

①

AIDS 伴发的淋巴瘤的研究进展

徐航娣 综述 周 韧 审校

(浙江大学病理学与法医学研究所, 杭州 310031)

[摘要] 与普通人群相比人类获得性免疫缺陷病毒(HIV)感染患者患霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤的机率都大有提高。高效抗逆转录病毒治疗的免疫重建功能使得获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者发生机会性感染的机率大为下降,恶性肿瘤越来越成为 AIDS 晚期患者死亡的重要原因。目前认为非霍奇金淋巴瘤是 AIDS 患者中居第2位的恶性肿瘤,仅排在 Kaposi 肉瘤之后。近几年来来的分子生物学研究使人们对这种肿瘤有了新的分类,且对它发病机制、临床表现、流行病学都有了新的认识,治疗方法和预后得到极大的改善。

[关键词] AIDS; AIDS 相关性淋巴瘤; 高效抗逆转录病毒治疗

[中图分类号] R733.1;R593.32 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-2588(2006)03-0220-05

Advances in acquired immuno-deficiency syndrome-related lymphoma

XU Hang-di, ZHOU Ren

(Institute of Pathology and Forensic Medicine and Research Center of Environment Genomics,
School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310031, China)

[Abstract] Human immuno-deficiency virus-infected patients are at an increased risk for developing both Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma when compared with the general population. With the remarkable decrease in the incidence of opportunistic infections since the availability of highly active antiretroviral therapy (HAART), malignancy in this population is a leading cause of morbidity and mortality. Acquired immuno-deficiency syndrome-related non-Hodgkin lymphoma (ARL) is now the second most common cancer associated with human immuno-deficiency virus after Kaposi sarcoma. New categories of ARL have appeared with the recent advances in biology and new knowledge of the pathogenesis, epidemiology, clinical symptom of ARL in the era of HAART have been got. The management of patients is developed and the prognosis is improved greatly.

[Key words] AIDS; AIDS related non-Hodgkin lymphoma; highly active antiretroviral therapy

[*Int J Pathol Clin Med*, 2006, 26(3):0220-05]

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机率异常提高,特别在获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)晚期。Kaposi 肉瘤和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, 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。随着高效抗逆转录病毒治

疗(high active antiretroviral therapy, HAART)用于临床, HIV 感染患者慢性期延长,而恶性肿瘤越来越成为 AIDS 晚期患者死亡的重要原因^[1]。在 HAART 广泛使用的年代里, HIV 感染患者伴发的恶性肿瘤可以用更具侵袭性的化疗和支持疗法来治疗,因而它们的临床进程和流行病学也发生了改变^[2]。

NHL 是 AIDS 相关性淋巴瘤(AIDS-related lym-

①收稿日期:2005-11-09 修回日期:2006-04-10

作者简介:徐航娣(1981-),女,浙江诸暨人,硕士研究生,主要从事淋巴瘤分子生物学方面的研究。

基金项目:浙江省自然科学基金(M303818);浙江省医药卫生科研基金(2002ZX010,2003020)

phoma, ARL), 在 HIV 感染者中的发生率仅次于 Kaposi 肉瘤, 其研究目前受到人们的普遍关注。Cote 等^[3]对美国若干地区有登记的 AIDS 病例和恶性肿瘤病例的数据分析表明, 与普通人相比 AIDS 患者 3 年内发生淋巴瘤的机率增加了 165 倍。该研究还显示: AIDS 病例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、低度恶性淋巴瘤的发病率分别为普通人群的 652 倍, 261 倍, 113 倍和 14 倍。这个数据可能比实际的要低, 因为几乎有一半发生淋巴瘤的 AIDS 病例并未事先登记在册。

此外霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin lymphoma, HL) 虽然是非 AIDS-相关性淋巴瘤, 但是 HIV 感染也会使得 HL 的发病危险性增加。最近一项流行病学分析显示, HIV-感染的个体发生 HL 的机率比普通人群提高 8~10 倍^[4]。

