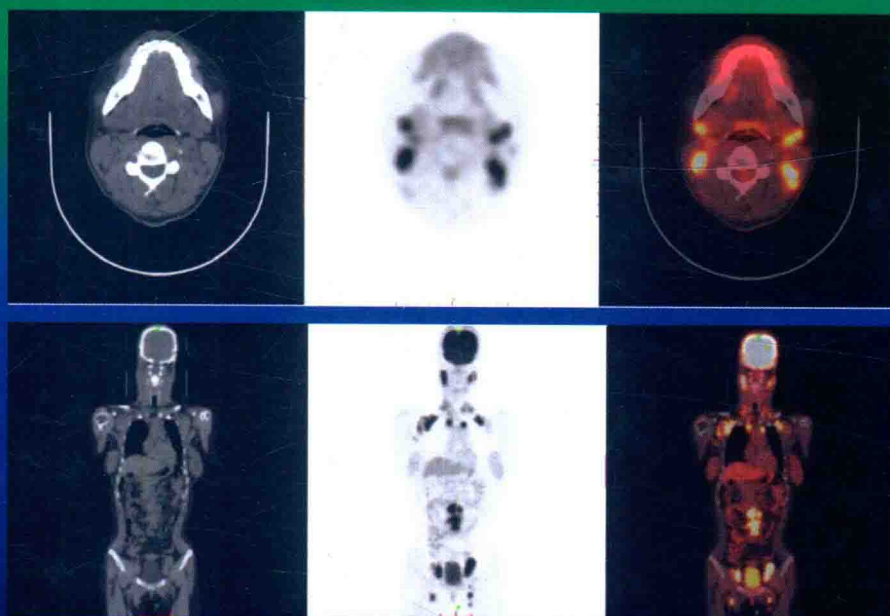


PET/CT  
Imaging of Lymphomas

# 淋巴瘤 PET/CT 影像学

主 编 李亚明 赵晋华



人民卫生出版社  
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

# 淋巴瘤 PET/CT 影像学

PET/CT Imaging of Lymphomas

主 编 李亚明 赵晋华

副主编 王全师 吴 华

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

淋巴瘤 PET/CT 影像学/李亚明,赵晋华主编. —北京:人民卫生出版社,2017

ISBN 978-7-117-24257-8

I. ①淋… II. ①李…②赵… III. ①淋巴瘤-影象诊断  
IV. ①R733.404

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 050021 号

人卫智网	<a href="http://www.ipmph.com">www.ipmph.com</a>	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	<a href="http://www.pmph.com">www.pmph.com</a>	人卫官方资讯发布平台

版权所有,侵权必究!

淋巴瘤 PET/CT 影像学

主 编:李亚明 赵晋华

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](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:北京铭成印刷有限公司

经 销:新华书店

开 本:889×1194 1/16 印张:21

字 数:620 千字

版 次:2017 年 5 月第 1 版 2017 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-24257-8/R·24258

定 价:185.00 元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: [WQ@pmph.com](mailto:WQ@pmph.com)

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

## 编者名单

(以姓氏汉语拼音为序)

- |     |                   |     |                   |
|-----|-------------------|-----|-------------------|
| 陈 跃 | 西南医科大学附属医院        | 王 辉 | 上海交通大学医学院附属新华医院   |
| 陈冬河 | 浙江大学医学院附属第一医院     | 王全师 | 南方医科大学南方医院        |
| 陈素芸 | 上海交通大学医学院附属新华医院   | 王瑞华 | 郑州大学第一附属医院        |
| 陈虞梅 | 上海交通大学医学院附属仁济医院   | 王瑞民 | 中国人民解放军总医院        |
| 程爱萍 | 浙江省人民医院           | 王雪鹃 | 北京大学肿瘤医院          |
| 傅宏亮 | 上海交通大学医学院附属新华医院   | 王雪梅 | 内蒙古医科大学附属医院       |
| 韩星敏 | 郑州大学第一附属医院        | 吴 华 | 厦门大学附属第一医院        |
| 江茂情 | 南方医科大学南方医院        | 吴敬勋 | 厦门大学附属第一医院        |
| 兰晓莉 | 华中科技大学同济医学院附属协和医院 | 席 云 | 上海交通大学医学院附属瑞金医院   |
| 李 彪 | 上海交通大学医学院附属瑞金医院   | 邢 岩 | 上海交通大学附属第一人民医院    |
| 李 旭 | 北京医院              | 杨道华 | 上海交通大学附属第一人民医院    |
| 李亚明 | 中国医科大学附属第一医院      | 杨 隽 | 上海交通大学附属第一人民医院    |
| 李雪娜 | 中国医科大学附属第一医院      | 杨士瑞 | 华中科技大学同济医学院附属协和医院 |
| 林丽莉 | 浙江大学医学院附属第一医院     | 杨 志 | 北京大学肿瘤医院          |
| 林宁晶 | 北京大学肿瘤医院          | 姚稚明 | 北京医院              |
| 刘建军 | 上海交通大学医学院附属仁济医院   | 张国建 | 内蒙古医科大学附属医院       |
| 马 莉 | 山西省肿瘤医院           | 张召奇 | 河北医科大学第四医院        |
| 乔文礼 | 上海交通大学附属第一人民医院    | 张玥伟 | 北京大学肿瘤医院          |
| 时云飞 | 北京大学肿瘤医院          | 赵 葵 | 浙江大学医学院附属第一医院     |
| 苏丽萍 | 山西省肿瘤医院           | 赵 铭 | 山西省肿瘤医院           |
| 孙 娜 | 上海交通大学附属第一人民医院    | 赵 欣 | 浙江大学医学院附属第一医院     |
| 田嘉禾 | 中国人民解放军总医院        | 赵晋华 | 上海交通大学附属第一人民医院    |
| 田蓉蓉 | 山西省肿瘤医院           | 赵新明 | 河北医科大学第四医院        |
| 王 椿 | 上海交通大学附属第一人民医院    |     |                   |

