

LINBALIU ZHENDUAN YU ZHILIAO

淋巴瘤

诊断与治疗

● 金哈斯 高春记 纪小龙 主编

 科学技术文献出版社

淋巴瘤诊断与治疗

名誉主编 郑静晨

主 编 金哈斯 高春记 纪小龙

副主编 邱录贵 宫丽平 李昕权

编 委 (以姓氏笔画为序)

孔海鹰	王亚非	王志红	布 洁
石 岩	宁 健	安 刚	刘宏祥
齐军元	李增军	李素霞	邹德慧
陈卫华	陈 刚	沈 权	余立权
肖利华	张丹丹	张 婧	易树华
罗 莉	姚桂玲	郭 搏	徐 薪

科学技术文献出版社

Scientific and Technical Documents Publishing House

北 京

图书在版编目(CIP)数据

淋巴瘤诊断与治疗/金哈斯,高春记,纪小龙主编.-北京:科学技术文献出版社,2009.2

ISBN 978-7-5023-6243-0

I. 淋… II. ①金… ②高… ③纪… III. 淋巴瘤-诊疗 IV. R733.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 203807 号

出 版 者 科学技术文献出版社

地 址 北京市复兴路 15 号(中央电视台西侧)/100038

图书编务部电话 (010)51501739

图书发行部电话 (010)51501720,(010)51501722(传真)

邮 购 部 电 话 (010)51501729

网 址 <http://www.stdph.com>

E-mail: stdph@istic.ac.cn

策 划 编 辑 张金水

责 任 编 辑 张金水

责 任 校 对 唐 炜

责 任 出 版 王杰馨

发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销

印 刷 者 北京高迪印刷有限公司

版 (印) 次 2009 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

开 本 787×1092 16 开

字 数 518 千

印 张 22.5

印 数 1~4000 册

定 价 45.00 元

© 版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。

编 者 (以姓氏笔画为序)

- 孔海鹰 内蒙古中医院皮肤科
王亚非 中国医学科学院血液研究所
王志红 解放军总医院第一附属医院血液科
布 洁 武警总医院肿瘤放疗中心
石 岩 哈尔滨医科大学第二附属医院病理科
宁 健 武警总医院肿瘤放疗中心
安 刚 中国医学科学院血液研究所
刘宏祥 英国剑桥大学 Addenbrooke 医院病理系
齐军元 中国医学科学院血液研究所
纪小龙 武警总医院病理科
李增军 中国医学科学院血液研究所
李素霞 解放军总医院老年血液科
李昕权 武警总医院血液科
邱录贵 中国医学科学院血液研究所
邹德慧 中国医学科学院血液研究所
陈卫华 解放军总医院血液科
陈 刚 福建省肿瘤医院病理科
沈 权 武警总医院血液科
余立权 武警总医院血液科
肖利华 武警总医院眼眶病研究所
张丹丹 首都医科大学病理系
张 婧 首都医科大学病理系
易树华 中国医学科学院血液研究所
罗 莉 武警总医院病理科
郑静晨 武警总医院(院长)
金哈斯 武警总医院血液科
宫丽平 首都医科大学病理系
姚桂玲 武警总医院检验科

郭 搏	解放军总医院老年血液科
高春记	解放军总医院血液科
徐 薪	武警总医院肿瘤生物科
曹永彬	解放军总医院第一附属医院血液科
鲁燕侠	武警总医院药剂科
黑 砚	武警总医院眼眶病研究所
董丽娜	首都医科大学病理系
黎 功	武警总医院肿瘤放疗中心

前 言

淋巴瘤是常见的淋巴造血系统恶性肿瘤,根据其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。国内外流行病学的调查结果表明,随着工业化和现代化进程的加速,虽然霍奇金淋巴瘤的发病率有所稳定,但非霍奇金淋巴瘤却是发病率增长最快的恶性肿瘤。

