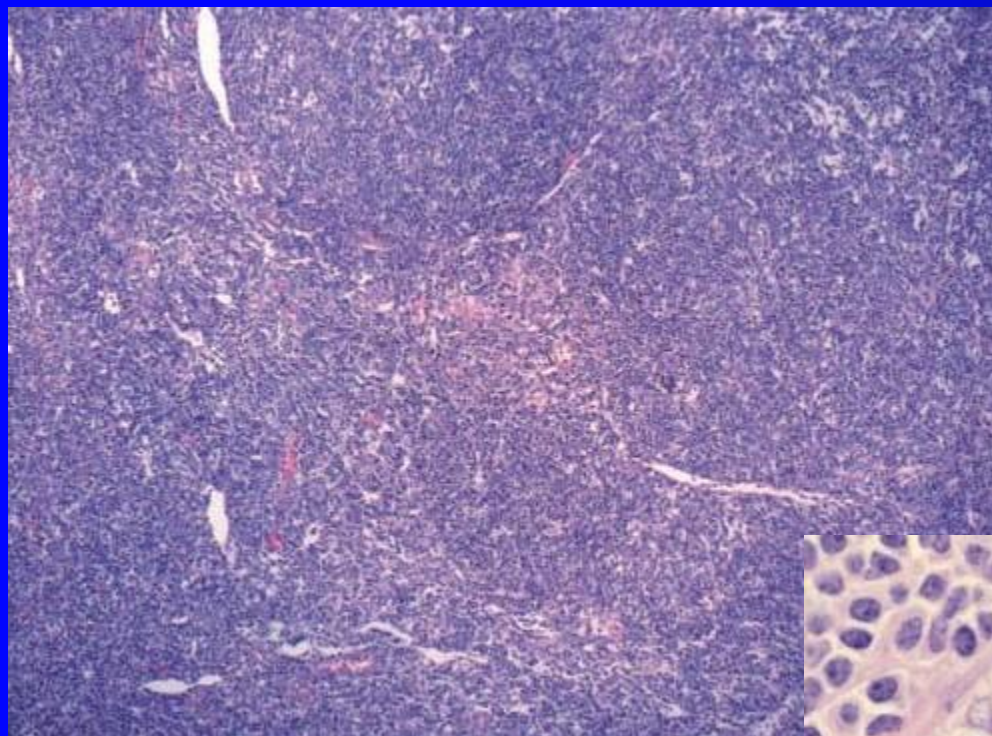


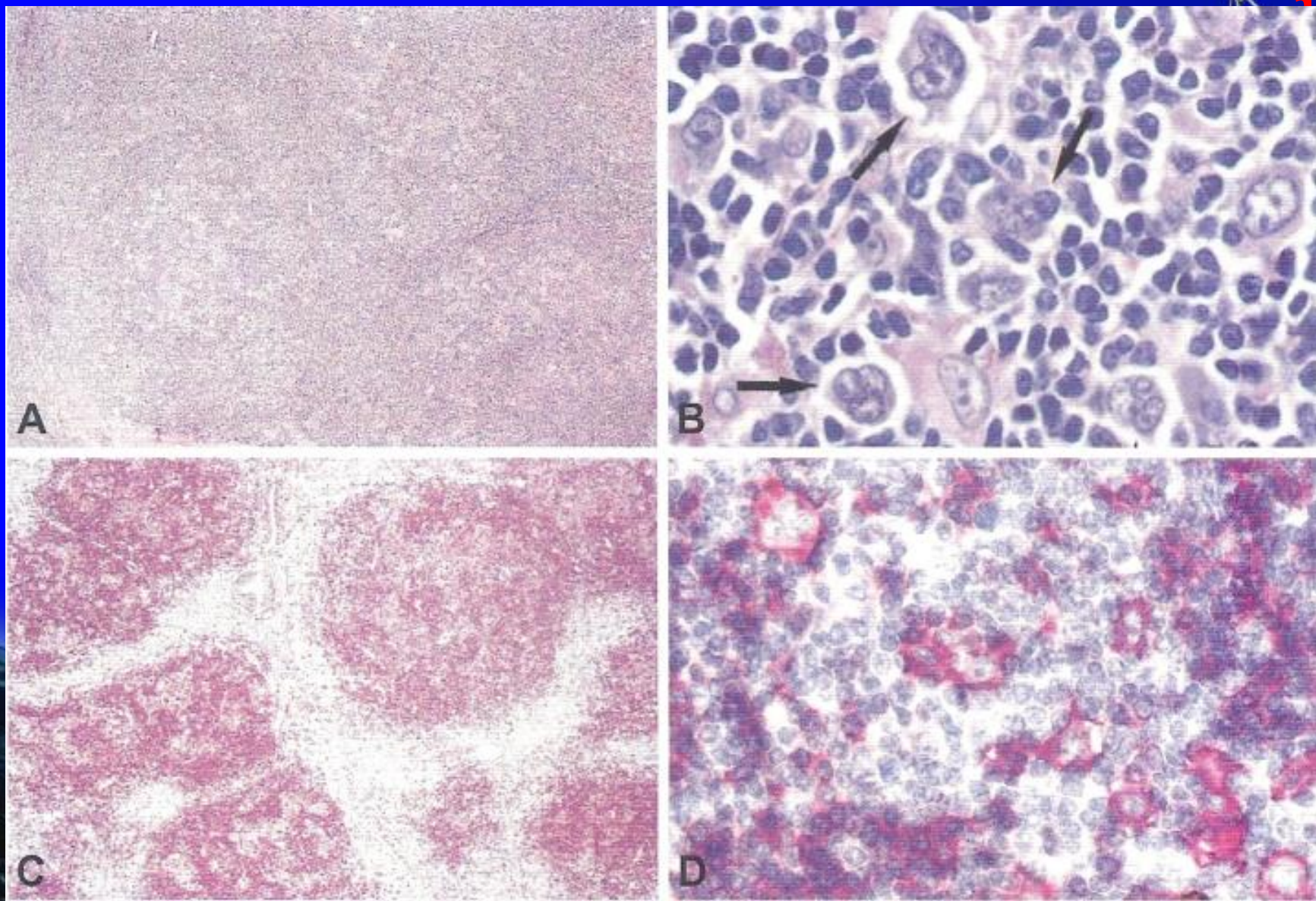
- 在几乎所有病例中呈**CD20**、**CD79a**、**Bcl-6**和**CD45**阳性；
- 超过一半的病例**EMA**阳性
- 与经典型霍奇金淋巴瘤中的**RS**细胞比较，在**NLPHL**中**Oct-2**、**BOB.1**和**AID**均阳性表达。