## 主编简介



### 李亚明

中国医科大学附属第一医院核医学科主任，二级教授，博士生导师，享受国务院政府特殊津贴。

现任中华医学会核医学分会主任委员；中国核学会核医学分会候任理事长；中国医师协会核医学分会副会长；中国核医学网络学院院长，中-美核医学院院长，中华核医学与分子影像杂志副总主编等。

主编“十一五”“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材《核医学教程》（科学出版社）。

主要研究方向为：分子影像和核素靶向治疗的基础研究和临床应用。承担国家自然科学基金、教育部高等学校博士学科点专项科研基金等多项国家级、省部级科研课题，发表多篇论文，获多项成果。指导培养博士、硕士研究生近 70 人。



### 赵晋华

上海交通大学附属第一人民医院核医学科主任，教授，主任医师，博士生导师。

现任中华医学会核医学分会委员暨淋巴瘤 PET/CT 工作委员会主任委员；上海核学会临床核医学专委会主任委员；中国女医师协会影像专委会副主任委员；上海医学会核医学专委会副主任委员；肿瘤影像学杂志常务编委，中华核医学与分子影像杂志编委等。

主要研究方向为：PET/CT 显像在淋巴瘤的应用，脑胶质瘤<sup>131</sup>I-BMK CT 分子影像学与靶向治疗研究。承担国家自然科学基金、上海市科委等多项国家级、省部级科研课题，发表多篇 SCI 及核心期刊论文，牵头撰写淋巴瘤 PET/CT 临床应用指南，在国际会议和全国性学术会议、学习班多次进行 PET/CT 在淋巴瘤治疗决策中应用的演讲。2013~2016 年连续四年举办国家级继续教育学习班“PET/CT 与 PET/MRI 评价肿瘤治疗效果和预后评估”。指导培养博士、硕士研究生 20 人。

# 前 言

淋巴瘤是原发于淋巴结和淋巴结外淋巴组织的免疫系统恶性肿瘤。其发生大多与免疫应答反应中淋巴细胞增殖分化产生的某种免疫细胞恶变相关。淋巴瘤分为霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤两大类。不同类型或亚型淋巴瘤的临床表现、治疗和预后各不相同。

对淋巴瘤的治疗不仅取决于病理学分型，而且还要根据具体、准确的临床分期，准确分期可使治疗的毒副反应最小化。依据分期制订的治疗方案，将改善治疗期间和治疗后患者的生命质量。目前对淋巴瘤患者的分期需要详细的病史、体检、影像检查、骨髓活检、免疫组化等。各种淋巴瘤，尤其是霍奇金淋巴瘤和高度恶性非霍奇金淋巴瘤，病灶葡萄糖代谢水平异常增高，因此可摄取模拟葡萄糖代谢的显像剂 $^{18}\text{F}$ -FDG，病灶显示清晰。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像是全身显像，一次检查可同时探测到淋巴结及结外的代谢及结构异常病灶，可显著提高最初分期和再分期的准确性。对评估结外病灶的侵犯，包括局部骨髓浸润、脾脏和小肠浸润均有独特优势。

霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤患者经适当的放疗和（或）化疗能够获得治愈。霍奇金淋巴瘤的长期生存率可高达 90%，高级别的非霍奇金淋巴瘤可达 50%。复发患者可经二线补救治疗（salvage treatment）而治愈。准确分期和再分期是确定最佳治疗方案的前提。对低危患者选择进行较短疗程的化疗以减轻与治疗相关的副作用。而对高危患者或经一线治疗后病变持续者要进行更加强化的治疗。早期中断不成功的治疗可以避免相关的药物毒性。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像显示肿瘤代谢活性变化及肿瘤大小变化，FDG 摄取减少或消失是治疗有效的早期标志。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像可及时评价治疗效果、修正治疗方案，早期中断不成功的治疗以避免相关的药物毒性。

目前已开展多项对霍奇金淋巴瘤和弥漫大 B 细胞性淋巴瘤的国际多中心临床试验。我国的淋巴瘤发病情况、诊断手段、治疗策略与国外有所不同，研究进展也在不断深入，2014 年 12 月，中华医学会核医学分会成立了淋巴瘤 PET/CT 工作委员会，致力于推广 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像在淋巴瘤治疗决策中的应用，2016 年 5 月召开了《淋巴瘤 PET/CT 影像学》写作启动讨论会，组织国内的核医学专家、血液学专家和病理学专家广泛汇集研究文献、综合最新研究进展，共同撰写我国第一部全面、系统论述 PET/CT 影像在淋巴瘤诊断、分期和疗效监测中应用的专著，同时也简要介绍了淋巴瘤的 PET/MRI 研究进展、分子探针研究进展、放射免疫治疗和显像等。