淋巴瘤是诊断治疗研究进展最快的恶性肿瘤,也是治疗效果较好的肿瘤。尤其进入 21 世纪,随着免疫学、分子生物学、分子靶向治疗的发展,淋巴瘤诊断和治疗领域取得了诸多的新成果。2001 年世界卫生组织提出了淋巴瘤新的分类方法,2008 年该分类进一步更新,融入了近年来淋巴瘤研究的最新成果,为人们更深入认识和区分不同类型的淋巴瘤,制订正确的治疗方案提供了新的依据。目前,美国国家综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)根据研究成果,每年组织专业人员制定淋巴瘤的最新诊断治疗指南。

为使相关领域的同行们,尤其是基层医院的同行们了解恶性淋巴瘤的诊断治疗进展,我们组织从事淋巴瘤诊治的专业人员共同编写了这部《淋巴瘤诊断与治疗》,希望能够对大家的工作有所借鉴和帮助。

本书为多位作者撰写的专著,文字叙述各有特点,难求一致,重复也在所难免,希望读者谅解。由于作者学识和经验有限,可能存在错误和不足之处,恳请广大读者提出宝贵意见和建议。

金 哈 斯

目 录

第一篇 总 论

第一章 淋巴瘤的流行病学与病因学	4
第一节 概述	4
第二节 淋巴瘤的流行病学	4
第三节 淋巴瘤的病因及相关危险因素	6
第二章 淋巴瘤的分子遗传学	11
第一节 淋巴瘤的分子遗传学诊断基础	11
第二节 淋巴瘤分子遗传学的应用	21
第三节 结语	33
第三章 淋巴瘤的临床特征、诊断、分期和疗效评价	38
第一节 临床特征	38
第二节 诊断	39
第三节 临床分期	42
第四节 疗效评价	44
第四章 淋巴瘤的分类	48
第一节 概述	48
第二节 霍奇金淋巴瘤的病理分类	49
第三节 非霍奇金淋巴瘤的病理分类	51

第二篇 不同病理类型淋巴瘤

第五章 霍奇金淋巴瘤	65
第六章 弥漫大 B 细胞淋巴瘤	87
附:血管内大 B 细胞淋巴瘤	111
第七章 滤泡淋巴瘤	115
第八章 黏膜相关淋巴组织淋巴瘤	132
第九章 套细胞淋巴瘤	143
第十章 成熟 T 细胞和 NK 细胞淋巴瘤	154

第一节	概述	154
第二节	外周 T 细胞淋巴瘤, 非特殊型	161
第三节	结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤	167
第四节	血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤	173
第五节	间变大细胞淋巴瘤	177
第六节	肠病型 T 细胞淋巴瘤	182
第七节	肝脾 T 细胞淋巴瘤	185
第十一章	慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤	196
第十二章	伯基特淋巴瘤	205
第十三章	前体淋巴母细胞淋巴瘤	214
第十四章	艾滋病相关淋巴瘤	228
第一节	概述	228
第二节	艾滋病相关中枢神经系统淋巴瘤	230
第三节	原发性渗出性淋巴瘤	232
第十五章	皮肤淋巴瘤	237
第一节	概述	237
第二节	原发性皮肤成熟 T 细胞和 NK 细胞淋巴瘤	241
第三节	原发性皮肤 B 细胞淋巴瘤	256

第三篇 不同部位恶性淋巴瘤

第十六章	原发中枢神经系统淋巴瘤	271
第十七章	韦氏环淋巴瘤	279
第十八章	眼附属器淋巴瘤	284
第十九章	原发性睾丸淋巴瘤	294
第二十章	原发卵巢淋巴瘤	300
第二十一章	原发喉淋巴瘤	303
第二十二章	原发性乳腺淋巴瘤	306
第二十三章	原发性骨淋巴瘤	311
第二十四章	原发性脾脏淋巴瘤	315
第一节	概述	315
第二节	脾边缘区淋巴瘤	320
第二十五章	纵隔淋巴瘤	328
第二十六章	原发性胃肠道淋巴瘤	337
淋巴瘤常用缩略语中英文对照		345