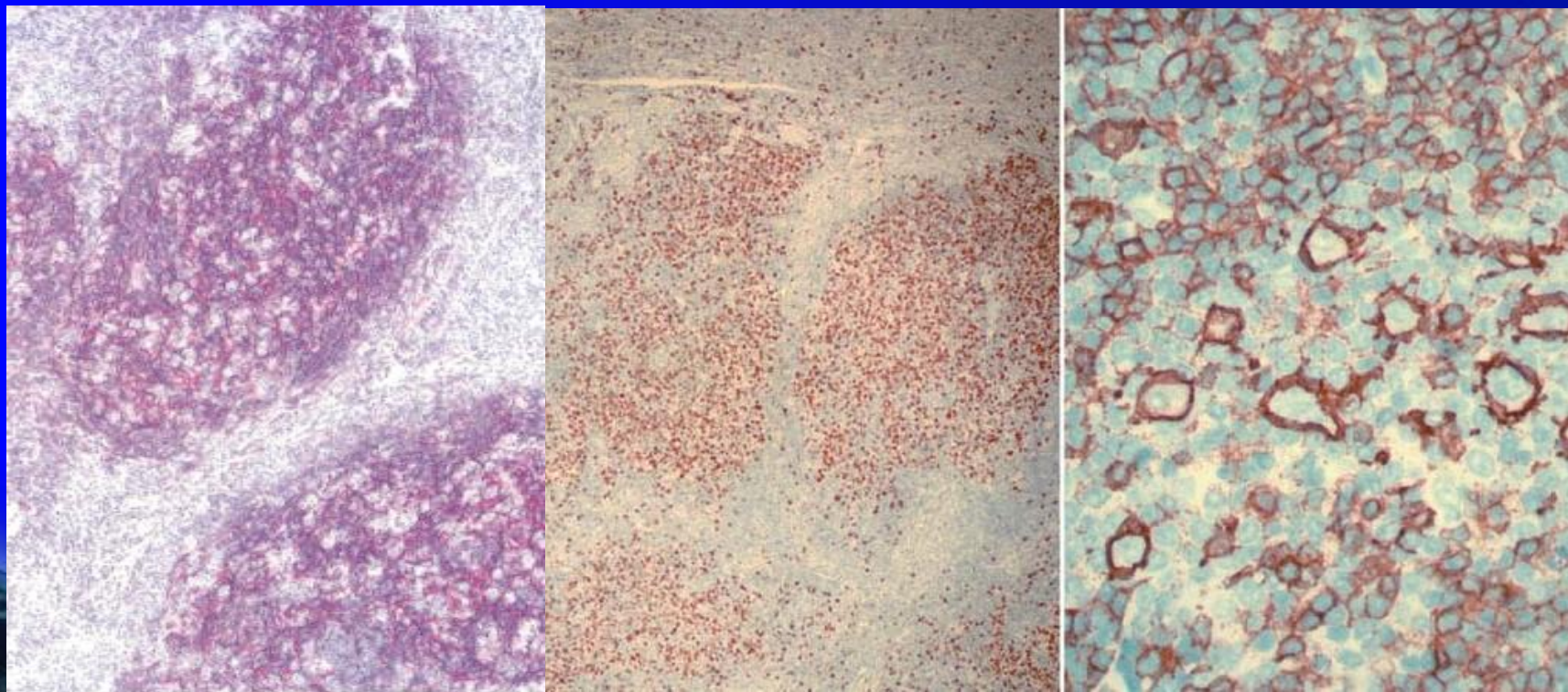
免疫表型



- 几乎所有病例都不表达CD15和CD30。
- 多数肿瘤细胞周围有一圈CD3阳性T细胞和少量CD57阳性T细胞环绕。
- 背景结构是由FDC构成的球形大网，其中充满了多量小B细胞、CD4+/CD57+T细胞。
- 在鉴别诊断中，如果小B细胞缺失，而出现CD8+细胞和TIA1+细胞则更倾向诊断原发性THRLBCL。