1 AIDS 伴发的 NHL

1.1 生物学特征和流行病学特征 ARL 包含很多种类, 但其中 B 细胞来源的淋巴瘤占 95% 以上^[5]。根据 WHO 最新分类, ARL 分成 3 大类: (1) 在尚存在免疫活性的 HIV 感染者中也可以发生的淋巴瘤, 如 Burkitt 淋巴瘤和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 等; (2) HIV-感染患者的特异性淋巴瘤, 如原发渗出性淋巴瘤 (primary effusion lymphoma, PEL) 和浆母细胞淋巴瘤; (3) 在其他的免疫缺陷状态中发生的淋巴瘤, 如多形性或移植后淋巴细胞增生病变样-B 细胞淋巴瘤合并 HIV 感染。ARL 与发生于普通人群的 NHL 相比具有多种特征: ARL 可以累及骨髓^[2], 软脑膜以及其它异常部位 (如: 体腔, 颌部, 直肠, 软组织) 的结外病变; 这些肿瘤中可以有频繁的浆细胞分化; 它们与爱泼斯坦-巴尔病毒 (Epstein Barr virus, EBV) 和人疱疹病毒 8 型 (human herpes virus-8, HHV8) 感染有着显著的联系。

DLBCL 和 Burkitt 淋巴瘤作为 ARL 中最常见的类型, 约占它的 90%^[6]。根据细胞来源, DLBCL 可分为中心母细胞型 (来自生发中心 B 细胞) 和免疫母细胞型 (来自生发中心后 B 细胞) 2 个亚型。原发性中枢神经系统淋巴瘤 (primary central nervous system lymphoma, PCNSL) 属于 DLBCL 的免疫母细胞型, 它通常伴随着严重的免疫抑制 ($CD4^+$ T 细胞计数 $< 50/mm^3$), EBV 阳性, 预后较差。HIV 感染患者发生的 PCNSL 往往局限于颅内、椎管内, 不发生广泛转移^[7]。PEL 不到总 ARL 的 5%, 这些病例中

HHV-8 检出率甚高, 并时常伴有 EBV 的感染。现在已知 HIV-相关性 PEL 存在着 2 个亚型^[8]: 经典 PEL 和实体 PEL。经典 PEL 患者胸腔、腹腔或心包膜内积液, 淋巴瘤细胞如培养细胞那样以浮游形式增殖而不形成肿块, 而实体 PEL 位于大肠, 皮肤, 肺和淋巴结等组织器官, 形成肿块, 可见或未见渗液^[8]。浆母细胞淋巴瘤是另一种特异地发生于 HIV-感染人群的淋巴瘤, 位于患者颌部和口腔内。有报道称, HIV-相关性浆母细胞淋巴瘤还可以发生于肛门直肠, 鼻和鼻周, 皮肤, 睾丸, 骨骼, 淋巴结^[9]。该肿瘤和 EBV 感染关系密切, 它由大量的浆母细胞组成, 这些细胞保留了免疫母细胞的形态学特征, 但是同时具有浆细胞的免疫表型。

ARL 各种类型之间不仅形态和临床过程存在差别, 而且还存在流行病学差异。一个欧洲的定群研究表明, AIDS-相关疾病中 NHL 的比率从 1994 年的 4% 上升到 1998 年的 16%^[10], 这很大一部分是因为 HAART 应用后 Kaposi 肉瘤和其他 HIV 并发症显著减少, NHL 发病率下降不明显, 因而 NHL 的比例就相对增加了。HAART 应用于临床后, 唯一发病比例未增长的淋巴瘤是 PCNSL。相反, 一项对 23 个定群研究的 meta-分析显示 HAART 使用后 ARL 的发病率显著下降, 1992~1996 年间平均每年下降 0.62%, 1997~1999 年间每年下降 0.36%^[11]。发病率下降最显著的 ARL 是 PCNSL 以及其他的一些免疫母细胞 NHL, 而 Burkitt 淋巴瘤的发病没有明显的变化。近来又有一个前瞻性试验也证实了采用 HAART 的患者发生淋巴瘤的危险性要比未采用该方法治疗的患者小^[12]。研究结果的不一致可能是由于单个定群研究受到过去 AIDS 病例登记数据不完整的影响, 以至于过低估计 ARL 的发病率。但是目前已经非常明了的是, 在所有 ARL 中 PCNSL 发病率的下降程度最为明显。NHL 各个亚型发病率下降比率的显著差异提示, 在 HIV 感染的情况下, 不同的淋巴瘤发病跟机体免疫功能的的关系各不相同。