第一篇 总 论

第一章 淋巴瘤的流行病学与病因学

第一节 概 述

淋巴瘤(lymphoma)是原发于淋巴结或结外淋巴组织的恶性肿瘤。根据其形态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。

非霍奇金淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤是两种不同的疾病,非霍奇金淋巴瘤占全人群肿瘤的3%左右,而霍奇金淋巴瘤约为非霍奇金淋巴瘤的1/5。非霍奇金淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤的发病率和死亡率都有很大的差异,但是总的趋势是霍奇金淋巴瘤的发病率呈现稳定或轻度上升的趋势,非霍奇金淋巴瘤的发病率明显上升。霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤的死亡率近年均有所下降,霍奇金淋巴瘤的死亡率下降更为明显。

非霍奇金淋巴瘤在发达国家如西欧、北美和澳大利亚发病率比南美及亚洲等发展中国家要高,如在美国已升至第6位。伯基特淋巴瘤多见于非洲;中国恶性淋巴瘤的发病明显低于欧美各国及日本,但城市高于农村。

我国学者发现,与欧美国家相比,我国淋巴瘤的流行病学具有一些特点,欧美国家人群中霍奇金淋巴瘤多为成年人患病,而我国则大部分为儿童;我国淋巴结外受侵者高于结内;滤泡性淋巴瘤的发病率低于欧美国家;T细胞和NK细胞淋巴瘤发病率明显高于欧美国家。

淋巴瘤是一大组来源于淋巴组织的疾病,在机体内外因素的共同作用下,由不同发育阶段的淋巴细胞发生分化和增殖异常引起,其发病危险因素包括自身因素、生物学因素和环境因素等。淋巴瘤的病因至今尚未完全明确,尽管已有相当数量的淋巴瘤病因的研究,但在中国开展得却很少。其发病可能与生物学因素、免疫缺陷、遗传及环境因素相关。

第二节 淋巴瘤的流行病学

一、霍奇金淋巴瘤的流行病学

HL是相对少见的恶性肿瘤,其发病率在世界各国差异较大。美国和欧洲发病率较高,约

为全部肿瘤发病率的 0.5% [2~3 人/(10 万人·年)], 亚洲和非洲发病率较低, 约为欧美人群的一半。

HL 有多种组织学类型, 自 1832 年 Hodgkin 首先描述此病起, 其分类方法经历多次变更。目前应用较多的是世界卫生组织(WHO)2001 年恶性淋巴瘤新分类, 即: 结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤(nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma, NLPHL)和经典型霍奇金淋巴瘤(classical Hodgkin lymphoma, CHL)。其中 CHL 可分为 4 个亚型: 淋巴细胞丰富型 CHL(lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma, LRCHL), 结节硬化型 HL(nodular sclerosis Hodgkin lymphoma, NSHL), 混合细胞型 HL(mixed cellularity Hodgkin lymphoma, MCHL)和淋巴细胞消减型 HL(lymphocyte-depleted Hodgkin lymphoma, LDHL)。CHL 占有 HL 的 95%。各类型在发展中国家和发达国家之间发病率有很大不同。发达国家, 多为成年人发病, 儿童很少患病。NLPHL 大部分在 15~64 岁发病, 50 岁的时候出现发病高峰; CHL 在年轻人中最常见类型为结节硬化型(NS), 大部分在 15~34 岁发病, 30 岁的时候出现发病高峰, 青年女性尤为明显。其他类型均为男性多于女性。混合细胞型(MC)和淋巴细胞消减型(LD)的发病率随年龄增长而上升。结节性淋巴细胞为主型(LP)和淋巴细胞消减型(LD)都是少见类型, 淋巴细胞消减型(LD)在西方国家发病率小于 1%。发展中国家最常见类型为混合细胞型(MC), 其次为结节硬化型(NS)。根据全国 HL 研究协作组对 1 096 例 HL 组织病理学回顾性研究, 估计结节性淋巴细胞为主型(LP)、结节硬化型(NS)、混合细胞型(MC)和淋巴细胞消减型(LD)四种亚型的比例依次为 25.3%、13.3%、47.1%和 12.4%。与欧美国家相比, 日本、中国等亚洲国家多为儿童患病, 发病率随着年龄增长而降低。

