

· 艾滋病预防与控制 ·

艾滋病相关肿瘤

钱汉竹 周郁 杨忠民

无论是先天性、医源性或者由于感染所导致的免疫缺陷都会增加某些肿瘤的危险度。早期探讨免疫系统在肿瘤的产生和增长中所起的作用是在医源性免疫缺陷的患者中进行的,这些患者由于移植器官后使用免疫抑制剂而导致免疫缺陷^[1]。尔后在此基础上开展对艾滋病病毒(HIV)感染者的肿瘤研究。有大量证据证明 HIV 感染者中卡波肉瘤(Kaposi's sarcoma)和非何杰金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)的危险度增加^[2]。这两种肿瘤在 1987 年被美国疾病预防控制中心确定为艾滋病定义疾病^[3],即 HIV 血清阳性者并发该病时,该病作为诊断艾滋病的依据之一,在 1993 年对艾滋病的修改定义中,侵入性宫颈癌(invasive cervical cancer)又被加入作为定义艾滋病的疾病之一^[4]。

1. 艾滋病相关肿瘤谱:艾滋病相关肿瘤不仅包括艾滋病定义肿瘤,也包括一些由于患艾滋病而增加了危险度的肿瘤。通过连接美国 8 个地区的全人口肿瘤登记和艾滋病登记数据库,来比较艾滋病患者的肿瘤发病率与一般人口的肿瘤发病率(表 1)^[5]。

表1 艾滋病相关肿瘤发病率比值

肿瘤	OR(95% CI)
艾滋病定义肿瘤	
卡波肉瘤	310.2(291.6~329.5)
非何杰金淋巴瘤	112.9(103.6~123.4)
侵入性宫颈癌	2.9(0.7~16.0)
危险度增加但非艾滋病定义肿瘤	
非艾滋病定义肿瘤的合计	1.9(1.5~2.3)
血管肉瘤	36.7(4.4~132.5)
肛门癌	31.7(11.6~69.2)
非淋巴或骨髓系统的白血病	11.0(3.3~28.3)
何杰金病	7.6(4.1~13.1)
软组织肉瘤	7.2(1.5~21.0)
多发性骨髓瘤	4.5(0.9~13.2)
非中枢神经淋巴瘤的原发性脑瘤	3.5(1.4~7.2)
睾丸癌	2.9(1.1~6.3)
肺腺癌	2.5(1.0~5.1)

资料来源:Lancet 1998,351:1833-1839

大约 2.5% 的儿童艾滋病患者并发肿瘤,比例低于成年艾滋病患者。非何杰金淋巴瘤是儿童艾滋病患者中最常发生的肿瘤,卡波肉瘤和何杰金病危险度也增加。平滑肌肉瘤在儿童艾滋病患者中危险度增加,但在成年患者中却不增加^[6]。

2. 艾滋病定义肿瘤:

(1)卡波肉瘤:卡波肉瘤以血管非正常增生、并发展为皮肤和内脏器官损害为病理特征。1872 年 Kaposi MH 首先描述此肿瘤,后来以他的名字命名为 Kaposi's sarcoma(卡波肉瘤)。卡波肉瘤可分为四类:①经典型卡波肉瘤,以皮肤损害为主,主要发生于地中海、东欧和犹太后裔的老年人,男女比例为 10~15:1;其病程缓慢,很少转移到其他器官,患者常存活 10~15 年而最终死于其他病因。②地方性卡波肉瘤,主要指在 20 世纪 60 年代初于次撒哈拉非洲的一些局部地区发生的卡波肉瘤,患病率高达 12.8%。③医源性、免疫抑制性卡波肉瘤,发生于接受器官移植和长期使用免疫抑制治疗的患者,最常发生于某些特定种族(如意大利人)接受器官移植的患者,在接受移植后的平均 16.5 个月时发生,患病率为 0.5%~0.6%。病情发展可慢可快,在中断免疫抑制剂治疗后可自行消失;人类疱疹病毒 8 型似乎是导致该类肿瘤的必要条件,但不是充分条件。④艾滋病相关卡波肉瘤,常为多发灶,对称分布于躯体上,病损可在数天内快速出现,到 1989 年为止,在美国报告的所有艾滋病患者中 15% 以卡波肉瘤作为主要的艾滋病定义疾病。但是在今天可广泛获得抗-HIV 药物的西方国家,艾滋病相关卡波肉瘤只偶尔见于临床中^[7]。

