

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.01.033

头颈部恶性淋巴瘤的研究进展*

王丽综述,王智明[△]审校

(中国医科大学附属盛京医院口腔颌面外科,辽宁沈阳 110004)

【摘要】 恶性淋巴瘤(ML)是始发于淋巴造血系统的恶性肿瘤,全身各组织器官均可受累,其发病率有上升趋势。头颈部区域的淋巴结是 ML 最好发的部位,且多表现为无痛性肿大,可伴有全身症状。近年来随着检测技术及治疗手段的快速发展,使得 ML 的检出率及治愈率大大提高,但组织学诊断仍然是临床工作中最大的难点。ML 的组织分型不仅是制订治疗方案的客观条件,同时也是评估预后情况的必要条件,对于临床工作的诊疗至关重要。本文对头颈部 ML 的发病因素、临床表现、病理分型、治疗与预后等相关进展进行综述。

【关键词】 头颈部肿瘤;淋巴瘤;诊断;治疗

【中图分类号】 R733

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-8348(2019)01-0131-03

恶性淋巴瘤(malignant lymphoma, ML)是始发于淋巴造血系统的恶性肿瘤,全身各组织器官均可受累,其发病率有上升趋势,截至 2015 年,在全球十大癌症中位列第 7 位^[1]。头颈部 ML 中,患者首诊主要表现颈部无痛性肿大淋巴结,可伴有全身症状如发热、皮肤瘙痒、四肢疲软无力等。随着分子生物学、基因遗传学、病理学等诊疗及检测技术的快速发展,使得 ML 的检出率及治愈率大大提升,但组织学诊断依然是临床面临的巨大挑战^[2-3]。因此,深入分析头颈部淋巴瘤的临床特征、治疗与预后等方面,将对临床的诊疗实践有着重要意义。本文就头颈部 ML 的发病因素、临床表现、病理分型、治疗与预后相关进展进行综述。

1 病因

ML 的发生、发展往往不是单一因素导致,而涉及多种因素共同协作。病毒感染与 ML 的关系在几十年内得到了证实,从 EB 病毒(EBV)、人类疱疹病毒-8(HHV-8)到丙型肝炎病毒(HCV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)等研究,其发病机制不断被发现^[4]。目前,有研究发现人类 T 淋巴细胞白血病病毒 I 型(HTLV-1)可以通过直接感染肿瘤克隆^[5]、HIV 通过改变宿主免疫^[6]等间接机制来影响 ML 的发展。EBV 最早发现于 1964 年非洲区域的 Burkitt 淋巴瘤中,不仅影响 B 细胞淋巴瘤的发展,而且促进 T 细胞/自然杀伤细胞淋巴瘤的进展^[7]。也有文献报道,在自身免疫缺陷疾病的患者进行免疫调节疗法、放疗及化疗的过程中,并发了经典霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)^[8],因而在治疗有免疫异常的患者时需要监测 ML 的相关指标,预防该疾病的发生。近年来对微小 RNA(microRNA)的研究则从更微观的视

角诠释 ML 的分子病理发生机制。有研究表明,miRNA 的差异表达可导致不同亚型的淋巴瘤,如 miR-20a/b 和 miR-194 上调可能对滤泡性淋巴瘤的进展和转化有一定的影响^[9]。此外,物理、化学及营养等因素都可能增加 ML 发生的危险性,如机体维生素 D 缺乏的状态与 NHL 发生有一定关系^[10]。

2 病理组织类型

2008 年 WHO 在第 4 版淋巴瘤分类中提出了 HL 和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)两大类,前者主要为经典 HL,后者则包括 B 细胞淋巴瘤和 T/NK 细胞淋巴瘤^[11],2016 年最新淋巴瘤分类进行了必要的修正和补充^[12]。按照 2008 年 WHO 分类法,HL 可分为 5 个类型:(1)结节性淋巴瘤为主型,经典的结节性生长方式,易复发;(2)结节硬化型,男女发病情况有所差别,预后较好;(3)富于淋巴细胞型,病程进展慢,预后良好;(4)混合细胞型,容易侵犯血管而扩散,预后较差;(5)淋巴细胞消减型,病程进展迅速,预后不良。HL 的病理组织成分多样,均具有特征性肿瘤细胞即 Reed-Sternberg 细胞(R-S 细胞),并伴有与 R-S 细胞类似的细胞及非肿瘤反应细胞等^[3]。不同于 HL 的是,NHL 的肿瘤细胞单一,大多属于结外型,淋巴瘤亚型多样,好发于颈部淋巴结^[2]。在一项国内多中心研究中,进一步证实头颈部 ML 中主要以 NHL 为主,结外型居多,病理类型主要是弥漫性大 B 细胞淋巴瘤;HL 以混合细胞型和结节硬化型为主,病理类型主要是经典 HL^[13]。准确的病理分型对于 ML 的临床治疗及预后判断至关重要,也使得临床工作任重道远。