本书撰写强调科学性、实用性和可读性。在内容上力求做到紧跟国际潮流、紧扣临床需求，是广大核医学、影像学、血液学的医师、研究生的重要参考书。

李亚明 赵晋华

2017 年 2 月 28 日



# 目 录

## 第一篇 总 论

第 1 章	淋巴瘤的流行病学	2
第 2 章	淋巴瘤的病理分类	9
	第一节 正常淋巴器官和组织	9
	第二节 B 细胞和 T 细胞分化	10
	第三节 恶性淋巴瘤的病理分类	11
第 3 章	淋巴瘤的临床表现、诊断、分期	34
	第一节 霍奇金淋巴瘤	34
	第二节 非霍奇金淋巴瘤	37
第 4 章	淋巴瘤的疗效监测	44
第 5 章	儿童与青少年淋巴瘤的临床表现特点	51
	第一节 儿童与青少年淋巴瘤的流行病学特点	51
	第二节 霍奇金淋巴瘤	52
	第三节 非霍奇金淋巴瘤	53
第 6 章	PET/CT 在淋巴瘤的诊断、分期和疗效评估中的应用	62
	第一节 PET/CT 在淋巴瘤诊断中的作用	62
	第二节 PET/CT 在淋巴瘤分期中的作用	68
	第三节 PET/CT 对恶性淋巴瘤疗效评估的应用	72
	第四节 PET/CT 在淋巴瘤预后评估中的应用	77
	第五节 总结	79
第 7 章	PET/MRI 在淋巴瘤的诊断、分期和疗效评估中的应用	81
	第一节 PET/MRI 简介	81
	第二节 MRI 在淋巴瘤中的应用	82
	第三节 PET/MRI 在淋巴瘤中的应用	83

## 第二篇 不同部位淋巴瘤<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像特点

第 8 章	中枢神经系统淋巴瘤	90
	第一节 原发性淋巴瘤	90
	第二节 继发性中枢神经系统淋巴瘤	97

第9章	头颈部淋巴瘤	99
	第一节 概述	99
	第二节 以颈部淋巴结肿大为首发症状的淋巴瘤	100
	第三节 头颈部结外淋巴瘤	105
第10章	胸部淋巴瘤	117
	第一节 概述	117
	第二节 胸部淋巴瘤 <sup>18</sup> F-FDG PET/CT 显像特点	117
第11章	腹部及盆腔淋巴瘤	129
	第一节 腹盆部以淋巴结浸润为主要表现的淋巴瘤	129
	第二节 脾脏淋巴瘤	130
	第三节 肝脏淋巴瘤	132
	第四节 胃肠淋巴瘤	134
	第五节 腹膜淋巴瘤	136
	第六节 肾上腺淋巴瘤	138
	第七节 肾脏淋巴瘤	139
	第八节 胰腺淋巴瘤	141
	第九节 生殖器官淋巴瘤	142
	第十节 罕见淋巴瘤	144
第12章	骨与皮肤淋巴瘤	146
	第一节 骨淋巴瘤	146
	第二节 皮肤淋巴瘤	155

### 第三篇 霍奇金淋巴瘤的<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 影像学诊断、 分期和疗效评估

第13章	经典霍奇金淋巴瘤	168
	第一节 概述	168
	第二节 CHL 的组织病理学	169
	第三节 临床表现	170
	第四节 <sup>18</sup> F-FDG PET/CT 显像	171
	第五节 <sup>18</sup> F-FDG PET/CT 对 CHL 的分期	174
	第六节 <sup>18</sup> F-FDG PET/CT 对 CHL 的疗效评价	176
	第七节 <sup>18</sup> F-FDG PET/CT 对 CHL 的预后评估	177
第14章	结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤	179
	第一节 结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤的临床表现	179
	第二节 结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤的常规影像学评估	183
	第三节 <sup>18</sup> F-FDG PET/CT 的应用	186

### 第四篇 非霍奇金淋巴瘤的<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 影像学诊断、 分期和疗效评估

第15章	滤泡性淋巴瘤	198
------	--------	-----



第一节	概述 .....	198
第二节	<sup>18</sup> F-FDG PET/CT 对滤泡性淋巴瘤的诊断、分期与转化 .....	199
第三节	<sup>18</sup> F-FDG PET/CT 对滤泡性淋巴瘤疗效的评估 .....	201
第 16 章	边缘区淋巴瘤 .....	205
第一节	概述 .....	205
第二节	黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 .....	207
第三节	脾边缘区淋巴瘤 .....	216
第四节	<sup>18</sup> F-FDG PET/CT 的分期和疗效评估价值 .....	217
第 17 章	套细胞淋巴瘤 .....	221
第一节	概述 .....	221
第二节	MCL 的 <sup>18</sup> F-FDG PET/CT 影像诊断和分期 .....	223
第三节	MCL 的 <sup>18</sup> F-FDG PET/CT 疗效评估 .....	228
第四节	MCL 的 <sup>18</sup> F-FDG PET/CT 预后 .....	230
第 18 章	弥漫性大 B 细胞性淋巴瘤 .....	236
第一节	概述 .....	236
第二节	<sup>18</sup> F-FDG PET/CT 用于 DLBCL 诊断 .....	237
第三节	<sup>18</sup> F-FDG PET/CT 用于 DLBCL 分期 .....	243
第四节	疗效和预后评价 .....	244
第五节	干细胞移植 .....	248
第 19 章	伯基特淋巴瘤 .....	251
第一节	概论 .....	251
第二节	BL 相关影像检查 .....	255
第 20 章	淋巴母细胞淋巴瘤 .....	263
第一节	<sup>18</sup> F-FDG PET/CT 对淋巴母细胞淋巴瘤的诊断价值 .....	263
第二节	<sup>18</sup> F-FDG PET/CT 在淋巴母细胞淋巴瘤分期与再分期中的作用 .....	264
第三节	<sup>18</sup> F-FDG PET/CT 对淋巴母细胞淋巴瘤的疗效评估 .....	265
第 21 章	外周 T 细胞淋巴瘤 .....	268
第一节	外周 T 细胞淋巴瘤病理及临床特征 .....	268
第二节	<sup>18</sup> F-FDG PET/CT 在外周 T 细胞淋巴瘤中的应用 .....	274
第 22 章	结外 NK/T 细胞淋巴瘤 .....	283
第一节	疾病概述 .....	283
第二节	PET/CT 检查在 ENKTL 诊疗中的应用 .....	286
第 23 章	其他类型非霍奇金淋巴瘤 .....	294
第一节	慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 .....	294
第二节	蕈样肉芽肿/Sézary 综合征 .....	299

