

• 论 著 •

18 例 HIV 感染相关淋巴瘤的临床特点分析*

龚奕¹, 陈锐², 李光新², 李启英¹, 南映瑜¹, 项颖^{1△}

(重庆市肿瘤研究所/重庆市肿瘤医院:1. 血液肿瘤科;2. 病理科 400030)

摘要:目的 分析 18 例 HIV 感染相关淋巴瘤临床特点。方法 通过回顾性分析重庆市肿瘤医院 2010—2016 年收治的 HIV 感染相关淋巴瘤临床资料,对患者一般情况、淋巴瘤国际预后指数(IPI)评分、CD4⁺T 淋巴细胞绝对值、血清乳酸脱氢酶(LDH)浓度、B 症状、Ann Arbor 分期、病变累及部位及病理类型等进行统计分析。结果 18 例 HIV 感染相关淋巴瘤均为确诊为 HIV 感染的男性患者,平均年龄(48.6±13.97)岁。首发的临床症状主要为体表淋巴肿大 13 例(72.22%)。病理诊断包括弥漫大 B 细胞淋巴瘤 9 例(50.00%),Burkitt 淋巴瘤 6 例(33.33%),淋巴结边缘区淋巴瘤 1 例(5.56%),经典型霍奇金淋巴瘤 1 例(5.56%),霍奇金淋巴瘤 1 例(5.56%)。患者多表现为隐匿性起病,且诊断时分期较晚,Ⅲ~Ⅳ期患者占绝大多数,为 14 例(77.8%)。患者入院后根据病情需要接受了 EPOCH 方案、R-EPOCH 方案、CHOP 方案、CHOPE 方案或 ABVD 方案等多种联合化疗方案+抗 HIV 治疗 2 程后,其中 2 例完全缓解,12 例达部分缓解,3 例为病情进展。主要不良反应为转氨酶升高和骨髓抑制。结论 HIV 感染相关淋巴瘤总体预后不良,早期诊断和多学科联合积极规范化治疗是改善 HIV 感染相关淋巴瘤总体生存和生活质量的关键措施。

关键词: HIV 感染; 淋巴瘤; 获得性免疫缺陷综合征; 回顾性研究

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.09.004 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)09-1213-03

Analysis of clinical features of HIV related lymphoma in 18 patients[†]GONG Yi¹, CHEN Rui², LI Guangxin², LI Qiyang¹, NAN Yingyu¹, XIANG Ying^{1△}

(1. Department of Hematology-oncology; 2. Department of Pathology, Chongqing Cancer Institute/Chongqing Cancer Hospital, Chongqing 400030, China)

Abstract: **Objective** To study and analyze the clinical features of HIV related lymphoma in 18 patients. **Methods** The clinical data of HIV related patients who were admitted to Chongqing cancer hospital from 2010—2016 were collected and analyzed, and general situations, IPI score, lymphocyte absolute value of CD4⁺T, lactate dehydrogenase level, B symptoms, Ann Arbor stage, lesion locations and pathological types were also analyzed. **Results** Of the total 18 cases, all were male HIV infected patients, and mean age was 48.6 years old. And lymphadenopathy was the most frequent preliminary manifestations [72.22% (13/18)]. Definite pathological diagnosis included 8 cases with diffuse large B cell lymphoma (44.44%), 6 cases Burkitt lymphoma (33.33%), 1 case with nodal marginal zone lymphoma (5.56%) and 1 case with Classic Hodgkin lymphoma (5.56%). Most patients demonstrated insidious onset of disease, and higher percentage of patients were Ann Arbor stage Ⅲ to Ⅳ [77.8% (14/18)]. All patients accepted anti-HIV therapy plus various anti-lymphoma chemotherapy individually, including EPOCH, R-EPOCH, CHOP, CHOPE and ABVD. After two cycles of chemotherapy, 2 patients achieved complete remission, 12 patients achieved partial remission, and 3 patients with progressive disease were observed. The main adverse effects included elevated transaminase and bone marrow toxicity. **Conclusion** Although the prognosis of HIV-related lymphoma is generally poor, early diagnosis with multidisciplinary and individualized therapy is one of the key points to improve the overall survival and life quality of HIV related lymphoma patients.