3 临床特征

颈内静脉区的淋巴结是头颈部 ML 最好发的部

* 基金项目:辽宁省自然科学基金指导计划(20170541042)。 作者简介:王丽(1989-),在读硕士,主要从事头颈部恶性肿瘤的临床诊治及基础研究。 △ 通信作者,E-mail:wangzm@sj-hospital.org。

位,早期表现单个或多个无痛的、活动的淋巴结;晚期时则互相融合,可与皮肤粘连,不活动。但需与淋巴结炎、颈部淋巴结转移癌相鉴别,淋巴结炎也可单发或多发,多伴有局部或全身性炎症;而颈部淋巴结转移癌的肿大淋巴结,大多不活动,与周围组织有粘连,可有原发灶,较少见全身性肿大淋巴结。ML 不仅可累及全身,而且部位差异导致的临床表现也有所差别。有文献表明,咽淋巴环的淋巴瘤大多发生于腭扁桃腺,以结外型 NHL 为主,一般无自觉感或咽喉部有异物感,当一侧腭扁桃腺溃疡或迅速肿大,引起疼痛或吞咽困难时才会引起患者注意^[14],注意与扁桃腺炎性疾病相鉴别,以免产生误诊。位于鼻腔鼻窦者则多以局部病变而就诊,如鼻塞、鼻痛、鼻部自发性出血、鼻面部肿胀等,可伴有发热、乏力等全身症状,鼻咽镜检查可见鼻腔黏膜弥漫性肿胀或软组织新生物^[15];累及喉部者,则会有声音嘶哑或吞咽疼痛^[16],需要注意的是鼻部及喉部的鳞状细胞癌,避免延误治疗。

口腔颌面部的淋巴瘤主要为 NHL,多见于硬腭、牙龈、颊黏膜及唾液腺等,表现口腔内无痛性肿块或溃疡^[17]。原发于眼部的淋巴瘤较少见,从患病到发病的病程较长,临床表现可有视力下降、视物重影或飞蚊,也可以无任何临床体征^[18],需与侵袭眼部的其他恶性肿瘤相鉴别,必要时可取活检明确诊断。原发性甲状腺 ML 较少见,多为全身性 ML 的局部表现,可累及喉,而出现呼吸困难、吞咽疼痛等症状,临床表现不典型,不易发现^[19];颅脑的 ML 发病更为隐蔽,多是 NHL,临床体征可有头晕、头痛等,需辅助检查才能得到确诊^[20];皮肤 ML 的早期体征多与皮肤炎性疾病症状相似,如红斑、糜烂,晚期则出现皮肤持续性感染、增厚、脱屑等,需要组织活检加以确认^[21]。头颈部 ML 全身症状相对少见,可表现为全身性皮肤瘙痒、盗汗、发热、无原因的体质量下降及贫血等,然而通过治疗,其预后及生存率比较高。

4 诊 断

头颈部无痛性渐大淋巴结,又无急慢性炎症或结核试验阴性,需要高度警惕 ML,可能需要多次淋巴结活检才能确诊。除了常规生化检验及头颈部影像学辅助检查,细胞学、分子生物学、基因学等快速发展,对于 ML 的诊断也提供了更加快速、准确的方法。众所周知,ML 的确诊必须依靠病理及免疫组织化学检查,而对于不易外科切除活检的患者可行穿刺细胞活体术(fine-needle aspiration, FNA)进行细胞形态学的分析。有研究表明, FNA 对 ML 的灵敏度为 80.6%,特异度为 100.0%,并且通过细胞转移的方法联合细胞形态学和免疫细胞化学,可进一步提高穿刺诊断的准确性,有可能对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤, Burkitt 淋巴瘤, T/NK 细胞的 HL 或 NHL 做出明确诊断^[22]。