根据美国的统计, 1999—2003 年 HL 总年龄调整发病率为 3.4/(10 万人·年), 年龄调整死亡率为 0.55/(10 万人·年)。1996—2002 年间, HL 患者的年龄调整 5 年相对生存率是 87%。不论在什么国家, HL 的发病率和死亡率男性均多于女性。在 1992—2001 年间, 美国白人中混合细胞型和淋巴细胞消减型男性发病率是女性的 2 倍, NLPHL 男性发病率是女性的 3 倍, 黑人和亚洲人的发病率与白人基本一致, 但 NLPHL 的男性发病率较低。在 2007 年美国新发 HL 病例中, 男性患者约占 54.6%, 而女性患者约占 45.4%。白种人发病率高与其他人种。其中, CHL 发病率差异不明显, 而 NLPHL 白人与亚洲人的发病率之比男女分别为 5.0 和 1.5。我国 HL 的发病率明显低于欧美国家, 上海市 1989—1992 年 HL 发病率男女分别为 0.4/(10 万人·年)和 0.3/(10 万人·年)。

近 20 年来 HL 的发病率呈现稳定或轻度上升的趋势。在 1995—2003 年, 美国 HL 的发病率男性无明显变化, 女性平均每年上升 0.3%, 但同期 HL 的死亡率有明显下降: 在 1990—2003 年, 男性死亡率下降了 35.29%。HL 发病率的上升和死亡率的下降趋势, 与其诊断标准的改变和治疗效果的提高有密切关系。此外, 在 20 世纪 80 年代早期, 由于人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)的发现和获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)的广泛流行, HL 发病率有所上升。值得强调的是, 亚洲女性 CHL 的发病率每年增长 7%, NLPHL 在儿童的发病率每年增长 11%。

二、非霍奇金淋巴瘤的流行病学

与 HL 相比, NHL 无论在欧美或亚洲, 发病率均较高, 并且具有明显的地区分布特点。总的来说, 发达国家 NHL 的发病率远高于发展中国家。1989—1992 年, 各国 NHL 调整发病率波动范围男、女分别为 2.7~25/(10 万人·年) 和 0.8~11.5/(10 万人·年)。

在美国, NHL 发病率位于所有恶性肿瘤的第 6 位, 约占年新发肿瘤病例的 4%。近 30 年 NHL 的发病率呈上升趋势, 1975—2003 年间, 男性发病率从 12/(10 万人·年) 增长为 20/(10 万人·年), 女性发病率从 10/(10 万人·年) 增长为 18/(10 万人·年)。NHL 在 10 岁以下的儿童相对少见, 发病率在 10~39 岁缓慢上升, 其后开始急剧上升, 69 岁之后上升最为显著。同期死亡率有所下降: 1990—2003 年, 男性死亡率下降了 6.52%, 女性死亡率下降了 12.76%。1996—2002 年, NHL 年龄调整的 5 年相对生存率是 63%, 白人患者生存率是 64%, 黑人患者生存率是 56%。成熟 T/NK 细胞肿瘤相对少见, 一项由美国、欧洲、亚洲和南非组成的国际淋巴瘤研究显示, T 细胞和 NK 细胞肿瘤仅占有非霍奇金淋巴瘤的 12%。最常见的成熟 T 细胞淋巴瘤类型是外周 T 细胞淋巴瘤(非特殊型)(3.7%)和间变性大细胞淋巴瘤(2.4%)。