Key words: HIV infection; lymphoma; acquired immunodeficiency syndrome; retrospective studies

人类免疫缺陷病毒(HIV)感染相关淋巴瘤是指发生在 HIV 感染患者的一大类侵袭性淋巴瘤,主要包括 Burkitt 淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤和浆母细胞淋巴瘤等非霍奇金淋巴瘤。而霍奇金淋巴瘤在 HIV 患者的发病率也有升高。现将本院 2010—2016 年收治的 18 例 HIV 感染相关淋巴瘤的临床特点总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集重庆市肿瘤医院 2010—2016 年收治的 18 例 HIV 感染相关淋巴瘤,所有患者均经 HIV 初筛及重庆市疾控中心实验室进行确认为 HIV-1 抗体阳性,并经病理活检诊断为淋巴瘤。对患者一般情况、淋巴瘤国际预后指数(IPI)评分、CD4⁺T 淋巴细胞绝对值、血清乳酸脱氢酶(LDH)浓度、B 症状、Ann Arbor 分期、病变累及部位及病理类型等进行统计分析。

1.2 方法 患者入院后对外周血 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、NK 细胞的计数根据试剂说明书在 FACSCalibur 流式细胞仪(美国 BD 公司)上进行测定;对血清 LDH、β2 微球蛋白浓度的测定根据试剂盒说明书在日本日立公司 7600 型全自动生化分析仪上完成。

1.3 统计学处理 以统计学软件 SPSS18.0 对数据进行统计学处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述;计数资料采用百分数进行描述。

2 结果

2.1 流行病学特点、临床表现及病理特点 18 例患者均为男性,年龄 29~79 岁,平均(48.6±13.97)岁;其中 17 例诊断为 HIV 感染相关非霍奇金淋巴瘤,1 例诊断为 HIV 感染相关霍奇金淋巴瘤。所有患者均为 HIV 确诊后发病,其中 13 例就诊时主要临床表现为淋巴肿大,2 例确诊时以扁桃体肿

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会医学科研基金面上项目(2015MSXM224)。

作者简介:龚奕,女,主治医师,主要从事淋巴瘤方面的研究。△ 通信作者,E-mail:xiangyingBM@163.com。

大为主要表现,1 例表现为牙龈肿物,1 例以肛周肿块为首发临床表现,1 例表现为淋巴结肿大伴内脏多发转移灶。根据病理类型分型,Burkitt 淋巴瘤 6 例,弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 9 例,经典型霍奇金淋巴瘤 1 例,淋巴结内边缘区淋巴瘤 1 例,外周 T 细胞淋巴瘤 1 例。根据 Ann Arbor 分期情况,其中 II 期 4 例,III 期 6 例,IV 期 8 例。表现 B 症状 8 例,无 B 症状 10 例。体力状况(ECOG)行为评分,0 分 14 例,1 分 4 例。IPI 评分,低危 4 例,低至中危 4 例,中至高危 5 例,高危 5 例。初始治疗方案中,依托泊苷+长春新碱+吡柔比星+环磷酰胺+强的松(EPOCH)方案+抗 HIV 治疗 9 例;美罗华-EPOCH(R-EPOCH)方案+抗 HIV 治疗 1 例;环磷酰胺+长春新碱+吡柔比星+地塞米松(CHOP)方案+抗 HIV 治疗 6 例;环磷酰胺+长春新碱+吡柔比星+地塞米松+依托泊苷(CHOPE)方案+抗 HIV 治疗 1 例,多柔比星+博来霉素+长春新碱+氮烯咪胺(ABVD)方案+抗 HIV 治疗 1 例。

2.2 实验室检查 18 例患者入院时外周血白细胞计数为 $3.05 \times 10^9 \sim 9.21 \times 10^9/L$, 平均 $(5.79 \pm 2.11) \times 10^9/L$; 淋巴细胞计数 $0.52 \times 10^9 \sim 2.26 \times 10^9/L$, 平均 $1.50 \times 10^9/L$; $CD4^+$ T 淋巴细胞计数 $72 \times 10^6 \sim 1\ 239 \times 10^6/L$, 平均 $(477.22 \pm 365.49) \times 10^6/L$; $CD8^+$ T 细胞计数 $226 \times 10^6 \sim 1\ 035 \times 10^6/L$, 平均 $(510.00 \pm 265.88) \times 10^6/L$; NK 细胞计数 $23 \times 10^6 \sim 647 \times 10^6/L$, 平均 $290.18 \times 10^6/L$; 血清 LDH 值 $162 \sim 1\ 138 IU/L$, 平均 $(444.60 \pm 312.00) IU/L$; 血清 β_2 微球蛋白 $0.70 \sim 10.64 mg/L$, 平均 $(3.66 \pm 2.61) mg/L$ 。