虽然 FNA 有较高的诊断率,但 ML 表面多为正常组织覆盖,尤其是位于深部脏器时,单纯 FNA 无法准确穿刺病灶,则需要仪器辅助定位后再行穿刺活检,以免误诊。然而,随着正电子发射计算机断层显像(FDG-PET/CT)的临床应用,对于 ML 的定性及定位相比 CT、磁共振(MRI)更加精准。通过回顾性分析 FDG-PET/CT 对 ML 患者的评估及分期中发现,几乎所有的 ML 亚型均显示出氟脱氧葡萄糖(FDG)高亲和力,出现 FDG 高亲和力的病变组织,无论大小均可能作为很好的活检目标,并且 FDG-PET/CT 对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和 HL 的判定比骨髓穿刺活检更为敏感^[23],尽管其在临床上的应用存在一定的争议,但 FDG-PET/CT 对 ML 的序列治疗有着不可替代的作用。

然而,生物分子及基因的改变都能导致不同亚型的 ML,例如 CDKN2A 肿瘤抑制基因的改变可形成滤泡性淋巴瘤^[24]。近年来的研究结果发现, microRNA 在各种淋巴瘤中的失调表达或功能异常可能导致该疾病发生,几乎所有的淋巴瘤都具有特异性的 microRNA 表达^[25],有可能作为 ML 检验的特异性标志物。

5 治疗及预后

ML 的治疗方案选择正确与否,是预后是否良好的关键,需要对 ML 的发生部位、病理分型、临床分期及全身状态等多方面因素综合考虑后而制订。目前多采用化疗、放疗或两者联合治疗的方式,根据患者情况给予营养支持治疗。对于淋巴瘤的化疗,依据病情发展有诸多选择,如 ABVD、BEACOPP、CHOP 和 MOPP 方案等。在对 HL 不同化疗方案的预后情况分析发现, MOPP、ABVD 和 BEACOPP 方案的 10 年无病生存率分别为 68%、83% 和 85%,其中 BEACOPP 方案治疗后患者的总生存率最高、复发率较低,但相比前两者却出现了更明显的血液毒性,血液中的中性粒细胞下降了 32%^[26]。因此,选择最佳化疗方案,不仅要减少复发,提高生存率,而且也要降低药物不良反应。在对 27 例 III 期和 IV 期的 ML 患者使用中西医结合治疗发现,中草药对于治疗恶病质和免疫抑制具有明显的辅助作用^[27]。因此中西医结合疗法对于晚期 ML 患者可能有较好的疗效。目前,免疫治疗 ML 的研究已深入临床,通过输入外源性抗体靶向杀死特异性肿瘤细胞而达到消除肿瘤的目的,如人源化单克隆抗体 Mogamulizumab 治疗 CCR4 阳性 T 细胞淋巴瘤^[28]。随着胚胎工程的崛起,用造血干细胞移植来治疗 ML 也取得了不错的效果。对复发和难治性侵袭性非霍奇金淋巴瘤的患者在使用同种异体干细胞移植联合利妥昔单抗治疗后,肿瘤得到了良好控制,患者获得了良好治疗效果^[29]。分子生物学及基因

学的快速发展,为微观层面治疗 ML 开辟了新的方向^[30]。然而,对于合并其他疾病的淋巴瘤,不仅需要常规治疗淋巴瘤,也需要考虑合并症的处理,从而达到最佳治愈。

影响头颈部淋巴瘤预后的因素是多方面的,如淋巴瘤的分期、血清中乳酸脱氢酶(LDH)水平、发病年龄、发病部位、基因突变位点等。近年来,国际预后指数(international prognosis index, IPI)也越来越多地被临床工作者所重视并运用评估预后及制订个性化治疗方案,它从患者年龄、Ann Arbor 分期、结外病灶数、血清 LDH 水平的高低及身体状况 5 个方面进行评分,分值越高其预后越差^[31]。同时,随着基因测序的迅速发展,影响淋巴瘤预后的相关基因被逐步发现,如 BCL 相关基因可独立影响淋巴瘤的发生、发展及预后^[32]。

6 展 望

综上所述,头颈部淋巴瘤的诊断不仅需要完善的临床资料及专科检查,还需要完善的辅助检查。而其治疗则更需综合患者各个方面的情况,从而提出个性化治疗方案,实时关注治疗过程中疾病的转归与变化,从而及时调整治疗。患者的定期随访及检查,对于及时发现淋巴瘤有无复发至关重要,需要追踪观察,判断预后,从而提高头颈部淋巴瘤的治愈率。