我国 NHL 的发病率明显低于欧美国家。各年龄组的发病率随着年龄的增加逐渐升高。中年人多见, 中位年龄为 47.6 岁, 30~70 岁患病人数占全部 NHL 的 70.4%。各类型 NHL 男性发病率均高于女性。男性总生存率为 53.1%, 女性总生存率为 50.4%。最常见类型的前六位分别为: 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)、非特殊型周围 T 细胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphoma, unspecified, U-PTL)、前驱 T 急性淋巴细胞白血病/淋巴细胞淋巴瘤(precursor T lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma, T-ALL/LBL)、黏膜相关淋巴组织结外边缘区 B 细胞淋巴瘤(extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)和 B 细胞慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤(chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma, CLL/SLL)。B 细胞和 T/NK 细胞 NHL 有各自的发病特点。在我国全部淋巴瘤中, B-NHL 发生率约为 69%, T/NK-NHL 发生率约为 29.8%。B-NHL 的发病年龄范围为 15~83 岁, 中年人多见, 平均为 51.2 岁, 男、女发病率比为 1.2:1, 5 年总生存率为 50.8%。常见类型为 DLBCL、MALT、FL、浆细胞骨髓瘤/浆细胞瘤和 Burkitt 淋巴瘤(burkitt lymphoma, BL)。T/NK-NHL 的发病年龄范围为 4~80 岁, 平均为 43 岁, 男、女发病率比为 3:1。5 年总生存率为 45.8%。我国南方最常见类型为周围 T 细胞淋巴瘤, 我国北方最常见类型为结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型(extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type)。

与欧美国家相比, 我国 NHL 的流行病学具有一些特点, 我国淋巴结外受侵者高于结内。滤泡性淋巴瘤的发病率低于欧美国家, 位于我国 B-NHL 发病首位的是弥漫大 B 细胞淋巴瘤。T-NHL 在亚洲人中的发病率明显高于欧美国家, 欧美国家的高危人群包括中南美洲和墨西哥的土著后裔, 这些人在遗传学上与亚裔有关。

第三节 淋巴瘤的病因及相关危险因素

一、生物学因素

(一)病毒感染

1. EB病毒

EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)是1964年Epstein和Barr从非洲伯基特淋巴瘤细胞中发现的一种嗜人类B淋巴细胞的 γ 疱疹病毒,属DNA病毒。其人群普遍易感,感染率超过90%。EB病毒是多种淋巴瘤和上皮性恶性肿瘤的病因之一。

(1)EB病毒与霍奇金淋巴瘤

目前流行病学资料已证明,EB病毒感染与霍奇金淋巴瘤发病密切相关。与EB病毒感染相关的传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)患者发生霍奇金淋巴瘤的危险性比健康人群增加2~3倍。在霍奇金淋巴瘤患者的血清学检查中,EB病毒包膜抗原抗体效价上升。在发展中国家,大部分霍奇金淋巴瘤病例的R-S细胞含有EB病毒基因组DNA,从而表达EB病毒的RNA(EBER)和蛋白质(LMP1)。在发达国家,大约有40%~50%的HL病例与EB病毒感染有关。在西方国家,经典型霍奇金淋巴瘤患者中,70%的混合细胞型霍奇金淋巴瘤和15%~30%的结节硬化型霍奇金淋巴瘤可检测到EB病毒核酸,结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤中EB病毒阳性少见。

EB病毒阳性者多为儿童和老年霍奇金淋巴瘤患者。我国几乎100%的儿童病例为EB病毒阳性,成人约为40%~60%。

(2)EB病毒与非霍奇金淋巴瘤

EB病毒不仅与霍奇金淋巴瘤的发病有关,而且 also 与非霍奇金淋巴瘤的许多亚型有关。在非霍奇金淋巴瘤诊断前很多年,血中即可检测到针对EB病毒抗原的异常类型抗体增高(提示病毒的激活),存在异常抗体类型者发生非霍奇金淋巴瘤的风险增加2~5倍。