## 第五篇 其他 PET/CT 显像

第 24 章	放射免疫显像和治疗 .....	306
第一节	概况 .....	306

第二节	临床应用 .....	310
第 25 章	其他 PET/CT 显像剂 .....	316
第一节	淋巴瘤分子探针 .....	316
第二节	非特异性淋巴瘤 PET/CT 显像剂 .....	317
第三节	特异性淋巴瘤核医学诊疗试剂 .....	319

# 第一篇

## 总 论

## 淋巴瘤的流行病学

淋巴瘤是最常见的血液系统恶性肿瘤，主要发生于淋巴结，也可发生于肺、胃、肠、脑、骨骼、皮肤等结外器官。在中国，每年新发恶性肿瘤中淋巴瘤约占 4%，是第九大常见肿瘤，在恶性肿瘤所致的死亡排行中排第 10 位。淋巴瘤按照病理组织学特点可分为霍奇金淋巴瘤（Hodgkin lymphoma, HL）和非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma, NHL）两大类。

整体而言，淋巴瘤在全球范围内的发病率呈逐年上升趋势。美国淋巴瘤的发病率以每年 3%~4% 的速度上升，目前已升至恶性肿瘤的第 5 位。我国淋巴瘤的发病率远低于欧美国家，但目前淋巴瘤已是我国最常见的口腔颌面部恶性肿瘤之一，仅次于鳞状细胞癌。淋巴瘤中 NHL 发病率最高，人群发病率约为 (6~7)/10 万，HL 则为 2/10 万。淋巴瘤的发病率与年龄、性别、种族、地理位置等诸多因素相关。淋巴瘤可发生于任何年龄，但老年人中淋巴瘤的发病率显著增加，这可能与老年人多发慢性炎症、DNA 破坏和免疫监视功能减弱有关。不同年龄阶段好发的淋巴瘤亚型也不同。儿童和青少年 (<24 岁) 最常见的淋巴瘤是混合细胞型霍奇金淋巴瘤，而成年人和老年患者最常见的则是弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)，特别是老年患者，几乎一半的淋巴瘤患者为 DLBCL 患者。多数淋巴瘤亚型以男性发病为主，其中伯基特淋巴瘤 (Burkitt 淋巴瘤)、套细胞淋巴瘤和毛细胞白血病的男女发病比例可达 3:1。这可能与男性有更多的职业暴露以及男性 DNA 修复能力低有关。淋巴瘤最常见于白色人种，其次为黑色人种、黄色人种和棕色人种。就发病的地域性来说，发达国家的发病率要远高于发展中国家。

如上所述，淋巴瘤可分为 HL 和 NHL 两大类，二者具有显著不同的流行病学特点，以下将分别进行论述。

### 一、HL 流行病学

#### (一) HL 的发病流行分布特点

HL 以恶性 Reed-Sternberg (里—施细胞) 为特征，可分为结节性淋巴细胞为主型和经典型霍奇金淋巴瘤，经典型霍奇金淋巴瘤又分为四种亚型 (结节硬化型、混合细胞型、富于淋巴细胞经典型霍奇金淋巴瘤和淋巴细胞消减型)，我国以经典型霍奇金淋巴瘤最常见，约占所有 HL 的 95.8%，其中混合细胞型约占 75%，而西方则以结节硬化型 HL 最常见。

HL 在世界各地的发病率差异较大，具有明显的地域/人种差异。整体而言，HL 在发达国家的发病率要高于发展中国家。根据国际癌症研究机构的数据显示，HL 在西方国家的发病率约是我国的 6 倍 (分别为 2.3/10 万和 0.4/10 万人)。HL 可发生于任何年龄，流行病学数据显示其发病曲线具有明显的年龄双峰特征，在发达国家，第一个高峰出现于 15~34 岁，而在发展中国家包括中国，第一个高峰出现较早，出现于 10~15 岁；至于第二个高峰，发达国家和发展中国家相仿，均发生于老年人。尽管 HL

整体呈现下降趋势,但年轻人 HL 的发病却呈升高趋势。HL 整体均以男性高发,且在儿童中尤为明显。非洲和亚洲地区 HL 的男女发病比例为 1.8 和 1.6,而北美和欧洲地区则为 1.2 和 1.1。