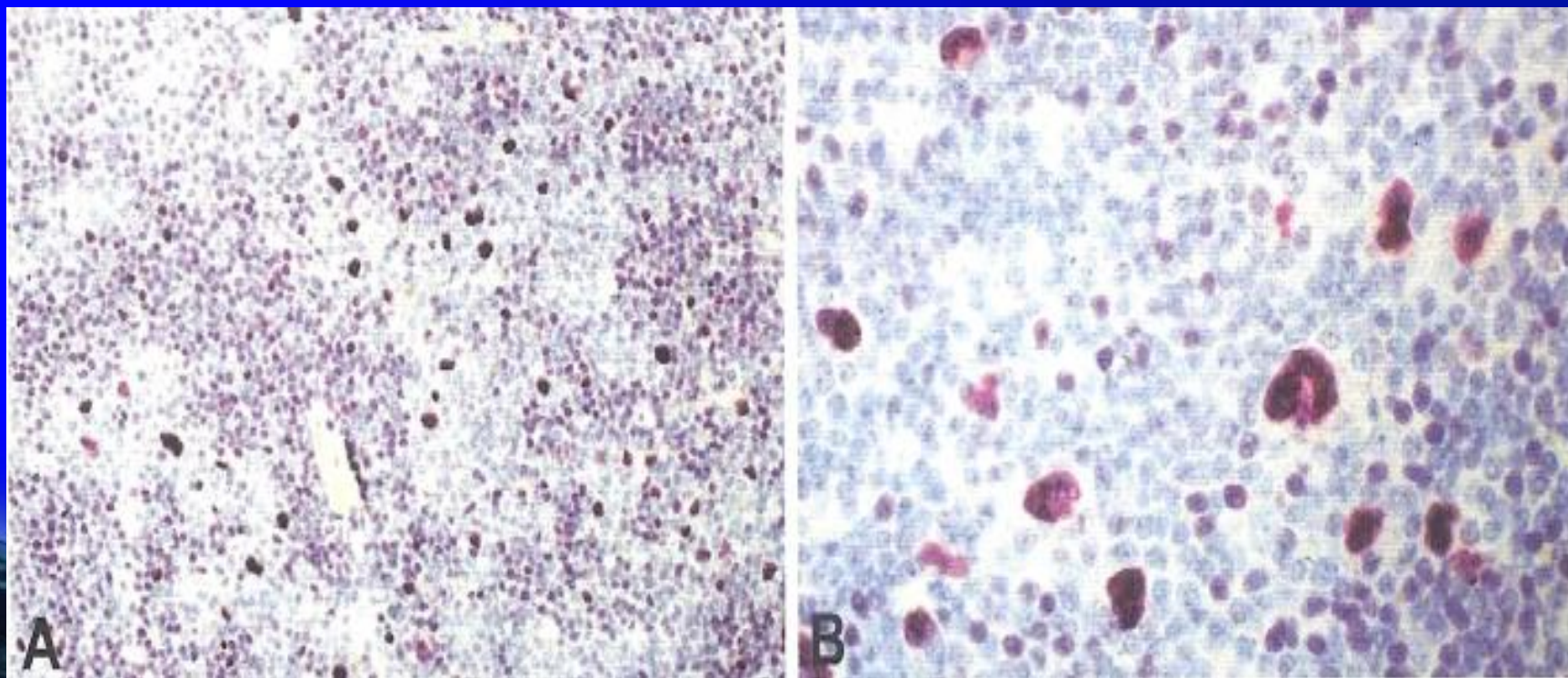








15



鉴别诊断



- NLPHL和PTGC
- NLPHL和THRLBCL
- NLPHL和LRCHL

经典型霍奇金淋巴瘤

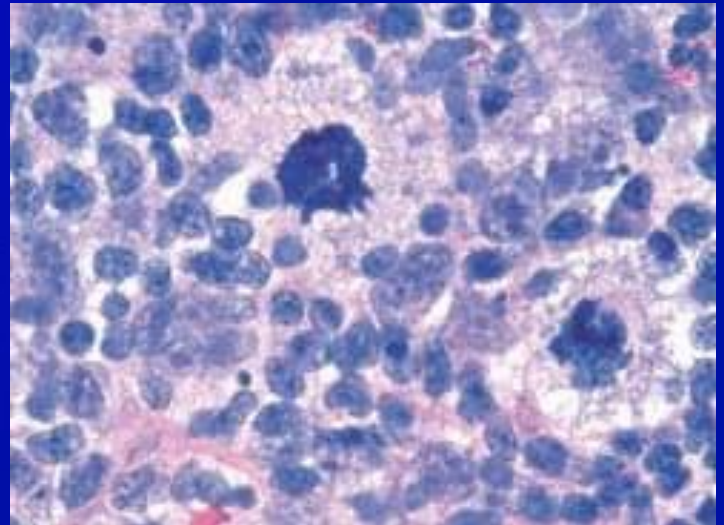
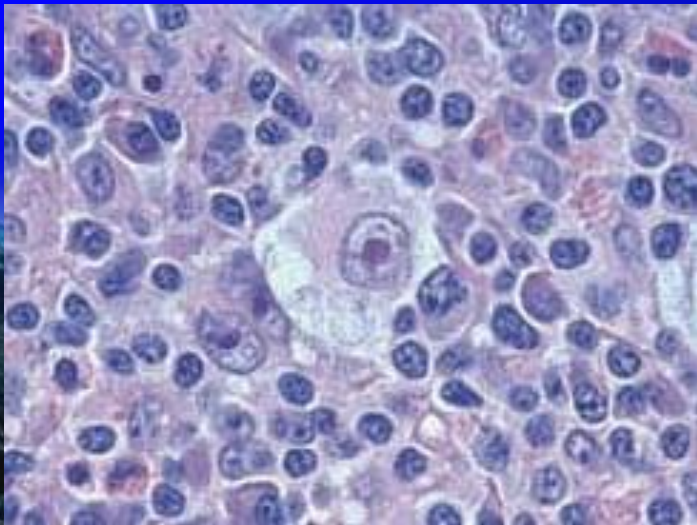
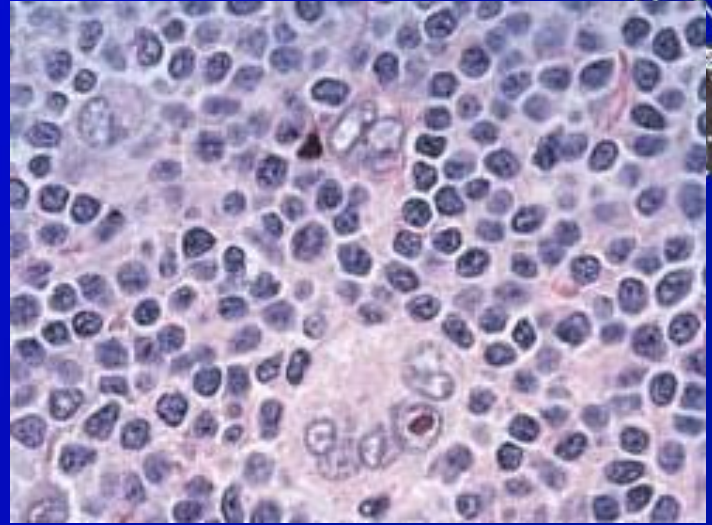
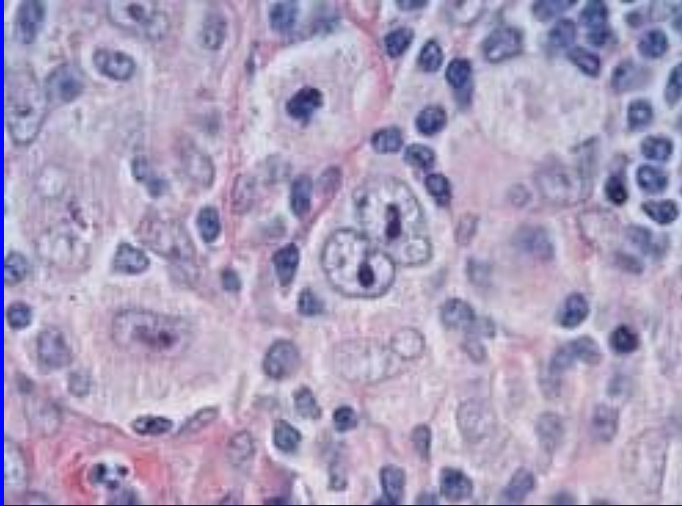


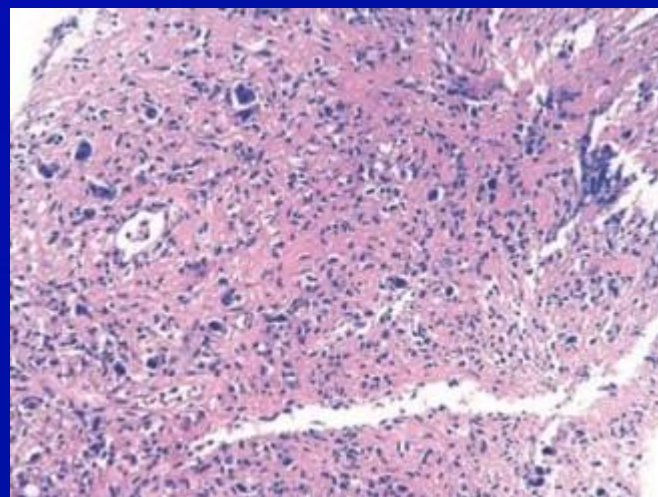
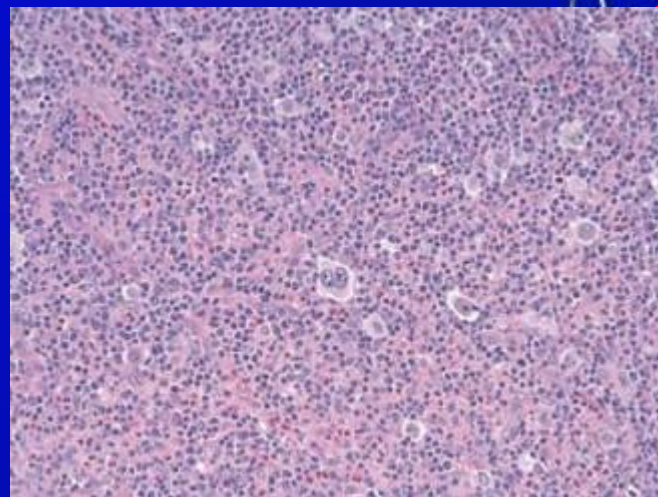
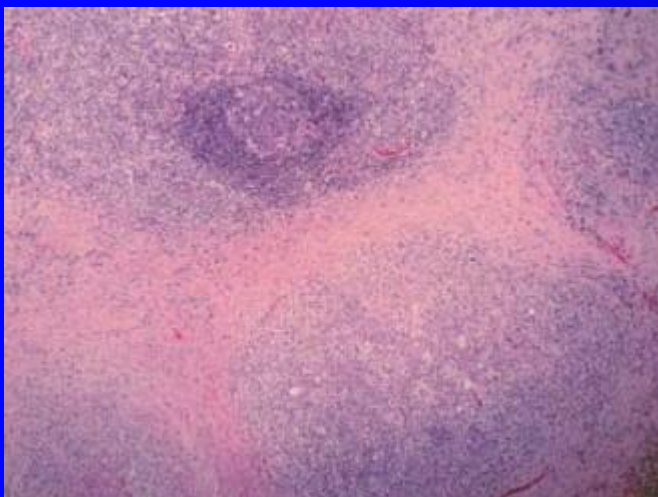
- 单克隆性淋巴细胞肿瘤（多起源于B细胞）
- 单核的霍奇金（Hodgkin）细胞和多核的Reed-Sternberg细胞（RS）
- 背景中有数量不等的非肿瘤性小淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、组织细胞、浆细胞、纤维母细胞和胶原纤维
- 根据背景的成分和RS细胞的形态可分为4个亚型

形态学



- 大量炎症细胞的背景下混合不同数量的RS细胞。诊断性RS细胞是一种丰富嗜碱性胞质的大细胞，至少有2个核或分叶状核，核大圆形，核膜清楚，染色质淡，单个嗜酸性核仁，有核周空晕。诊断性RS细胞必须是每个核叶至少有一个核仁。
- 单核的大细胞为肿瘤细胞变异型称为霍奇金细胞。有的RS细胞胞质致密，核固缩，这种变异型细胞称为“干尸”细胞。陷窝细胞是NSHL的特征。