在美国白人男性中,卡波肉瘤的发病率由艾滋病流行前的每 10 万人年 0.3 例急剧增加到 1989 年的 8.1 例和 1991 年的 7.8 例;美国黑人男性的发病率高峰比白人男性迟 2~3 年,1992 年为每 10 万人年 8.6 例、1994 年为 8.0 例。在美国黑人女性中,由 1987 年的每 10 万人年 0.07 例增加 1996 年的高峰值 0.49 例;而在白人女性中,发病率一直保持很低的

水平,1973~1978 年为每 10 万人年 0.07 例,1979~1998 年为 0.09 例^[8]。17 个西欧国家在 1988~1998 年期间累计 9.6% 的艾滋病患者以卡波肉瘤作为艾滋病定义疾病。卡波肉瘤的病例数在 1988~1992 年期间持续增加,在达到稳定水平后于 1994 年下降,例如,1988 年为 1 449 例、1994 年为 2 253 例、1998 年为 637 例^[9]。

人类疱疹病毒 8 型、HIV 导致的免疫抑制、细胞因子等多种因素为艾滋病相关卡波肉瘤的病因。在艾滋病患者中,同性恋男性的卡波肉瘤患病率较高,达 15%~25%,而通过非性途径感染的艾滋病患者(如血友病或其他输血者),只有 1%~3% 患病,在通过垂直传播的儿童艾滋病患者中甚至更低^[7]。没有感染 HIV 的男性同性恋者也患卡波肉瘤,当他们普遍采取安全性行为后其患病率下降,这提示卡波肉瘤与性行为相关。1994 年 Chang 等^[10]取得了突破性的进展,发现了一种新型的病毒,即卡波肉瘤相关病毒或人类疱疹病毒 8 型。虽然 HIV 的感染既非卡波肉瘤形成的必要条件又非充分条件,但增加该肿瘤的发病率、加速其病程。HIV 感染的细胞产生一些炎性和生长促进细胞因子,免疫缺陷也通过几种机制导致肿瘤:①缺乏自身免疫监测,不能识别和清除异常的细胞克隆;②细胞增生和分化失衡,生长因子异常产生和分泌;③在慢性病毒感染过程中,致癌病毒反复的抗原刺激,能导致一个或多个细胞的增生。

(2)非何杰金淋巴瘤:在组织学上非何杰金淋巴瘤 B 型占绝大多数。大多数观察到的非何杰金淋巴瘤可归为三类:①中心母细胞淋巴瘤(大的、未分裂细胞);②免疫母细胞淋巴瘤,通常发于大脑;③ Burkitt 或 Burkitt 样淋巴瘤,常侵入髓质和脑膜;它们恶性度高,约 70% 为免疫母细胞、大的弥漫细胞、或小 Burkitt 及 Burkitt 样分裂细胞型的非何杰金淋巴瘤^[11]。临床表现因组织学类型而异。艾滋病相关的非何杰金淋巴瘤主要临床特征为约 90% 病例有淋巴结外损伤。艾滋病相关非何杰金淋巴瘤常发生于中枢神经系统水平(20%)、骨髓或消化道(25%)^[11]。

非何杰金淋巴瘤可以是艾滋病的第一表现,因此现在对所有非何杰金淋巴瘤患者都应检测 HIV。艾滋病相关非何杰金淋巴瘤和非 HIV 感染所致的非何杰金淋巴瘤具有相同的预后因素。在 HIV 感染早期($CD4 > 200/mm^3$)并发的艾滋病相关非何杰

金淋巴瘤的患者 2 年存活率约为 30%,在比较晚期($CD4 < 100/mm^3$)发生非何杰金淋巴瘤的患者 1 年存活率只有 10%。原发性淋巴瘤生存期的中位数一般 < 3 个月。治疗要注意权衡利弊:一方面针对该病的高恶性度应采取激进的疗法,另一方面由于采用激进疗法产生的药物毒性^[11]。