参考文献

- [1] FITZMAURICE C, COLLABORATION G B, ALLEN C, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of Life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015 a systematic analysis for the global burden of disease study[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(4): 524-548.
- [2] ANSELL S M. Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment[J]. *Mayo Clin Proc*, 2015, 90(8): 1152-1163.
- [3] ANSELL S M. Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment[J]. *Mayo Clin Proc*, 2015, 90(11): 1574-1583.
- [4] GAIDANO G. Viruses and lymphoma[J]. *Exp Oncol*, 2012, 34(4): 383-384.
- [5] BANGHAM C R, COOK L B, MELAMED A. HTLV-1 clonality in adult T-cell leukaemia and non-malignant HTLV-1 infection[J]. *Semin Cancer Biol*, 2014, 26: 89-98.
- [6] KRISHNAN A, ZAIA J A. HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: viral origins and therapeutic options[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2014, 2014(1): 584-589.
- [7] VOCKERODT M, YAP L F, SHANNON-LOWE C, et al. The Epstein-Barr virus and the pathogenesis of lymphoma[J]. *J Pathol*, 2015, 235(2): 312-322.
- [8] LOO E Y, MEDEIROS L J, ALADILY T N, et al. Classical Hodgkin lymphoma arising in the setting of iatrogenic immunodeficiency: a clinicopathologic study of 10 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(8): 1290-1297.
- [9] WANG W, CORRIGAN-CUMMINS M, HUDSON J, et al. MicroRNA profiling of follicular lymphoma identifies microRNAs related to cell proliferation and tumor response[J]. *Haematologica*, 2012, 97(4): 586-594.
- [10] LU D, CHEN J, JIN J. Vitamin D status and risk of non-Hodgkin lymphoma: a Meta-analysis[J]. *Cancer Causes Control*, 2014, 25(11): 1553-1563.
- [11] SWERDLOW S H, CAMPO E, HARRIS N L, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. 4th ed. Lyon: Iarc Press, 2008: 157-344.
- [12] SWERDLOW S H, CAMPO E, PILERI S A, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2375-2390.
- [13] 李小秋, 李甘地, 高子芬, 等. 中国淋巴瘤亚型分布: 国内多中心性病例 10 002 例分析[J]. *诊断学理论与实践*, 2012, 11(2): 111-115.
- [14] 高大林, 付莺千, 张甜甜, 等. 112 例原发性韦氏环淋巴瘤的临床病理特征及预后分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(5): 1301-1308.
- [15] 朱丽平, 方平, 刘业海, 等. 鼻腔鼻窦恶性淋巴瘤临床诊断分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 29(3): 255-257.
- [16] KÖYBASI S, SEYHAN S, BIÇER Y Ö, et al. Nasal type natural killer T-cell lymphoma involving nasopharynx and larynx[J]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*, 2014, 24(6): 364-367.
- [17] WALTER C, ZIEBART T, SAGHEB K A, et al. Malignant lymphomas in the head and neck region—a retrospective, single-center study over 41 years[J]. *Int J Med Sci*, 2015, 12(2): 141-145.
- [18] SAGOO M S, MEHTA H, SWAMPILLAI A J, et al. Primary intraocular lymphoma[J]. *Surv Ophthalmol*, 2014, 59(5): 503-516.
- [19] STEIN S A, WARTOFISKY L. Primary thyroid lymphoma: a clinical review[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(8): 3131-3138.
- [20] PHILLIPS E H, FOX C P, CWYNARSKI K. Primary CNS lymphoma[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2014, 9(3): 243-253.
- [21] KLEMKE C D. Cutaneous lymphomas[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2014, 12(1): 7-28.
- [22] OH E J, HONG S W, JEONG H J, et al. The diagnostic approach to fine-needle aspiration of malignant lymphoma: using cytomorphology and immunocytochemistry with cell transfer method[J]. *Diagn Cytopathol*, 2014, 42(8): 671-679.
- [23] TERAUCHI T. Update on the use of (下转第 137 页)