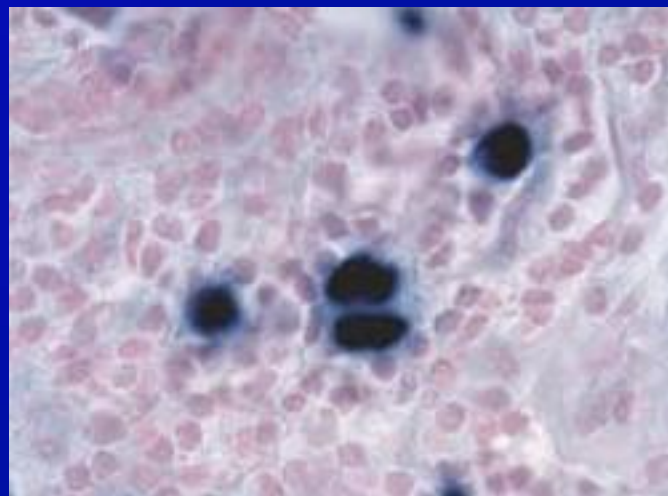
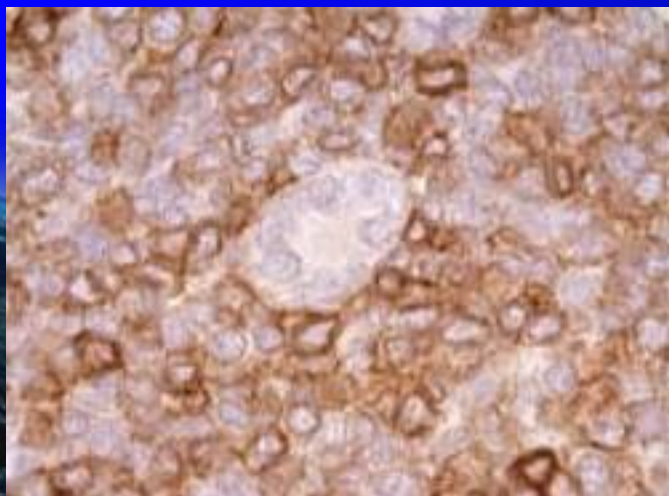
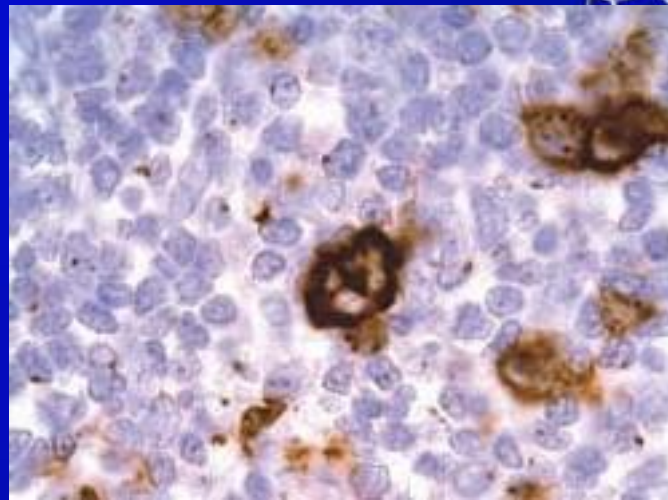
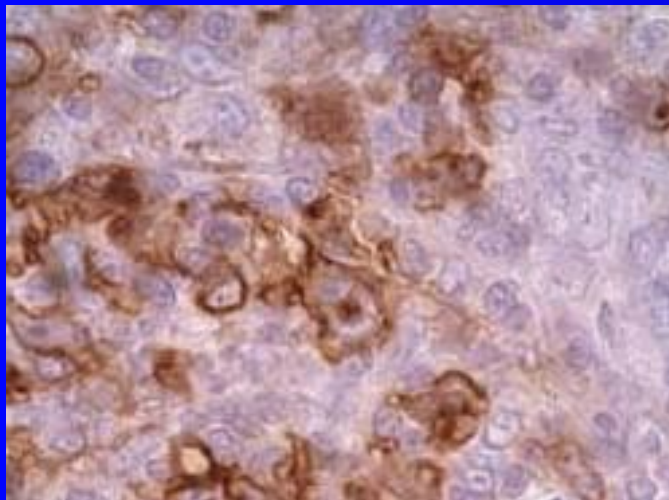