## (二) HL 的发病相关因素

HL 发病的病因和机制尚未阐明,目前认为它与感染、免疫功能失调、遗传、职业暴露等诸多因素相关,其中感染因素最受关注。

1. 感染因素 感染主要通过两种途径引起淋巴组织恶性增生:①通过淋巴细胞抗原抗体直接激活外源性途径;②通过旁路抗原受体激活内源性途径。来自流行病学、血清学和分子生物学的研究皆提示与 HL 的发生关系最密切的感染因素是人类疱疹病毒第四型 (Epstein-Barr virus, EBV)。1987 年 Weiss 等首次在 HL 组织中检出 EBV-DNA,随后多个研究报道在霍奇金里-施细胞 (Hodgkin Reed-Sternberg, HRS) 内检测到 EBV 的存在,但其检出率在不同地区、种族、性别、年龄中存在显著差异,检出率最高的是秘鲁,可高达 90%,而在北美和欧洲等发达国家,EBV 的检出率仅为 20%~50%。据推测,这种显著差异可能与不同地域的人群免疫能力以及 EBV 的感染率不同有关,但目前尚未被证实。此外,HL 中男性患者 EBV 的检出率高于女性,亚裔高于白色人种和黑色人种,儿童和老年患者高于成年人。在 HL 的不同病理亚型中,以混合细胞型 HL 的 EBV 检出率最高。研究发现,大多数 HL 患者的 EBV 病毒以单克隆形式存在,由此可见 HL 细胞在克隆性增生之前已经感染了 EBV,因此 EBV 在 HL 的发病中可能起到了一定作用,但其作用机制尚未被阐明。潜伏膜蛋白 1 (latent membrane protein 1, LMP1), EBV 潜伏感染时编码的 1 个跨膜蛋白,被证实可转化小鼠的成纤维细胞并在裸鼠内成瘤,它因此被视为 EBV 的致瘤基因,目前受到很多关注。此外,近期研究发现 LMP1 在 HBS 细胞中为高表达,这也被认为从侧面印证了 EBV 在 HL 发病过程中起着重要作用。

人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染可诱发淋巴瘤,称为人免疫缺陷病毒感染/获得性免疫缺陷综合征相关淋巴瘤 (AIDS-related lymphomas, ARL), HIV 感染诱发的 HL (HIV-related Hodgkin lymphoma, HIV-HL) 为其中一种。HIV-HL 具有独特的病理学特点,与普通 HL 不同, HIV-HL 多累及结外器官,最常见的病理类型为混合细胞型的经典型 HL。从确认 HIV 感染到发展为 HIV-HL 的平均时间为 7.5 年。研究发现,EBV 在 HIV-HL 患者中的检出率明显增高,几乎达到 100%,这提示病毒感染可能在 HIV-HL 发病中起重要作用。此外,高效抗逆转录病毒治疗 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 作为一种公认的获得性免疫缺陷综合征 (acquired immune deficiency syndrome, AIDS) 的有效治疗方法,已广泛用于 AIDS 患者。但有研究表明 HAART 成分中的非核苷逆转录抑制剂本身可能具有致淋巴瘤性。一项大样本的 HIV 阳性患者的前瞻性研究表明,接受 HAART 治疗后患者淋巴瘤的发病率较对照组明显增高。

基础研究发现超过 50% 的 HL 患者的细胞存在麻疹病毒感染,因此麻疹病毒感染也被认为与淋巴瘤的发病有一定关系。此外,亦有研究表明巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 和疱疹病毒-6 与 HL 的发病有关,但目前尚存在争议。

2. 免疫失调 HL 的发生、发展与机体的免疫状态有关。早期研究表明自身免疫功能失调与淋巴瘤的发生存在一定的相关性。免疫功能过度激活或免疫功能抑制者发生 HL 的风险都会增高。澳大利亚的一项研究发现 AIDS 与 HL 的发病率呈正相关,并且越到晚期, AIDS 患者发生 HL 的危险性越高,这表明 HL 的发生与机体的免疫功能抑制有关。此外,由于各种原因服用免疫抑制剂者 HL 的发病率也会增高,且 HL 的发生与使用的免疫抑制剂的种类、剂量和持续时间等有关,若同时合并 EBV 感染,则 HL 的发病风险会更高。另有研究发现接受骨髓移植的患者 HL 的发病率升高,提示细胞免疫过度激活也可能与 HL 的发病有关。尚有流行病学研究报道称扁桃体切除术与 HL 的发病有关,但结论尚存在争议。

3. 遗传因素 HL 的发生在家庭成员中有群集现象,研究表明有 HL 家族史者患 HL 的风险要高于

其他人。此外,HL在不同地域的发病率存在显著差异,且差异与年龄有关,提示HL的发病可能与遗传易感性有关。前期研究发现携带人白细胞抗原系统(human leukocyte antigen,HLA)DPB位点DPB1\*0301等位基因可增加患HL的危险性,而携带DPB1\*0201等位基因则可降低患HL的危险性。这说明基因多态性与HL的发病也有一定关系。

4. 职业暴露 研究发现从事木工行业者HL的发生率明显增高。尚有研究表明化学物质(例如苯)、有机溶剂和杀虫剂等与HL的发生也有一定联系,但目前尚存在争议。

## 二、NHL 流行病学

### (一) NHL 的流行病学分布特点

整体而言,NHL在全球范围内的发病率在逐年上升。在过去的20年,欧美等发达国家的NHL发病率升高了一倍,这可能与近年来NHL诊断技术的提高、淋巴瘤病理分类的改变、HIV感染增加以及免疫抑制剂使用增多等有关。NHL的发病率与性别、种族、地域等因素相关。整体而言,NHL的发病率具有男性高于女性、白色人种高于有色人种、发达国家高于发展中国家的特点。