2.3 治疗方案及 2 程化疗后疗效评价、不良反应 18 例患者中 9 例患者接受了 EPOCH 方案+抗 HIV 治疗 2 程后,其中 1 例达完全缓解,7 例达到部分缓解,1 例病情进展;6 例患者接受了 CHOP 方案+抗 HIV 治疗 2 程后,4 例达到部分缓解,2 例病情进展;1 例患者接受了 R-EPOCH 方案+抗 HIV 治疗 2 程后,达完全缓解;1 例患者接受了 CHOPE 方案+抗 HIV 治疗 2 程后达到部分缓解;1 例患者接受了 ABVD 方案+抗 HIV 治疗 2 程后达到完全缓解。治疗过程中共有 2 例出现中枢神经系统淋巴瘤浸润,18 例患者治疗后均出现不同程度的转氨酶升高,其中 12 例出现 IV 度骨髓抑制,4 例出现 III 度骨髓抑制,2 例出现 II 度骨髓抑制。

3 讨 论

HIV 感染人群发生淋巴瘤的危险性较正常人群显著增高^[1]。HIV 感染相关性淋巴瘤是一大类异质性恶性肿瘤,其中以 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤最为常见,HIV 感染引起的慢性炎症刺激和免疫抑制状态、遗传学因素、细胞因子失调和 EBV、HHV8 等病毒感染因素可能参与了 HIV 感染相关性淋巴瘤的发生^[2]。高活性抗逆转录病毒治疗的广泛应用后非霍奇金淋巴瘤的发病率明显下降,发生在淋巴结外的患者数较发生于淋巴结内有所减少,其中 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤中弥漫大 B 细胞淋巴瘤的比例呈上升趋势,Burkitt 淋巴瘤的发病率有所降低^[3-4]。此外,文献报道霍奇金淋巴瘤在 HIV 感染人群中的发病率也有所增加^[5]。本研究中纳入的 18 例淋巴瘤中以弥漫大 B 细胞淋巴瘤和 Burkitt 淋巴瘤为主,但后者的发病率显著高于正常人群,由于病例数较少,尚有待大样本研究进一步观察。Gerard 等^[6]通过 128 例 HIV 感染相关非霍奇金淋巴瘤的观察发现,大部分患者在首次接受抗 HIV 治疗后的 18 个月内发生淋巴瘤。进入高活性抗逆转录病毒治疗以来,人们提出了多种新的 HIV 感染相关淋巴瘤预后评估体系,但 IPI 评分仍然是 HIV 感染相关淋巴瘤预后的最为重要的评价指标^[7-8]。 $CD4^+$ T 计数小于 $100 \times 10^6/L$ 、Ann Arbor 分期为 III~IV 期、年龄大于 36 岁等与不良预后密切相关^[9]。

临床上 HIV 感染相关淋巴瘤多数表现为侵袭性行为,考虑到患者存在机体免疫功能缺陷,治疗方案应首选高强度化疗达到完全缓解,并积极采取预防性措施尽可能减少发生机会性感染的发生^[10]。本研究中 18 例患者多表现为隐匿性起病,且诊断时分期较晚,III~IV 期占绝大多数(77.8%),根据患者的年龄、疾病风险及经济因素综合考虑,本研究对 18 例患者分别采取了 EPOCH 方案、R-EPOCH 方案、CHOP 方案、CHOPE 方案或 ABVD 方案联合抗 HIV 治疗,结果发现,尽管 HIV 感染相关淋巴瘤总体预后不良,2 程联合治疗方案中以 R-EPOCH 效果评价最佳。 $CD20$ 单抗联合化疗的 R-EPOCH 方案对改善免疫功能正常人群的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者的总体生存期和无进展生存方面取得了良好的效果,然而对应用此方案治疗 HIV 感染相关的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者尤其是 $CD4^+$ T 细胞计数小于 $50 \times 10^6/L$ 时应谨慎考虑,并注意早期采取预防机会性感染的有效措施^[11]。本研究中未出现真菌感染、结核以及不可控的细菌感染等并发症,可能与大部分患者外周血 $CD4^+$ T 细胞维持在较高水平(平均为 $635.55 \times 10^6/L$) 有关。对 HIV 感染相关霍奇金淋巴瘤的治疗方案以 ABVD 方案+抗 HIV 治疗为主。此外,大剂量化疗联合自体造血干细胞移植也是复发难治性 HIV 感染相关性淋巴瘤的备选治疗方案之一。上述患者在治疗过程中的不良反应以转氨酶升高和骨髓抑制最为常见,提示临床上早期采取保肝、预防性抗感染措施并及时评价骨髓增生状态和对症处理是十分必要的。