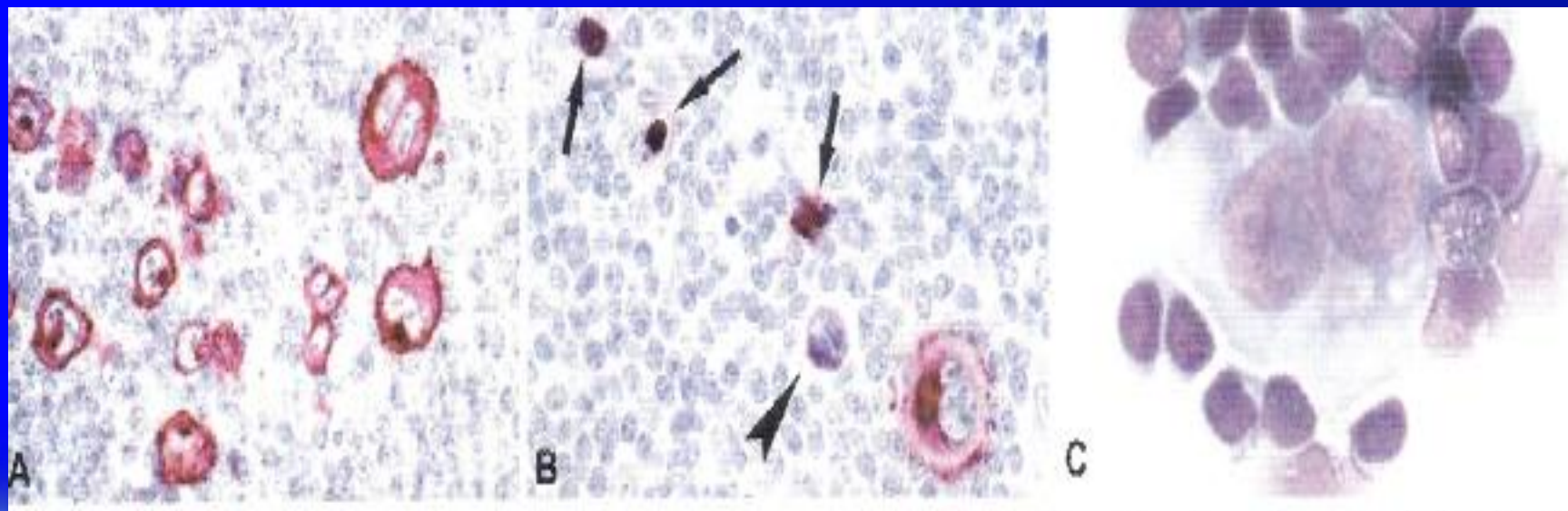


免疫表型



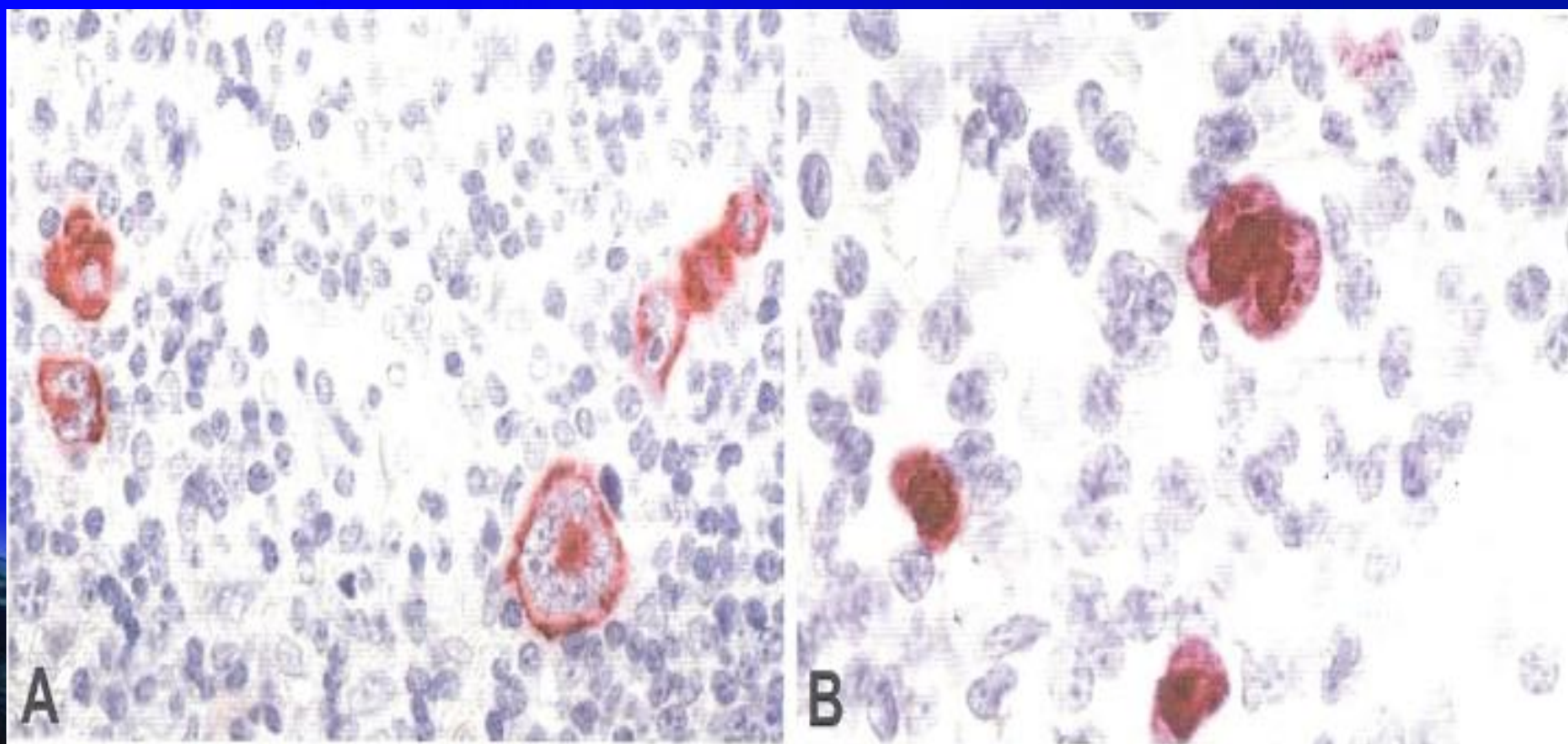
- 几乎所有的RS 细胞呈CD30阳性，75-85%呈CD15阳性，通常CD45、CD68阴性。
- CD30和CD15阳性部位在细胞膜及细胞质的高尔基区。亦可仅有极少数肿瘤细胞呈CD15阳性，并且阳性细胞仅局限在高尔基区。
- 约30-40%病例可有CD20表达，CD79a很少阳性。
- 约95%病例表达PAX5，PAX5在RS细胞表达较反应性B细胞弱，这样容易辨认。MUM1在RS细胞中总是阳性表达。
- 90%不存在Oct-2和BOB.1
- EBV在RS细胞中的感染率与组织学亚型有关







24

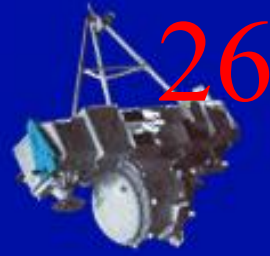


鉴别诊断



- CHL和ALCL
- CHL和THRLBCL
- CHL和PMLBCL
- CHL和具有间变性形态DLBCL
- 其它淋巴瘤中类似于CHL的大细胞

结节硬化性经典型霍奇金淋巴瘤



- 由纤维条带围成结节
- 陷窝型RS细胞

形态学



- 淋巴结表现为结节，结节周围包绕纤维条带（结节硬化）。
- 至少有一个结节被纤维母细胞含量少的宽胶原带包绕。纤维化的过程通常伴有淋巴结包膜增厚。
- NSCHL中的RS细胞、小淋巴细胞和其他非肿瘤性细胞数量变化很大。

形态学

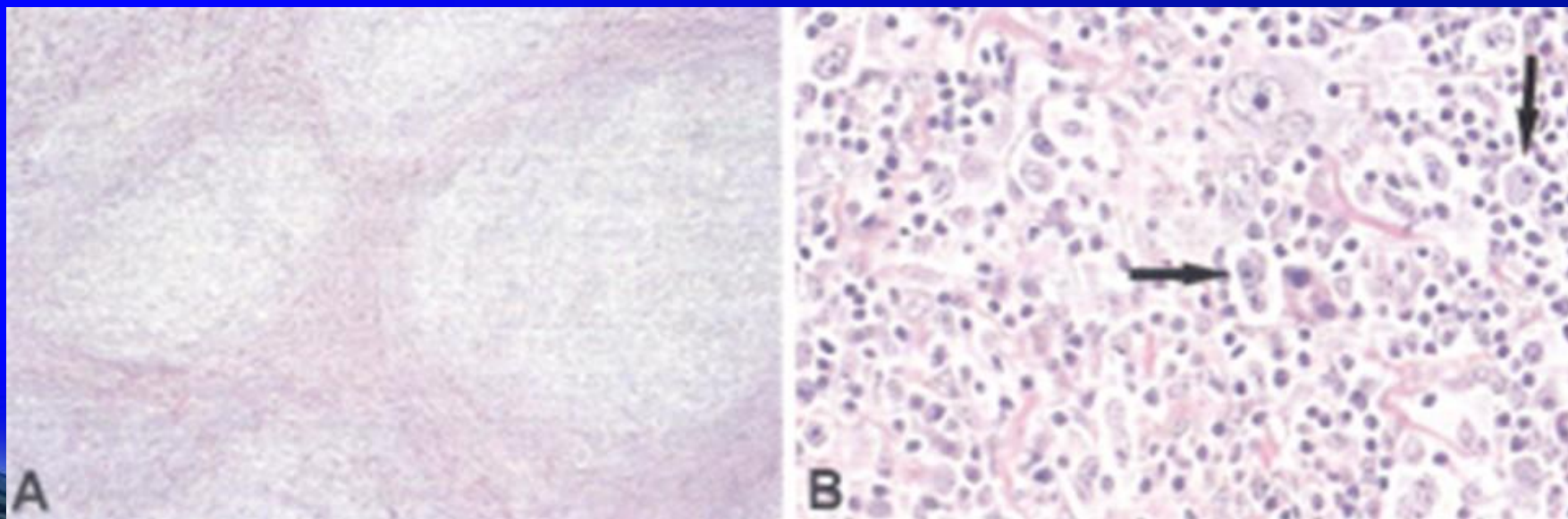


- 这型CHL的RS细胞较其他CHL核更多的分叶且分叶较小，核仁更小，胞质更丰富。
- 经甲醛固定，RS细胞常发生收缩，因此，这些细胞看起来像处在一个陷窝中，故称为“陷窝细胞”。