与EB病毒有关的非霍奇金淋巴瘤包括伯基特淋巴瘤、淋巴瘤样肉芽肿病、NK/T细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞淋巴瘤及肠道T细胞淋巴瘤等。最早证实的是伯基特淋巴瘤和EB病毒感染。伯基特淋巴瘤是一种高度恶性的非霍奇金B细胞淋巴瘤,主要发生在非洲撒哈拉附近地区3~9岁儿童中,其中位诊断年龄为8岁,发病率男孩高于女孩,约为3.2:1,流行区15岁以下儿童平均发病率为4/10万。通过细胞生物学技术已经证明在伯基特淋巴瘤98%的肿瘤中可以找到EB病毒的基因组,但在散发的伯基特淋巴瘤只有15%~20%含有EB病毒。流行区伯基特淋巴瘤患者细胞中,100%有EB病毒基因组的存在,且伴有第8号染色体断裂,这种断裂通常发生于染色体的c-myc癌基因处。

2. 人类T细胞淋巴瘤/白血病病毒

人类T细胞淋巴瘤/白血病病毒(human T-cell lymphotropic virus type 1, HTLV-1)可以引起人类T细胞发生瘤样转化而导致成人T细胞淋巴瘤/白血病(adult T-cell lymphoma and leukemia, ATL),是ATL的病因。一项研究显示,抗HTLV-1滴度增高2倍,患ATL的危险

则增加 1.6 倍,那么最高滴度患者发生 ATL 的危险比最低者约高 70 倍。HTLV-1 的分布具有地区特点,其感染率最高的地区是日本。在日本西南地区,HTLV-1 的血清学检查阳性达 8%~10%。HTLV-1+ 的男性发生 T 细胞白血病/淋巴瘤的累计生存危险是 6.9%,女性是 2.9%。其他 HTLV-1 感染高的地区包括加勒比海沿岸国家,该地区黑人较其他人种更具有易感性。HTLV-1 病毒株的差异也影响这种疾病的发病率。

3. HIV 病毒

人类获得性免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染的患者发生恶性肿瘤的几率异常增高。Kaposi 肉瘤和 NHL 作为 AIDS 相关性疾病,是目前公认的 HIV 感染患者中最常见的恶性肿瘤。美国一项研究显示,AIDS 患者 3 年内发生淋巴瘤的几率增加了 165 倍,发生高度恶性的免疫母细胞淋巴瘤、Burkitt 淋巴瘤、中度恶性淋巴瘤、低度恶性淋巴瘤的几率分别为普通人群的 652 倍、261 倍、113 倍和 14 倍。

此外,HIV 感染也会使 HL 的发病危险性增加,但是至今尚未在 R-S 细胞中发现 HIV 病毒,因此不能认为 HIV 是 HL 的直接病因,但 HIV 可能是 HL 发病的一个危险因素。

4. 其他病毒

除了 EBV、HTLV-1 和 HIV 病毒外,也有报道认为人类疱疹病毒-6(HHV-6)与 HL 有关。血清流行病学研究发现,HL 病人 HHV-6 病毒壳体抗原 IgG 滴度增高,进一步研究发现,8%~10%HL 患者的肿瘤组织曾经携带 HHV-6。

HHV-8 是 Kaposi 肉瘤的病因,主要见于艾滋病相关的原发性渗出性淋巴瘤和多中心性 Castleman 病相关的淋巴瘤,在原发胸腔积液的淋巴瘤和存在于体腔的淋巴瘤中也常常发现该病毒。