NHL的病理亚型较多,可分为B细胞和T/自然杀伤(NK)细胞淋巴瘤两大类。不同病理亚型的NHL的发病率明显不同,B细胞淋巴瘤的发病率明显高于T/NK细胞淋巴瘤,其中以DLBCL最常见,约占所有NHL的40%。T/NK细胞淋巴瘤中,蕈样真菌病和Sézary综合征发病率较低,而淋巴母细胞性淋巴瘤/白血病和结外NK/T细胞淋巴瘤—鼻型(extranodal NK/T-cell lymphoma,ENKTCL)发病率较高。不同地区NHL的构成比也不同,如在我国,T细胞和NK细胞淋巴瘤占所有淋巴瘤的21%,略低于日本,但远高于欧美国家。ENKTCL是我国最常见的T/NK细胞淋巴瘤,但在欧美高加索人中则极少出现。外周T/NK细胞淋巴瘤(peripheral T-and NK-cell lymphomas,PT/NKCL)在西方发达国家发病率较低,仅占全部NHL的7%,而在亚洲国家包括我国的发病率则较高,约占全部NHL的15%。不过与西方国家相比,我国肠病相关T细胞淋巴瘤比较少见,且几乎均为II型肿瘤。我国罕见成人T细胞白血病/淋巴瘤,而日本则相对比较常见。不同病理亚型NHL的发病率具有明显的种族差异。DLBCL在亚洲人和欧美地区白色人种中的发病率水平相当,但滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma,FL)、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma,CLL/SLL)和毛细胞白血病在白色人种中的发病率明显高于亚洲人。黑色人种中浆细胞瘤和Sézary综合征的发病率偏高。此外,某些NHL的发病率与经济水平和生活方式也有关,淋巴母细胞淋巴瘤在经济发达地区的发病率较高,美国白种人发病率是非洲撒哈拉地区人的4倍。滤泡性淋巴瘤在我国的发病率低于日本及欧美国家,但在我国沿海发达地区的发病率则相对较高。热带非洲地区儿童最常见的淋巴瘤则是伯基特淋巴瘤,其发病与EBV和疟疾有关。

不同病理亚型的NHL累及部位也不同,韦氏环最常见的淋巴瘤亚型是DLBCL和ENKTCL,胃肠道淋巴瘤中最常见(80%)的是DLBCL和黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue,MALT),鼻窦区最常见的淋巴瘤是ENKTCL。

### (二) NHL 的发病因素

有关NHL的流行病学研究报道很多,但存在较大争议。目前认为与NHL的发病相关的因素包括自身免疫功能失调、感染、遗传、药物、职业暴露、饮食与生活习惯等。

1. 自身免疫功能失调 近年来,多个大样本研究和Meta分析表明系统性自身免疫性疾病,包括系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis,RA)以及原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome,PSS)等患者发生NHL的风险增高。某些非系统性自身免疫系统疾病,如慢性淋巴细胞性甲状腺炎也与NHL的发病相关。不同自身免疫性疾病发生淋巴瘤的时

间、累及部位以及发生的淋巴瘤亚型也有所不同。例如 SLE、RA 患者发生 NHL 的风险一直处于高水平，而 pSS 患者则在发病后 5 年才会出现 NHL 的发病风险明显增高。pSS 患者的淋巴瘤多累及腮腺，而慢性淋巴细胞性甲状腺炎的患者则主要累及甲状腺。RA 主要与淋巴浆细胞性淋巴瘤和 DLBCL 的发生有关，而 pSS 则多与边缘区淋巴瘤（marginal zone lymphomas, MZL）和 DLBCL 的发生有关。

此外，免疫缺陷也是 NHL 的主要危险因素之一。估计约 25% 的原发性免疫缺陷的患者会发展为 B 细胞淋巴瘤。免疫调节和（或）基因重组缺陷可能是原发性免疫缺陷患者发生淋巴瘤的机制之一。由于各种原因应用免疫抑制治疗的患者发生 NHL 的风险也会增加。自身免疫性疾病引起的慢性炎症状态与 MALT 淋巴瘤的发生密切相关，干燥综合征（Sjögren's syndrome, SS）的患者发生唾液腺淋巴瘤的风险会明显增高。

2. 感染因素 目前研究已经证实 EBV、HIV、人类疱疹病毒-8（human herpesvirus-8, HHV-8）和幽门螺杆菌（*helicobacter pylori*, Hp）等与 NHL 的发病相关。病毒感染主要通过三种方式诱发 NHL：免疫抑制、致细胞 DNA 突变和慢性抗原刺激。如上所述，EBV 与 HL 的发生关系密切，其在 B 细胞 NHL 中很少发现，但在地方性伯基特淋巴瘤患者中的检出率却很高。地方性伯基特淋巴瘤是指发生在赤道非洲和新几内亚地区的伯基特淋巴瘤，平均发病年龄为 7 岁，男女发病比例为 2:1。EB 病毒最初即是在伯基特淋巴瘤细胞株中发现，进一步研究发现几乎所有的地方性伯基特淋巴瘤患者均可检出 EB 病毒，这表明 EBV 病毒在地方性伯基特淋巴瘤的发病中起着重要的作用。

HIV 感染者发生淋巴瘤的风险明显增高，据统计，HIV 感染者淋巴瘤的发病率是非 HIV 感染者的 60~200 倍。每年约有 1%~6% 的 HIV 感染者发生淋巴瘤。HIV 感染可诱发 HL 和 NHL，但以 NHL 多见。HIV 相关淋巴组织肿瘤可以作为 AIDS 的首表现，甚至在 HIV 阳性感染者免疫功能尚正常时即可出现。近年来的流行病学资料提示 HIV 相关淋巴组织肿瘤已逐渐取代卡波西肉瘤，成为最常见的 AIDS 相关恶性肿瘤。HIV 相关淋巴瘤最常见的病理亚型是伯基特淋巴瘤，约占 HIV-NHL 的 30%~40%，与地方性伯基特淋巴瘤不同，HIV-伯基特淋巴瘤患者的 EBV 检出率较低，仅为 25%~40%，多发生于中青年，主要累及淋巴结。HIV-DLBCL 约占 ARL 的 20%，常累及结外器官。有报道称 DLBCL 的发病率近年来出现下降，这可能与抗 HIV 药物的应用增多，使患者免疫功能恢复有关。HIV 相关原发性渗出性淋巴瘤（HIV-related primary effusion lymphoma, HIV-PEL）是一种大 B 细胞淋巴瘤，约占 HIV-NHL 的 5%，与 HHV-8 感染有关，多见于老年男性，约 1/3 伴有卡波西肉瘤。另一种与 HHV-8 感染有关的 ARL 是源自 HHV-8 相关的多中心性 Castleman 病相关淋巴瘤，多以淋巴结和脾大为主要症状，常伴有免疫缺陷和卡波西肉瘤。除了 HHV-8 外，人类疱疹病毒-6（human herpesvirus-6, HHV-6）也被报道称与 NHL 的发生有一定关系，此外，HHV-6 还与 AIDS、器官移植后感染及慢性疲劳综合征等疾病的发生有关。目前 HIV 诱发 NHL 的机制尚不清楚，前期研究发现 AIDS 相关 NHL 的发生可能与编码间质细胞的驱动因子 1 的基因的多态性有关。这可解释 AIDS 相关 NHL 发病率的种族差异，但目前尚无定论。