在美国,一般人群的非何杰金淋巴瘤发病率在艾滋病流行前的几十年一直稳步上升。在整个 20 世纪 80 年代中,非何杰金淋巴瘤发病率增长速度比艾滋病流行前的增长速度加快。到 90 年代初,非何杰金淋巴瘤发病率开始稳定,然后下降,特别在白人男性中表现得更为明显^[8]。在白人男性中,非何杰金淋巴瘤发病率的峰值是在 1995 年,达每 10 万人年 21.1 例,而在黑人男性中为 19.7 例。女性的非何杰金淋巴瘤发病率是男性的一半多,不受艾滋病流行期到来的影响,并在过去 10 年中持续增长,到 1998 年白人女性发病率为每 10 万人年 13.8 例,而黑人女性为 9.1 例^[8]。在 17 个西欧国家中,非何杰金淋巴瘤例数持续上升,从 1988 年的 408 例增加到 1995 年的 975 例,之后下降到 1998 年的 524 例。但作为艾滋病定义疾病的构成比由 1994 年的 3.6% 上升到 1998 年的 5.3%^[9]。随着高效抗-HIV 药物的逐渐普及,艾滋病相关的非何杰金淋巴瘤和卡波肉瘤的发病率下降,但卡波肉瘤发病率下降比非何杰金淋巴瘤下降的速度快。所以非何杰金淋巴瘤现在成为 HIV 感染者中最常见的艾滋病定义肿瘤^[12,13]。免疫缺陷、病毒(如人类疱疹病毒 8 型、EB 病毒和 HIV)以及细胞因子都被认为是非何杰金淋巴瘤的危险因素。艾滋病相关非何杰金淋巴瘤的患者通常有种预后差的特征,包括发生明显的肿瘤、高度免疫抑制及其他并发症^[14]。

(3)侵入性宫颈癌:侵入性宫颈癌是最后一个艾滋病定义肿瘤,于 1993 年被确定^[4]。当时宫颈赘生物和 HIV 的感染之间的联系开始被报道,且这种联系似乎仍限于非侵入性的宫颈肿瘤^[2,15]。后来 HIV 感染导致侵入性和侵入性前期的宫颈赘生物的危险度增加的关系才在欧洲和美国被确认^[16,17]。但增加的程度与卡波肉瘤和非何杰金淋巴瘤相比却低得多^[2,9]。在世界卫生组织欧洲区,1993~1998 年期间 2.3% 的艾滋病定义疾病为侵入性宫颈癌。绝大多数侵入性宫颈癌是由人类乳头状病毒(HPV)引起的^[18]。免疫抑制(如发生于器官移植接受者)能促进 HPV 相关宫颈癌的产生和发展。对

1986~1998 年期间的 15 个横断面研究的报道 (Meta-analysis) 表明, HPV 和 HIV 之间存在交互作用, 提示 HIV 在 HPV 和子宫颈赘生物的联系中起着协同作用, 这种作用的强度似乎随机体免疫水平的高低而不同^[9]。

3. 中国的艾滋病相关肿瘤: 到 2002 年底, 中国共报告了 4 万多例 HIV/AIDS, 但缺乏全人群的肿瘤患病率和发病率资料。其原因主要有二: ①绝大多数感染者来自于农村, 那里缺乏艾滋病病症的临床诊断条件; ②没有全国范围的肿瘤登记系统去收集新发肿瘤的资料。目前的艾滋病相关肿瘤谱产生于美国和西欧国家, 发展中国家由于没有全人口肿瘤和艾滋病登记系统而不能计算出艾滋病相关肿瘤谱。发展中国家和发达国家的艾滋病相关肿瘤谱可能不同, 因为一般人口的基线肿瘤谱不同。例如美国和西欧国家是乳腺癌、结肠癌和子宫内膜癌的高发地区, 而中国是胃癌、肝癌和子宫颈癌的高发地区。肿瘤死因也不相同, 肝癌和胃癌在中国是比较常见的肿瘤死因, 而在美国前列腺癌和乳腺癌是比较常见的肿瘤死因(表 2)。这提示在探讨中国的艾滋病相关的肿瘤谱时应谨慎, 也许不能照搬欧美的标准。

表2 5 种最常见的肿瘤死因

位次	男性			女性		
	中国	全球	美国	中国	全球	美国
1	肺癌	肺癌	肺癌	肺癌	乳腺癌	肺癌
2	肝癌	胃癌	前列腺癌	胃癌	胃癌	乳腺癌
3	胃癌	肝癌	结直肠癌	肝癌	肺癌	结直肠癌
4	食道癌	结直肠癌	胰腺癌	食道癌	结直肠癌	胰腺癌
5	白血病	食道癌	非何杰金淋巴瘤	乳腺癌	子宫颈癌	卵巢癌