综上所述,随着抗 HIV 疗效的进一步提高,HIV 感染伴发淋巴瘤患者的预后有了进一步改善,随着淋巴瘤精准诊断与治疗技术的飞速发展,实施多学科联合的规范化、个体化治疗对提高患者总体生存期和生活质量具有十分重要的临床应用价值^[12]。

参考文献

- [1] Bonnet F, Chene G. Evolving epidemiology of malignancies in HIV[J]. *Curr Opin Oncol*, 2008, 20(5): 534-540.
- [2] Rabkin CS, Engels EA, Landgren O, et al. Circulating cytokine levels, Epstein-Barr viremia, and risk of acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin lymphoma[J]. *Am J Hematol*, 2011, 86(10): 875-878.
- [3] Levine AM, Seneviratne L, Espina BM, et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma [J]. *Blood*, 2000, 96(13): 4084-4090.
- [4] Diamond C, Taylor TH, Aboumrad T, et al. Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy: incidence, presentation, treatment, and survival[J]. *Cancer*, 2006, 106(1): 128-135.
- [5] Carroll V, Garzino-Demo A. HIV-associated lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: shifting the immunological landscape [J]. *Pathog Dis*, 2015, 73(7): ftv044.
- [6] Gerard L, Meignin V, Galicier L, et al. Characteristics of non-Hodgkin lymphoma arising in HIV-infected patients with suppressed HIV replication [J]. *AIDS (London, England)*, 2009, 23(17): 2301-2308.
- [7] Lim ST, Karim R, Tulpule A, et al. Prognostic factors in HIV-related diffuse large-cell lymphoma: before versus after highly active antiretroviral therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(33): 8477-8482.

血部位的多少与血块退缩异常率无明显关系,血块退缩正常与否其贫血严重程度无明显差异提示血块退缩试验不能预示出血严重程度。有报道 IPFD 中,无贫血和轻度贫血者占 60.0%,中、重度贫血者占 40.0%^[12],本组资料中无贫血和轻度贫血者占 54.4%,中度、重度贫血为 45.6%,无极重度贫血者。表明 IPFD 的出血导致贫血程度常常较轻,严重出血导致极重度贫血者少见。IPFD 患儿使用出血评分工具可以有效地评估患儿出血严重程度及选择进一步的检查项目^[13-14]。本研究中异常出血患儿占 63.2%。贫血与出血评分独立相关,而性别、年龄、有无出血诱因、血块收缩试验是否异常对出血评分均无影响,所以出血评分可以反应 IPFD 出血严重程度,应广泛应用于临床实践。

IPFD 目前没有现行有效的治疗指南,现多采用以输血小板为主的综合治疗措施^[15]。一般治疗包括避免使用抗血小板药物如阿司匹林等;局部出血时压迫止血;适当的口腔保健对于预防牙龈出血非常有效;手术或拔牙前可给予血小板预防性输注。也有采用干细胞移植成功治疗本病的报道^[16]。本组 68 例 IPFD 患儿通过局部止血、输血支持及对症处理后达到防止出血的目的。对月经过多患者应根据出血时间、贫血程度和体质状态选用雌孕激素止血,本组 4 例表现月经过多者 3 例加用雌激素治疗后疗效较好。有报道显示 IPFD 患儿的出血症状有随年龄增长而减轻的趋势,但严重的血小板无力症也可能发生危及生命的出血^[17]。本资料中对 13 例患儿随访中有 1 例患儿因肺出血致失血性休克死亡,其他患儿生活质量良好,且随着年龄的增长患儿出血表现较前减轻,表现在出血量及出血次数的减少,且有 5 例患者 8 岁后未再出血,因此,IPFD 患儿总体预后较好,但仍应警惕重要脏器出血致死的风险。