- toxins A and B; insights into pathogenic properties and extraintestinal effects[J]. *Toxins*, 2016, 8(5):134.
- [17] MATSUURA H. Pseudomembranous colitis[J]. *QJM*, 2017, 110(11):761-761.
- [18] GRIBENKO A, SEVERINA E, SIDHU M K, et al. Development of a subunit vaccine for prevention of clostridium difficile associated diseases; biophysical characterization of toxoids A and B[J]. *Biochem Biophys Rep*, 2017, 9:193-202.
- [19] LOWY I, MOLRINE D C, LEAV B A, et al. Treatment with monoclonal antibodies against clostridium difficile toxins[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(3):1444-1446.
- [20] CHANDRASEKARAN R, LACY D B. The role of toxins in clostridium difficile infection[J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2017, 41(6):723-750.
- [21] 居阳, 李燕明. 艰难梭菌感染预防与控制进展[J]. *中国临床医生杂志*, 2016, 44(4):21-25.
- [22] KONG L Y, DENDUKURI N, SCHILLER I, et al. Predictors of asymptomatic clostridium difficile colonization on hospital admission[J]. *Am J Infect Control*, 2015, 43(3):248-253.
- [23] NAPOLITANO L M, JR C E. Clostridium difficile, disease: diagnosis, pathogenesis, and treatment update[J]. *Surgery*, 2017, 162(2):325-348.
- [24] TAMBURINI S, SHEN N, WU H C, et al. The microbiome in early life; implications for health outcomes[J]. *Nat Med*, 2016, 22(7):713-722.
- [25] DAVIS M Y, ZHANG H, BRANNAN L E, et al. Rapid change of fecal microbiome and disappearance of clostridium difficile, in a colonized infant after transition from breast milk to cow milk[J]. *Microbiome*, 2016, 4(1):53.
- [26] GIRON D. Asymptomatic clostridium difficile colonisation and onward transmission[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e78445.
- [27] DEBAST S B, BAUER M P, KUIJPER E J. European society of clinical microbiology and infectious diseases; update of the treatment guidance document for clostridium difficile infection[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(s2):1-26.
- [28] KOCIOLEK L K, GERDING D N. Breakthroughs in the treatment and prevention of clostridium difficile infection[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 12(3):445-451.
- [29] OTT S J, WAETZIG G H, REHMAN A, et al. Efficacy of sterile fecal filtrate transfer for treating patients with clostridium difficile infection[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(4):799-811.
- [30] MOAYYEDI P, YUAN Y, BAHARITH H, et al. Faecal microbiota transplantation for clostridium difficile-associated diarrhoea: a systematic review of randomised controlled trials[J]. *Med J Aust*, 2017, 207(4):166-172.

(收稿日期:2018-05-18 修回日期:2018-08-21)

(上接第 133 页)

- FDG-PET/CT in malignant lymphoma[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2016, 57(10):2008-2012.
- [24] ALHEJAILY A, DAY A G, FEILLOTTER H E, et al. Inactivation of the CDKN2A tumor-suppressor gene by deletion or methylation is common at diagnosis in follicular lymphoma and associated with poor clinical outcome[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(6):1676-1686.
- [25] DE-TULLIO G, DE-FAZIO V, SGHERZA N A, et al. Challenges and opportunities of microRNAs in lymphomas[J]. *Molecules*, 2014, 19(9):14723-14781.
- [26] FILATOVA L V, PLOTNIKOVA A A, GERSHANOV-ICH M L, et al. Effectiveness and toxicity of MOPP, ABVD, BEACOPP chemotherapy in first-diagnosed Hodgkin lymphoma with a poor prognosis[J]. *Vopr Onkol*, 2013, 59(2):59-65.
- [27] 李元善, 张亭栋, 李成文, 等. 中西医结合治疗恶性淋巴瘤 27 例 [J]. *中华肿瘤杂志*, 1988, 10(1):61-62.
- [28] REMER M, AL SHAMKHANI A, GLENNIE M, et al. Mogamulizumab and the treatment of CCR4-positive T-cell lymphomas[J]. *Immunotherapy*, 2014, 6(11):1187-1206.
- [29] GLASS B, HASENKAMP J, WULF G, et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7):757-766.
- [30] BACHEGOWDA L S, BARTA S K. Genetic and molecular targets in lymphoma; implications for prognosis and treatment[J]. *Future Oncol*, 2014, 10(15):2509-2528.
- [31] ATHAR S, SIDDIQUI N, HAMEED A, et al. Impact of the follicular lymphoma international prognostic index risk categorization on survival of patients with follicular lymphoma in Pakistani population; a single centre experience[J]. *J Pak Med Assoc*, 2014, 64(5):563-566.
- [32] ZHOU D, XIE W Z, HU K Y, et al. Prognostic values of various clinical factors and genetic subtypes for diffuse large B-cell lymphoma patients: a retrospective analysis of 227 cases[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(2):929-934.

(收稿日期:2018-07-20 修回日期:2018-09-23)