免疫表型



- 瘤细胞具有CHL的表型
- EBER或LMP1的检出率较混合细胞型少



富于淋巴细胞性经典霍奇金淋巴瘤

31

- 具有散在RS细胞
- 背景常呈结节状或弥漫性（较少见）
- 其中有大量小淋巴细胞，无中性粒细胞和嗜酸性粒细胞。

形态学

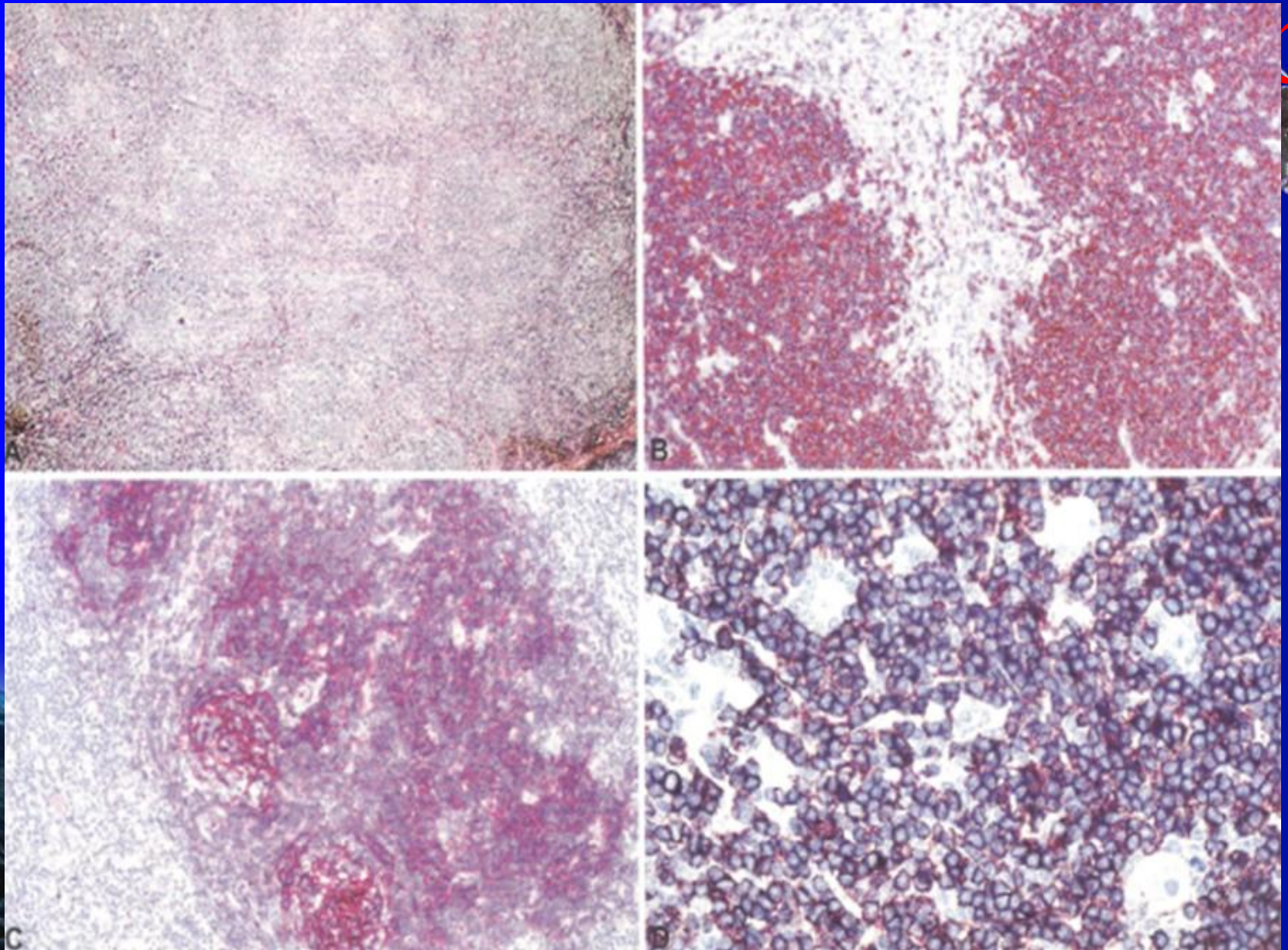


- 有两种生长方式：结节性（常见）和弥漫性（少见）
- 结节由小淋巴细胞组成，可有生发中心（常常偏心、体积小或退化）。
- RS细胞多于生发中心外的小淋巴细胞中，这一亚型容易与NLPHL混淆。

免疫表型



- 可通过免疫表型来鉴别所有的LRCHL和NLPHL病例
- LRCHL与CHL中其它亚型的RS细胞具有相同的免疫表型（CD30+、CD15+/-、CD20-/+）。
- 结节内的小淋巴细胞具有套细胞的特点
- LMP1的表达比NSCHL更常见，但比MCCHL少。