人类 T 细胞淋巴瘤/白血病病毒-1（human T-cell lymphotropic virus-1, HTLV-1）是一种区域性分布的病毒，主要分布在日本、加勒比地区和中非地区。有报道称 HTLV-1 可通过诱导人类 T 细胞发生瘤样转化，进而引发导致成人 T 细胞淋巴瘤/白血病。

肝炎病毒 C（hepatitis C virus, HCV）也与 NHL 的发生相关。HCV 相关淋巴瘤包括小淋巴细胞淋巴瘤、结外边缘区淋巴瘤等。研究表明 HCV 可以通过刺激 B 淋巴细胞的增殖活性，进而增加 NHL 的发生风险。目前对 HCV 相关淋巴瘤进行抗病毒治疗已成为一种新的有效治疗方法。

细菌感染导致的慢性炎症状态可能也与 NHL 的发生有关，目前报道最多的是 Hp 感染。国外报道称 Hp 在原发性胃恶性淋巴瘤（primary gastric malignant lymphoma, PGML）患者中的检出率高达 92%。国内亦有研究表明 Hp 与 PGML 的发生具有密切关系，Hp 的检出率约为 87%。此外，多项研究表明 Hp 感染与 MALT 淋巴瘤的发生也有一定关系。Hp 感染多出现在儿童时期，在发展为 NHL 之前，可存在数



年。Hp 感染的发生率与经济水平和医疗水平有关，目前在发展中国家最常见，今后随着经济发展和对 Hp 感染的有效防治，Hp 感染所致的 PGML 和 MALT 淋巴瘤的发病率将会逐渐降低。目前公认 Hp 根除治疗可有效改善低分化胃 MALT 淋巴瘤患者的预后，50% ~ 80% 的早期胃 MALT 淋巴瘤患者在 Hp 根除治疗后病变可出现消退，且对病变在胃体者的效果要好于胃底者。而当 Hp 再次感染后，病变有可能再次出现，这充分说明了 Hp 感染与胃 MALT 淋巴瘤的发生关系密切。此外，有临床报道称应用 Hp 根除治疗对某些 Hp 阴性的 MALT 淋巴瘤或 Hp 相关非胃部的 NHL 也有效。不同分化程度的 MALT 淋巴瘤对 Hp 根除治疗的反应不同，这可能与淋巴瘤细胞的克隆形成能力不同有关。

3. 遗传因素 近年来，多项研究证实有淋巴瘤家族史的个体患 NHL 的风险增加。但 NHL 的发生具体与哪些基因相关尚不明确。前期研究发现成人 T 细胞淋巴瘤中人类白细胞抗原 II (human leukocyte antigen II, HLA II) 的三个等位基因的频率较高：DRB1 \* 1101, DRB1 \* 1501 和 DQB1 \* 0602，这提示基因多态性在 NHL 发生、发展的过程中起着重要作用。为探究 NHL 的基因多态性，研究者们进行了大量基础研究，然而由于样本量较小，没有重复结果等，目前很难估计基因多态性在 NHL 的发病中所起的作用，且有些结论相互矛盾。以白细胞介素 (interleukin, IL) 为例，Vasku 等研究发现 IL-6-596A/G 可能是 T 细胞淋巴瘤的遗传易感性标志。然而日本的一项研究则发现淋巴瘤患者与对照组的 IL 基因的基因型频率没有显著性差异。

4. 药物 目前已知多种药物 (如钙通道阻滞药) 可引起皮肤过敏反应，这种过敏反应与皮肤 T 细胞/B 细胞淋巴瘤在组织学特点上具有相似之处，且个别病例可演变成 NHL，其中的具体机制目前尚不清楚。部分药物可引起狼疮样的自身免疫性综合征，这种作用也与 NHL 的发生关系密切。此外，国外一项长达 13 年的病例对照研究表明目前广泛用于临床的激素替代疗法可能与结节性 NHL 的发生有关，其中以滤泡性 NHL 与激素使用的相关性最为显著。

众所周知，染发剂内含有的一种叫芳香胺的致癌物，美国食品和药品管理局 1979 年即要求染发剂产品需贴上癌症警告标签。欧洲一项关于染发剂的大样本病例对照研究发现，使用染发剂者 NHL 的患病风险比未使用染发剂者增加了 19%。一项 1996—2002 年的病理对照研究也提示使用染发剂，特别是长期使用染发剂的女性 NHL 的发病率明显增高，但 1980 年以后使用染发剂的女性 NHL 发病率未出现明显的增高，这可能是因为染发剂更换了化学成分或使用染发剂的女性目前尚处于 NHL 的潜伏期。