4. 预防: 早在发现人类疱疹病毒 8 型和使用有效的抗-HIV 药物治疗前的 80 年代末, 男同性恋的艾滋病患者中卡波肉瘤发病率就开始下降。由于担心患艾滋病而采取的安全性行为既减低了 HIV 感染, 又降低了人类疱疹病毒 8 型感染的危险性。有效的抗-HIV 药物于 1987 年开始使用, 到 1996 年高效逆转录抗病毒药物 (HAART) 的使用, 改善了机体免疫力, 显著地降低了发达国家的艾滋病相关卡波肉瘤和非何杰金淋巴瘤的发病率。提示促进安全性行为和推广抗病毒药物的使用都能有效预防艾滋病相关肿瘤的发生。但是, 抗病毒药物不能为发展中国家所广泛获得, 接受安全性行为尤显得重要。HIV 感染的妇女患宫颈内膜原位癌的危险性增高,

原位癌能发展为侵入性肿瘤, 因此 HIV 感染的妇女应做宫颈细胞涂片的筛查。

5. 对艾滋病相关肿瘤的研究: 在评价艾滋病相关肿瘤长期发病趋势和干预效果时, 使用发病率资料比患病率资料好。肿瘤的发病率资料可来自于定群研究、肿瘤发病率登记及艾滋病监测资料。但由于艾滋病相关肿瘤的发病率低, 定群研究不可取。通过连接艾滋病登记和肿瘤登记 2 个数据库可以分析估计 HIV 感染者肿瘤发病率, 但目前只能在一些发达国家做到, 因为这些国家具备这 2 个登记系统。但是漏报仍然是登记报告系统的一种主要问题。

在过去一些年中, 非何杰金淋巴瘤似乎比其他艾滋病相关疾病下降得慢, 原因尚不清楚。可能的解释有: ①不像卡波肉瘤与非何杰金淋巴瘤似乎不是由特定的感染因子引起, 所以部分的免疫恢复在预防它发生中所起的作用比较小; ②与其他艾滋病相关疾病相比, 非何杰金淋巴瘤发生于相对轻度的免疫缺陷时期; ③有证据表明, 免疫系统的慢性刺激是艾滋病相关非何杰金淋巴瘤的一个危险因子, 高效混合抗病毒治疗可能只是部分地降低这种免疫刺激。

随着 HIV 经异性性途径的广泛传播, 侵入性宫颈癌于 1993 年被加入艾滋病定义肿瘤之中。但这种决定是有争议的, 因为一些研究并没有证明艾滋病会导致增加侵入性宫颈癌的危险性^[5, 20]。

参 考 文 献

- 1 Kinlen L. In immunologic factors, including AIDS. Schottenfeld D, Fraumeni JF, eds. Cancer epidemiology and prevention, 2nd edn. New York, Oxford University Press, 1996. 532-545.
- 2 IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human immunodeficiency viruses and human T-cell lymphotropic viruses. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 67. Lyon, IARC, 1996.
- 3 CDC. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. MMWR, 1987, 36(S-1): 1.
- 4 CDC. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR, 1993, 41(RR-17): 1.
- 5 Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. Lancet, 1998, 351: 1833-1839.
- 6 Biggar RJ, Frisch M, Goedert JJ, et al. Risk of cancer in children with AIDS. JAMA 2000, 284: 205-209.
- 7 Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy. Lancet Infect Dis, 2002, 2: 281-292.
- 8 Eltom MA, Jemal A, Mbulaiteye SM, et al. Trends in Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma incidence in the United States from 1973 through 1998. J Natl Cancer Inst, 2002, 94:

1204-1210.

- 9 Dal Maso L, Serraino D, Franceschi S. Epidemiology of AIDS-related tumors in developed and developing countries. *Eur J Cancer*, 2001, 37:1188-1201.
- 10 Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*, 1994, 266:1865-1869.
- 11 Spano JP, Atlan D, Breau JL, et al. AIDS and non-AIDS-related malignancies: a new vexing challenge in HIV-positive patients. part I. Kaposi's sarcoma, non-Hodgkin's lymphoma, and Hodgkin's lymphoma. *Eur J Int Med* 2002, 13:170-179.
- 12 Grulich AE, Li Y, McDonald AM, et al. Decreasing rates of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in the era of potent combination anti-retroviral therapy. *AIDS*, 2001, 15:629-633.
- 13 Clark CA. Changing incidence of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma among young men in San Francisco. *AIDS*, 2001, 15:1913-1915.
- 14 Little RF, Gutierrez M, Jaffe ES, et al. HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: incidence, presentation, and prognosis. *JAMA* 2001, 285:1880-1885.
- 15 Maiman M, Fruchter RG, Guy L, et al. Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical carcinoma. *Cancer*, 1993, 71:402-406.
- 16 Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2002, 92:1500-1510.
- 17 Ahdieh L, Munoz A, Vlahov D, et al. Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and-seronegative women. *Am J Epidemiol* 2000, 151:1148-1157.
- 18 IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks for humans from the human papillomaviruses, Vol. 64. Lyon, IARC, 1995.
- 19 Mandelblatt JS, Kanetsky P, Eggert L, et al. Is HIV infection a cofactor for cervical squamous cell neoplasia? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1999, 8:97-106.
- 20 Rakin CS, Gibbar RJ, Baptiste MS, et al. Cancer incidence trends in women at high risk of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Int J Cancer*, 1993, 55:208-211.