混合细胞性经典型霍奇金淋巴瘤

35

- 有散在的经典RS细胞
- 背景为弥漫性或模糊的结节样混合炎性细胞，无结节硬化纤维增生。
- 不能分入其它类型的CHL的病例放入此类

形态学

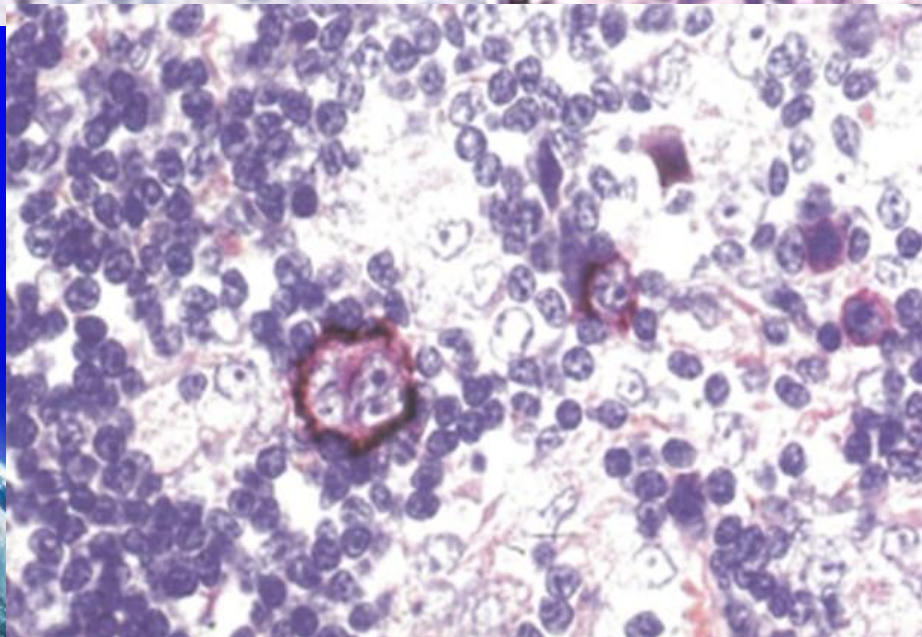
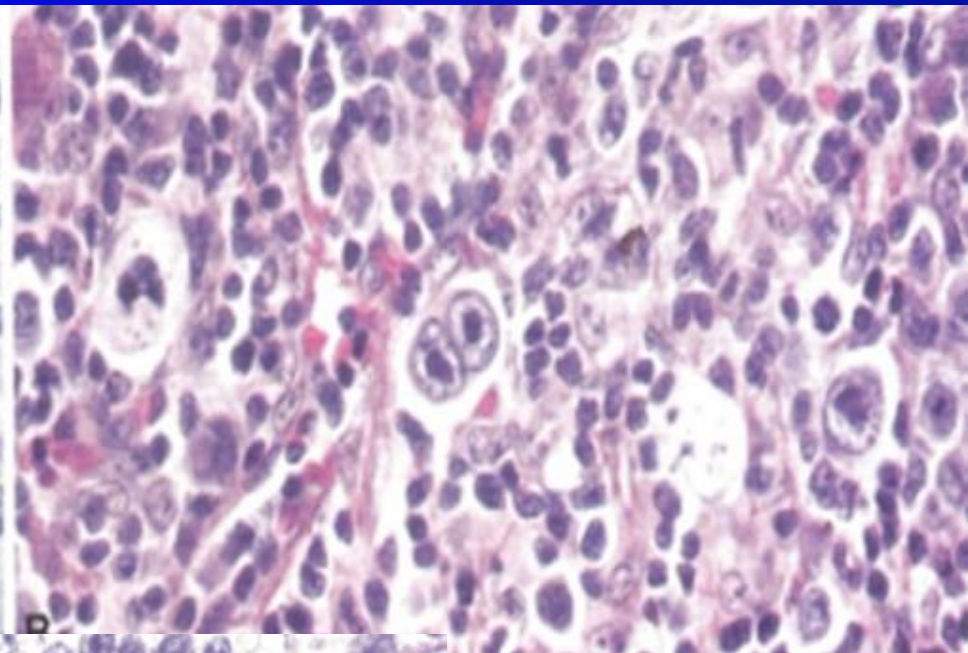
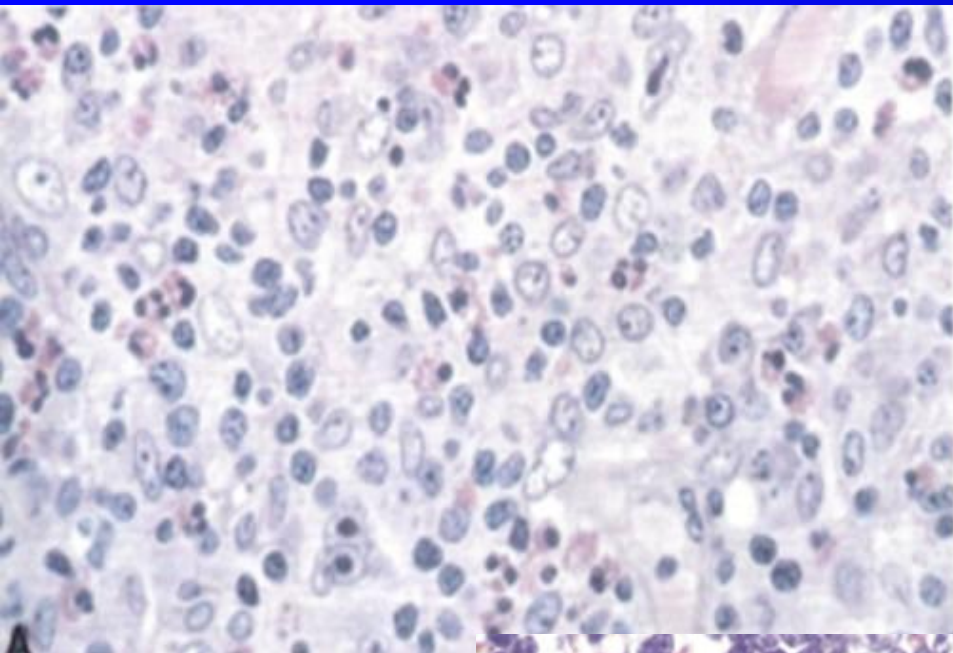


- 淋巴结结构消失，淋巴结包膜不增厚。
- 有典型的RS细胞。
- 背景由混合细胞组成，常有中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、组织细胞和浆细胞。
- 组织细胞可以象上皮细胞样，可以形成肉芽肿样小簇或肉芽肿。

免疫表型



- 肿瘤细胞具有CHL的表型
- LMP-1和EBER的表达要比NSCHL和LRCHL高得多

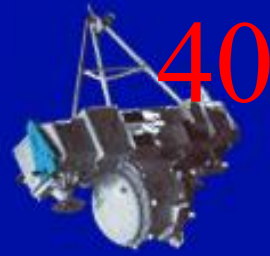


淋巴细胞消减性经典型霍奇金淋巴瘤



- 弥漫性病变
- 富于RS细胞
- 淋巴细胞减少

形态学

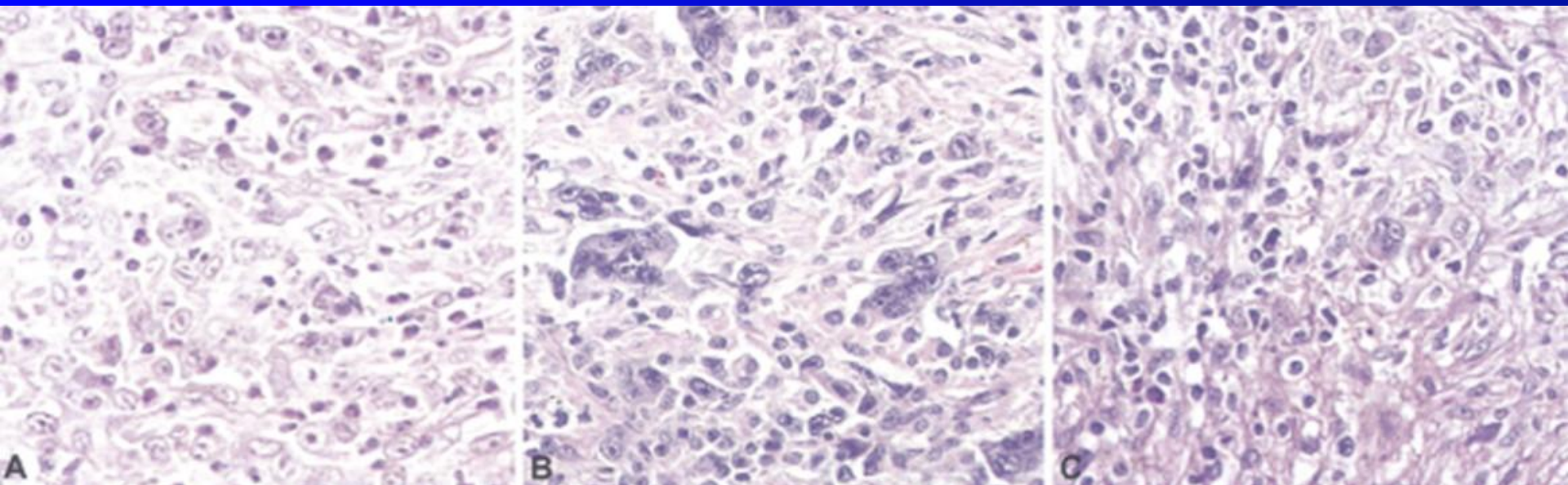


- 细胞相对明显
- 背景中的淋巴细胞较少
- 有的病例以多形性RS细胞为主呈肉瘤样表现
- 如果有结节硬化性纤维化就应归为NSCHL

免疫表型



- RS细胞免疫表型与其他HL亚型一致。
- 多数HIV+病例有EBV感染，LMP1阳性。
- CD30和PAX5的联合表达，有助于LDCHL区别于ALK阴性ALCL。



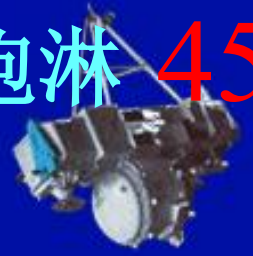
霍奇金淋巴瘤的表型差异



标记	NLPHL	NSCHL	MCCHL	LRCHL	LDCHL
CD15	0	75	75	74	90
CD30	0	100	100	98	100
CD20	98	13	26	27	0
CD79	80	13	20	43	25
PAX5	100	100	100	100	100
MUM1	0	97	98	100	100
Oct-2	100	61	63	72	67
Bob-1	100	39	33	50	33
EBER	0	20	75	41	44
LMP1	0	18	33	10	60