丙型肝炎病毒(HCV)主要感染伴有 II 型巨球蛋白血症的淋巴浆细胞淋巴瘤和一些发生在肝和涎腺的淋巴瘤,与 B、T 细胞淋巴瘤的 OR 值分别是 6.2 和 16.4,可以表明 HCV 在淋巴瘤发病中的作用。

近期还报道,在怀孕期间或围产期暴露于麻疹病毒与 HL 的发病有关。

(二)细菌及其他微生物感染

1. 幽门螺杆菌(helicobacter pylori, HP)

HP 是第一个被发现与恶性肿瘤(胃癌及胃 MALT 淋巴瘤)发生有关的细菌。1984 年首次由 Marshall 及 Warren 从胃幽门黏膜标本中分离得到。它是一个微需氧、螺旋状、有丛状鞭毛的格兰氏阴性菌,因而得名幽门螺杆菌。

胃 MALT 淋巴瘤的发生与 HP 感染有关,胃 MALT 淋巴瘤患者中,HP 的感染率达 92%,显著高于普通人群的 50%~60%。正常胃黏膜无任何淋巴组织,HP 长期感染导致淋巴组织增生形成的获得性黏膜相关淋巴组织,是胃 MALT 淋巴瘤的前驱病变。单纯抗 HP 的治疗,可使胃 MALT 淋巴瘤及部分 DLBCL 完全消退,表明了 HP 与 MALT 淋巴瘤的因果关系。

2. 其他与 NHL 有关的病原微生物

近来有研究揭示,皮肤的原发性 MALT 淋巴瘤与伯氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)感染有关,这一微生物的根除已使有些病例的肿瘤完全消退;小肠的 MALT 淋巴瘤与空肠曲杆

菌(*Campylobacter jejuni*)感染有关,空肠曲杆菌的杀灭也使小肠 MALT 淋巴瘤得以完全消退。同样,近期意大利的研究显示,在 87% 的眼部淋巴瘤中,有鹦鹉衣原体的感染,并且利用抗生素治疗 9 例患者,其中 4 例的肿瘤完全消退。以上研究提示,不同的病原微生物可能与相应部位的淋巴瘤发生有一定关系。

二、免疫缺陷

免疫缺陷主要包括原发性、获得性免疫缺陷及药物治疗引起的免疫抑制。

(一)原发性免疫缺陷

原发性免疫缺陷包括先天性免疫缺陷和自身免疫性疾病。约有 25% 的先天性免疫缺陷患者会发生肿瘤,其中 50% 以上是 NHL。患有自身免疫性疾病,包括干燥综合征、类风湿性关节炎、低 γ 球蛋白血症、高 IgM 综合征等, NHL 的发病危险增加 2~15 倍。

(二)获得性免疫缺陷

HIV 感染导致的 AIDS 患者 NHL 发病率增高。一项流行病学分析显示, HIV 感染的个体发生 HL 的几率也比普通人群提高 8~10 倍。

(三)药物治疗引起的免疫抑制

免疫抑制剂在器官移植或干细胞移植及自身免疫性疾病中的应用增加与恶性淋巴瘤的发生有着密切的联系。长期服药抑制免疫机制的患者恶性肿瘤的发病率明显高于一般人群,器官移植术后的人群患 NHL 的危险性增加了 6 倍。

三、遗传因素

HL 和 NHL 均有关于家族聚集性的报道。有一项研究显示,一级亲属发生 NHL 的几率增高,危害比为 2.9;同胞发病危险比为 7.6;男性亲属的发病危险比为 6.2。如果亲属中有早发 NHL(发病年龄 < 50 岁),则发生 HL 的危险有所增高,危险比为 3。在一项对双胞胎的研究中,发现同卵双生的双胞胎标准发生率为 99,而双卵双生的双胞胎发病率没有明显相关性,说明淋巴瘤的发病率与遗传相关。