5. 职业暴露 免疫系统长期接受抗原刺激时可诱发基因突变，抑制免疫功能，进而增加淋巴瘤的发生风险。目前多项流行病学研究指出 NHL 的发生可能与职业暴露有关。但由于职业暴露非常复杂，关于职业暴露与 NHL 的相关性尚未达成定论。目前研究较多的职业暴露是农民和工人 (包括橡胶工人、排字工人、染料工人等)。农业暴露包括病毒、细菌、除草剂、杀虫剂等，已有研究发现某些除草剂 (如 2, 4-二氯苯氧乙酸) 和杀虫剂可明显增加淋巴瘤的发生风险。而长期接触化学制剂 (如苯) 的工人患 NHL 的风险也明显增加。但另外有研究并不支持上述结论。

此外，尚有研究报道称电离辐射暴露也与 NHL 的发病有关，从事电讯及无线电工作者 NHL 的发病率会增高，但同时也有研究不支持上述结论。值得注意的是，有研究报道称 X 射线诊断暴露与 NHL 的发生无关，甚至有研究综合分析发现从事放射工作者发生 NHL 的危险性低于普通工作者。还有人认为太阳的紫外线辐射可以增加 NHL 的发病风险，不过最近的研究发现紫外线辐射与 NHL 的发病率无关。

6. 饮食与生活习惯 饮食习惯与许多疾病的发生发展都有密切关系，但目前关于饮食习惯与 NHL 的关系的研究较少。有研究表明过多摄入动物蛋白、牛奶、脂肪以及饮水中的亚硝胺与 NHL 的发生有关。但也有研究报道称摄入牛奶与 NHL 的发生无关。饮食习惯影响 NHL 的发病率的机制尚不清楚，有研究表明饮食可通过影响免疫应答及改变细胞膜的成分和结构进而增加 NHL 的发生。摄入脂肪可改变细胞膜磷脂酸成分及亚细胞膜结构，从而影响膜的功能，而在淋巴结中，这种改变可导致免疫功能损伤。饮食摄入抗原刺激可能直接导致淋巴瘤的发生，如牛蛋白，这些淋巴结刺激物与其他因素，如致癌

病毒和基因易感协同作用,可增加 NHL 发生的风险。

先前的一些研究认为吸烟与 NHL 的发生无关,但 Stagnaro 等在意大利开展的一项病例对照研究发现吸烟会增加女性滤泡型 NHL 的发生率。有研究认为饮酒可增加或降低 NHL 的发生风险,但亦有研究发现二者无任何联系。

### 三、淋巴瘤患者的生存现状

随着对淋巴瘤认识的不断深入和治疗手段的不断进步,淋巴瘤患者的生存率也在逐渐改善。最近研究表明,淋巴瘤患者的5年生存率可达57%,其中HL的预后较好,早期患者的治愈率可高达85%~95%,晚期患者的治愈率也可达到60%~65%。NHL由于病理亚型较多,治疗方法和预后不尽相同。毛细胞白血病的5年生存率约为94%,DLBCL经CHOP[环磷酰胺(cyclophosphamide),多柔比星(doxorubicin),长春新碱(vincristine)和泼尼松(prednisone)]化疗后长期生存率为30%~50%,淋巴瘤母细胞淋巴瘤和弥漫性小细胞淋巴瘤等高度恶性的NHL进展较快,但早期积极治疗仍有治愈可能。复发或难治性NHL的预后较差,常规化疗后5年生存率不足15%,采用造血干细胞移植加超大剂量化疗后5年生存率可提高至40%。此外,淋巴瘤的5年生存率随发病年龄的增加而逐渐降低。以浆细胞瘤为例,低于50岁者生存率约为59%,50岁以上者则下降为40%,70岁以上者生存率仅有22%。

综上所述,淋巴瘤具有独特的流行病学特点,它的发病与诸多因素有关,虽然目前的研究已经发现免疫功能失调、感染、遗传因素、职业暴露、生活习惯等与淋巴瘤的发生有关,但其中的机制尚不清楚,且有约40%的淋巴瘤无法解释其病因,因此淋巴瘤目前尚无有效的预防措施。不过通过提高免疫力,避免病毒感染,减少职业和环境暴露,改善生活方式和饮食习惯等可减少淋巴瘤发生的风险。

## 参考文献

- [1] Aoki R, Karube K, Sugita Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006. *Pathol Int*, 2008, 58 (3): 174-182.
- [2] Yang QP, Zhang WY, Yu JB, et al. Subtype distribution of lymphomas in Southwest China: Analysis of 6,382 cases using WHO classification in a single institution. *Diagn Pathol*, 2011, 6: 77.
- [3] Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*, 2006, 107 (1): 265-276.
- [4] Franceschi S, Lise M, Clifford GM, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer*, 2010, 103 (3): 416-422.
- [5] Powles T, Robinson D, Stebbing J, et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (6): 884-890.
- [6] Benharroch D, Shemer-Avni Y, Myint YY, et al. Measles virus: evidence of an association with Hodgkin's disease. *Br J Cancer*, 2004, 91 (3): 572-579.
- [7] Zhang Y, Holford TR, Leaderer B. Hair-coloring produce use and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study in Connecticut. *Am J Epidemiol*, 2004, 159 (2): 148-154.
- [8] Wiggill TM, Mantina H, Willem P, et al. Changing pattern of lymphoma subgroups at a tertiary academic complex in a high-prevalence HIV setting: a South African perspective. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011, 56 (5): 460-466.
- [9] Alexander DD, Mink PJ, Adami H, et al. The non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer*, 2007, 120 Suppl 12: 1-39.
- [10] Jarrett RF. Viruses and lymphoma/leukaemia. *J Pathol*, 2006, 208: 176-186.
- [11] Terai S, Iijima K, Kato K, et al. Long-term outcomes of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas after Helicobacter pylori eradication therapy. *Tohoku J Exp Med*, 2008, 214 (1): 79-87.