(收稿日期: 2003-05-22)

(本文编辑: 尹廉)

· 疾病控制 ·

山东省蓬莱市 1999~2001 年农村居民主要死因分析

余美芝

1. 资料与方法: 死亡资料、人口资料均来源于蓬莱市 1999~2001 年疾病监测点的监测资料。蓬莱市为国家疾病监测点, 监测点使用全国疾病监测系统统一的工作程序, 在监测人群中长期、连续收集基本卫生资料, 包括出生、死亡(含死因)等, 并定期开展漏报调查, 控制监测质量。死因分类按照国际疾病分类法 ICD-9 标准, 利用《疾病监测数据管理》软件进行资料处理。

2. 结果: 总死亡概况 3 年内监测总人口 191 428 人, 其中男性 99 121 人, 女性 92 307 人。总死亡 1 161 例, 总死亡率为 606.49/10 万, 婴儿死亡率 3 年内分别为 7.32‰、15.58‰、10.34‰。主要死因、死因顺位及构成: 前 5 位死因合计死亡 1 118 例, 占总死亡的 96.30%。死因顺位依次是: 心脑血管疾病、肿瘤、慢性呼吸道疾病、意外死亡、消化道疾病。其中心脑血管疾病的总死亡率 339.55/10 万, 占死亡总数的 55.99%。死亡率呈逐年上升趋势, 尤以脑血管疾病和缺血性心脏病死亡率上升幅度更大。死因顺位为: 脑血管病、缺血性心脏病、慢性风心病、慢性肺源性心脏病。肿瘤的总死亡率 97.69/10 万, 占死亡总数的 16.11%。死亡率有下降趋势, 但支气管肺癌和肝癌的死亡率呈上升趋势。死因顺位为: 支气管肺癌、胃癌、肝癌、直肠癌、结肠癌、食道癌。慢性呼吸道疾病的总死亡率为 68.96/10 万, 占死亡总数的

11.37%。死亡率呈逐年下降趋势。死因顺位为慢性支气管炎、肺气肿、哮喘、肺炎。意外死亡的总死亡率为 66.87/10 万, 占死亡总数的 11.02%。死亡率有上升趋势, 尤其是机动车交通事故上升速度较快。死因顺位为机动车交通事故、服毒自杀、自缢、意外坠落、淹死。消化道疾病的总死亡率为 10.97/10 万, 占死亡总数的 1.81%。死亡率 3 年间无较大差别。死因顺位为慢性肝病及肝硬化、消化道出血。不同性别的死亡率、死因构成及顺位: 男性总死亡 640 例, 总死亡率为 645.68/10 万; 女性总死亡 521 例, 总死亡率为 564.42/10 万, 男性高于女性。男性死因顺位: 心脑血管病占 55.31%、肿瘤占 17.50%、意外死亡占 12.50%。女性死因顺位为心脑血管病占 56.81%、肿瘤占 14.40%、慢性呼吸道疾病占 13.44%。男女死因顺位不同的是: 意外死亡, 男性为第 3 位, 女性为第 4 位; 慢性呼吸道疾病, 男性为第 4 位, 女性为第 3 位。

3. 结论: 监测结果表明, 威胁蓬莱市农村居民生命的主要疾病依次为心脑血管疾病、肿瘤、慢性呼吸道疾病、意外死亡及消化道疾病。提示降低心脑血管疾病、肿瘤等慢性病的病死率应是蓬莱市降低总死亡率、提高期望寿命的主要措施。由于意外伤害的死亡率和致残率均很高, 其所造成的总体损失是巨大的, 也应成为今后疾病预防控制工作的重点。

(收稿日期: 2003-06-05)

(本文编辑: 尹廉)