此外,有 NHL 家族病史的人群患 NHL 的危险显著增加,双亲标准化发病比为 1.8,同胞标准化发病比为 1.9。双亲患有 NHL,子女发生相同淋巴瘤的机会增加,发病率最高的是 DLBCL,标准化发病比为 11.8。家族中,男性和同胞患病比率高。这些结果说明 NHL 具有高度的家族相关性,而且双亲与同胞的危险比值支持 DLBCL 是常染色体显性遗传和 FL 是常染色体隐性遗传的假说。

四、环境理化因素

(一)职业暴露

目前对于职业暴露与淋巴瘤发病的研究结果很不一致,关于化学制剂暴露的研究较多,木材业工作者在木材加工过程中接触可能存在的抗原物质或其他致敏原,在其长期、慢性的刺激下,工人发生 HL 的危险性增加。农业工作者在劳动过程中长期接触农药(包括各种除草剂、杀虫剂等),动物病毒、各种尘埃、真菌等都可能与其较高的 NHL 发病率有关。较多研究认为

氯仿和溶剂尤其是苯,与 NHL 发病增加有关。一些研究报告染发剂可能也与淋巴瘤发病有关系。

(二)辐射

比较肯定的是原子弹受害者。曾接受 1Gy 以上辐射的广岛居民及曾因脊柱炎照射治疗的患者,恶性淋巴瘤的发生率均高于正常人群 2 倍。因此有学者认为紫外线暴露也可能增加淋巴瘤的发病率,但是最近的研究显示,紫外线暴露可以降低淋巴瘤的发病,其原因不明。对电磁辐射的研究显示,50/60Hz 磁场不会增加 NHL 的发病。

五、生活方式

有研究表明,蔬菜、胡萝卜素、玉米黄素和锌的高摄入可以降低患 NHL 的危险。与不饮酒者相比,饮酒者患 NHL 的危险更低。与不吸烟者相比,现时吸烟者和新近停止吸烟者患 HL 的危险性高,而曾吸烟者比现时吸烟者患 FL 的几率低。体重指数 ≥ 35 和身高较高均与 NHL 发病相关。

(张 婧 宫丽平)

参 考 文 献

- 1 Hayat M J, Howlader N, Reichman M E, et al. Cancer statistics trends and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist*. 2007, 12(1): 20-37.
- 2 Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, *Cancer J Clin*. 2007, 57(1): 43-66.
- 3 Thomas R K, Re D, Zander T, et al. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2002, 13 Suppl 4: 147-152.
- 4 张淑红,周小鸽,张彦宁,等. T 和 NK 细胞淋巴瘤 152 例病理学特点及类型构成分析. *诊断病理学杂志*. 2006(03): 190-204.
- 5 白玉勤,李锁严,白百顺. 非霍奇金 B 细胞淋巴瘤 150 例临床病理分析. *白血病·淋巴瘤*, 2006(04): 275-302.
- 6 周立强,孙燕,谭文勇,等. 非霍奇金淋巴瘤 1 125 例临床病理分析. *癌症进展*, 2006(05): 391-397.
- 7 Albinger-hegyi A, Hochreutener B, Abdou M T, et al. High frequency of t(14;18)-translocation breakpoints outside of major breakpoint and minor cluster regions in follicular lymphomas: improved polymerase chain reaction protocols for their detection. *Am J Pathol*. 2002, 160(3): 823-832.
- 8 Kondo T, Kono H, Miyamoto N, et al. Age and sex-specific cumulative rate and risk of ATLL for HTLV-I carriers. *Int J Cancer*. 1989, 43(6): 1061-1064.
- 9 Levine P H, Blattner W A, Clark J, et al. Geographic distribution of HTLV-I and identification of a new high-risk population. *Int J Cancer*. 1988, 42(1): 7-12.
- 10 Pozzato G, Mazzaro C, Crotto M, et al. Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 1994, 84(9): 3047-3053.
- 11 McClain K, Jin H, Gresik V, et al. Langerhans cell histiocytosis: lack of a viral etiology. *Am J Hematol*.