综上所述,IPFD 多自幼起病,并以皮肤紫癜最常见,疑似诊断时应注意询问家族史。血块退缩试验不能评估患儿出血严重程度。而 ISTH 出血评分能有效评估患儿出血严重程度。IPFD 患儿随年龄增长出血倾向有减轻的趋势,但仍有重要脏器出血致死的风险。

参考文献

[1] Nurden T, Fiore M, Nurden P, et al. Glanzmann thrombasthenia: a review of ITGA2B and ITGB3 defects with emphasis on variants, phenotypic variability, and mouse models[J]. Blood, 2011, 118(23):5996-6005.
 [2] Gresele P. Subcommittee on Platelet Physiology of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Diagnosis of inherited platelet function disorders: guidance from the SSC of the ISTH[J]. J Thromb Haemost, 2015, 13(2):314-322.
 [3] 彭萍,张婷,申甫英,等.弥散性血管内凝血诊断评分标准在产科的应用评价[J]. 华西医学, 2013, 28(12):1872-1876.
 [4] Kratzer A. Platelet function analyzer (PFA)-100 closure

time in the evaluation of platelet disorders and platelet function; a rebuttal[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(8): 1845-1846.

[5] Gresele P, Harrison P, Bury L, et al. Diagnosis of suspected inherited platelet function disorders: results of a worldwide survey[J]. J Thromb Haemost, 2014, 12(9):1562-1569.
 [6] Israels SJ, El-Ekiaby M, Quiroga T, et al. Inherited disorders of platelet function and challenges to diagnosis of mucocutaneous bleeding[J]. Haemophilia, 2010, 16 (Suppl 5):152-159.
 [7] Quiroga T, Goycoolea M, Panes O, et al. High prevalence of bleeders of unknown cause among patients with inherited mucocutaneous bleeding. A prospective study of 280 patients and 299 controls[J]. Haematologica, 2007, 92(3):357-365.
 [8] 陈婷婷,潘玲丽,高举.儿童血小板功能障碍性疾病 18 例临床分析[J]. 华西医学, 2006, 21(2):343-344.
 [9] Lambert MP. What to do when you suspect an inherited platelet disorder[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2011, 2011(1):377-383.
 [10] Collier BS, French P. Hereditary Qualitative Platelet Disorders[M]// Beutler E, Liditman MA, Collier Bs, et al. Williams Hematology. 6th ed. New York: Mcgraw-HILL, 2001:1551.
 [11] 田萌苏,徐方运,田鹏,等.小儿血小板无力症 45 例临床及实验室资料分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2005, 20(2):91-92.
 [12] Saxena R, Gupta M, Gupta S, et al. Inherited heterogeneous defect in platelet aggregation selectively with ADP and epinephrine—a series of 25 cases[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2005, 48(3):345-348.
 [13] Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders [J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(9):2063-2065.
 [14] Rodeghiero F, Tosetto A, Castaman G. How to estimate bleeding risk in mild bleeding disorders [J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(Suppl 1):157-166.
 [15] Seligsohn U. Treatment of inherited platelet disorders [J]. Haemophilia, 2012, 18(Suppl 4):161-165.
 [16] Nurden T, Pillois X, Wilcox A. Glanzmann thrombasthenia: state of the art and future directions [J]. Semin Thromb Hemost, 2013, 39(6):642-655.
 [17] White JG. Inherited abnormalities of the platelet membrane and secretory granules [J]. Hum Pathol, 1987, 18(2):123-139.

(收稿日期:2016-12-21 修回日期:2017-02-17)

(上接第 1214 页)

[8] Barta SK, Xue X, Wang D, et al. A new prognostic score for AIDS-related lymphomas in the rituximab-era [J]. Haematologica, 2014, 99(11):1731-1737.
 [9] Gloghini A, Dolcetti R, Carbone A. Lymphomas occurring specifically in HIV-infected patients: from pathogenesis to pathology[J]. Semin Cancer Biol, 2013, 23(6):457-467.
 [10] Spina M, Gloghini A, Tirelli U, et al. Therapeutic options for HIV-associated lymphomas[J]. Expert Opin Pharmacother, 2010, 11(15):2471-2481.

[11] Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, et al. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma[J]. Cancer, 2012, 118(16):3977-3983.
 [12] Bower M, Palfreeman A, Alfa-Wali M, et al. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014[J]. HIV Med, 2014, 15(Suppl 2):1-92.

(收稿日期:2016-12-16 修回日期:2017-01-19)