标记物 [Ⓞ]	NLPHL [Ⓞ]	THRLBCL [Ⓞ]	CHL [Ⓞ]	DLBCL [Ⓞ]	ALCL, ALK+ [Ⓞ]	ALCL, ALK- [Ⓞ]
CD30 [Ⓞ]	- ^{1Ⓞ}	- ^{1Ⓞ}	+ [Ⓞ]	-/+ ^{2Ⓞ}	+ [Ⓞ]	+ [Ⓞ]
CD15 [Ⓞ]	- [Ⓞ]	- [Ⓞ]	+/- [Ⓞ]	- [Ⓞ]	- ^{3Ⓞ}	- ^{3Ⓞ}
CD45 [Ⓞ]	+ [Ⓞ]	+ [Ⓞ]	- [Ⓞ]	+ [Ⓞ]	+/- [Ⓞ]	+/- [Ⓞ]
CD20 [Ⓞ]	+ [Ⓞ]	+ [Ⓞ]	-/+ ^{4Ⓞ}	+ [Ⓞ]	- [Ⓞ]	- [Ⓞ]
CD79a [Ⓞ]	+ [Ⓞ]	+ [Ⓞ]	-/+ ^{1Ⓞ}	+ [Ⓞ]	- [Ⓞ]	- [Ⓞ]
PAX5 [Ⓞ]	+ [Ⓞ]	+ [Ⓞ]	+ ^{5Ⓞ}	+ [Ⓞ]	- [Ⓞ]	- [Ⓞ]
OCT-2 [Ⓞ]	S+ [Ⓞ]	S+ [Ⓞ]	-/+ ^{7Ⓞ}	+ [Ⓞ]	n. a. [Ⓞ]	n. a. [Ⓞ]
BOB. 1 [Ⓞ]	+ [Ⓞ]	+ [Ⓞ]	- ^{8Ⓞ}	+ [Ⓞ]	n. a. [Ⓞ]	n. a. [Ⓞ]
CD3 [Ⓞ]	- [Ⓞ]	- [Ⓞ]	- ^{1Ⓞ}	- [Ⓞ]	-/+ [Ⓞ]	-/+ [Ⓞ]
CD2 [Ⓞ]	- [Ⓞ]	- [Ⓞ]	- ^{1Ⓞ}	- [Ⓞ]	-/+ [Ⓞ]	+/- [Ⓞ]
穿孔素 和粒酶 [Ⓞ]	- [Ⓞ]	- [Ⓞ]	- ^{1Ⓞ}	- [Ⓞ]	+ [Ⓞ]	+ ^{9Ⓞ}
CD43 [Ⓞ]	- [Ⓞ]	- [Ⓞ]	- [Ⓞ]	-/+ [Ⓞ]	+/- [Ⓞ]	+/- [Ⓞ]
EMA [Ⓞ]	+/- [Ⓞ]	+/- [Ⓞ]	- ^{10Ⓞ}	-/+ ^{11Ⓞ}	+/- [Ⓞ]	+/- [Ⓞ]
ALK [Ⓞ]	- [Ⓞ]	- [Ⓞ]	- [Ⓞ]	- [Ⓞ]	+ [Ⓞ]	- [Ⓞ]
LMP1 [Ⓞ]	- [Ⓞ]	- [Ⓞ]	+/- [Ⓞ]	-/+ [Ⓞ]	- [Ⓞ]	- [Ⓞ]

介于DLBCL和CHL之间不能分类的B细胞淋巴瘤 45



- 是一类临床、形态学和/或免疫表型特征介于CHL和DLBCL尤其是原发纵隔大B细胞淋巴瘤之间B系淋巴瘤
- 最常发生于纵膈

形态学



- 在弥漫的纤维基质中融合成片的多形性肿瘤细胞
- 主要为陷窝细胞样或Hodgkin样多形性肿瘤细胞
- 细胞形态谱广，有些区域象CHL，而其它区域类似弥漫性大B细胞淋巴瘤。
- 虽然有散在的嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和组织细胞，但炎症浸润成分相对少见。
- 坏死常见，但与CHL不同，坏死区域无中性粒细胞浸润。

免疫表型

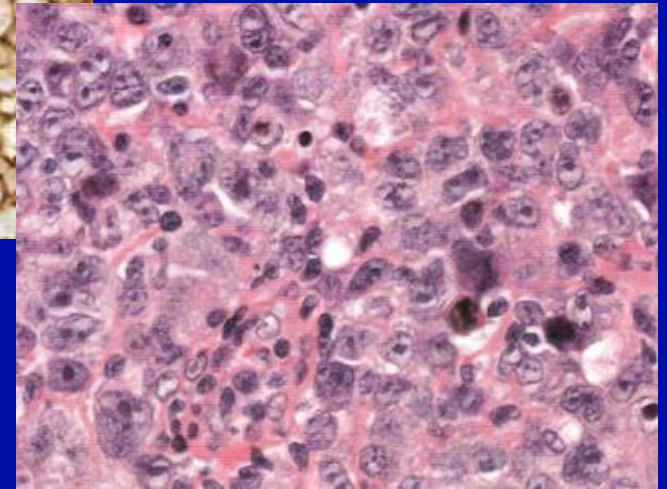
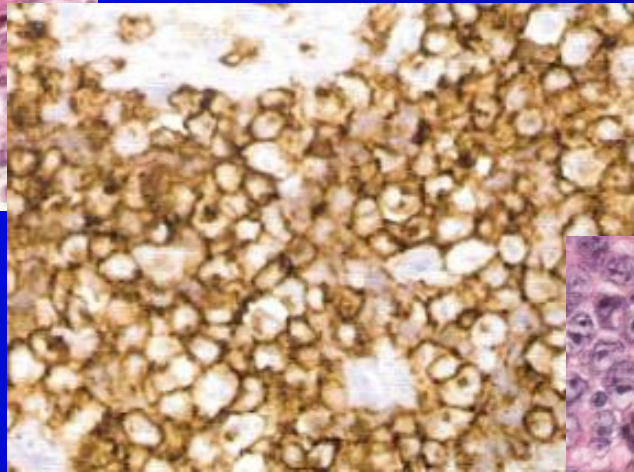
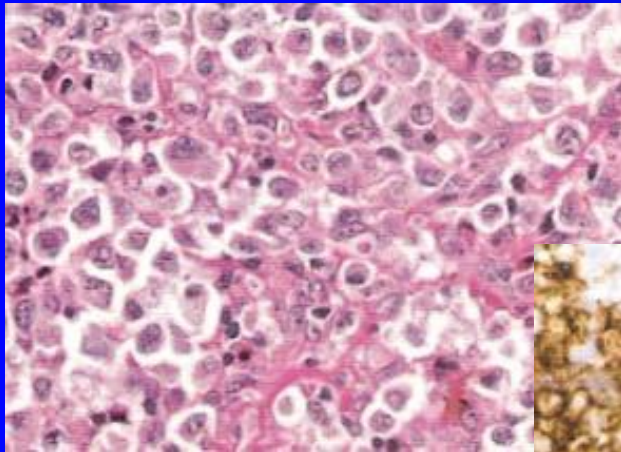


- 介于CHL与PMBL之间，表达CD45。
- 同时表达CD30和CD15，CD20和CD79a通常阳性，且多数肿瘤细胞强阳性。
- 转录因子PAX5、OCT-2和BOB.1通常表达。BCL6阳性不定，但是CD10通常阴性，ALK总是阴性。
- 背景淋巴细胞CD3、CD4阳性，与CHL相同。

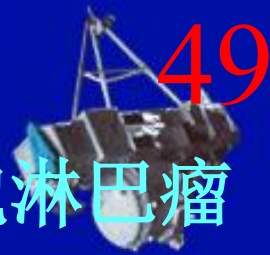
交界性病例

48

介于DLBCL和CHL特征之间不能分类的B细胞淋巴瘤



交界性病例



介于DLBCL和CHL特征之间不能分类的B细胞淋巴瘤