1.2 发病机制 ARL 的种类众多反映了各种淋巴瘤发病机制的多样性, 包括 HIV 诱导的免疫抑制, 慢性抗原刺激, 遗传异常, 细胞活素释放和失调, 树突状细胞受损, 以及 EBV 和 HHV-8 的感染^[13]。发生 ARL 的经典模式是: B 淋巴细胞在 HIV, EBV 和其他感染因子的强烈刺激下诱导生长因子和细胞活素的持续释放, 使得增生细胞群发生基因突变的危险性增加, 促使 B 细胞恶性转变^[5]。常见的发生

突变的基因有原癌基因 *c-myc* (见于 Burkitt 淋巴瘤), *bcl-6* (见于 DLBCL), 以及一些抑癌基因。有研究证实, EBV 感染与一些 DLBCL 的发生存在恒定的联系, 而 HHV-8 主要和 PEL 的发生相关联^[13]。此外, 对 ARL 发生过程中存在的 EBV 和 HHV-8 的研究发现, 两者或其中之一与浆母细胞淋巴瘤的发生有关。采用 RT-PCR、原位杂交、免疫组织化学等方法检测 5 例口腔 ARL 患者 HHV-8 和 EBV 的感染状态发现^[14], 所有 4 例口腔浆母细胞淋巴瘤和 1 例口腔 DLBCL 均有 HHV-8 RNA 以及蛋白的表达, EBV 见于 4 例浆母细胞淋巴瘤。在发生 ARL 的 HIV 感染者中还可可见可溶性细胞活素包括 IL-6, IL-10, sCD23, sCD27, sCD30 和 sCD44 的升高, 这些细胞活素中很多都是 B 细胞有效的生长因子和抗凋亡因子, 有可能影响 NHL 的发生发展。

1.3 治疗 在 HAART 未用于临床前, 为避免化疗药物的毒性, ARL 的治疗总是采用小剂量的化疗, 2 年存活率大约为 10%。HAART 可以发挥免疫重建功能, 经 HAART 治疗后病例能够耐受标准剂量的化疗, 未发现毒性反应扩大。化疗期间是应该停用 HAART 还是同步使用 HAART 尚无定论。

2001 年 AIDS 恶性肿瘤协会 (AMC) 报道了 CHOP 联合化疗期间仍继续采用 HAART 治疗的 65 例患者^[15]。减量化疗和足量化疗的完全缓解率分别为 30% 和 48%。化疗期间只有 1 例发生机会性感染。CHOP 为基础的化疗和 HAART 联用的病例中位生存期为 2 年。CDE (环磷酰胺, 阿霉素, 依托泊甙) 的静脉滴注与 HAART 联用支持了化疗合并 HAART 这种方法的可行性^[16]。

但两种治疗方法的联合往往导致不良的药物相互作用, 甚至使化疗的疗效降低。有研究显示化疗期间同时进行抗逆转录病毒治疗并不能提高淋巴瘤患者的总体存活率以及加强化疗结束后的病毒量的控制和免疫重建功能^[17]。此外抗逆转录病毒药物可以抑制淋巴瘤细胞的凋亡, 这将不利于化疗药物对淋巴瘤的作用。

Little 等^[17] 研究化疗期间停用 HAART 的治疗方法, 共选择 39 名 ARL 患者进行 EPOCH (足叶乙甙, 泼尼松, 长春新碱, 环磷酰胺, 阿霉素) 治疗, 用药的剂量随着 CD4⁺ 细胞计数调整 (即 DA-EPOCH)。具体的用药是连续 4 d 静脉输注足叶乙甙、阿霉素或表阿霉素和长春新碱, 每天口服环磷酰胺共 5 d。患者对治疗是可以耐受的, 它的副反应的严重程度

跟标准的 CHOP 化疗相似, 完全缓解率达到 74%。尽管 HAART 停止会导致病毒水平的提高, 但是在 DA-EPOCH 化疗结束后重新启用 HAART 治疗一段时间病毒量便降到基线以下。更为重要的是在化疗过程中减少的 CD4⁺ 细胞在化疗结束后的恢复速度和非 HIV 感染病例一样快。这些结果表明化疗期间停用抗逆转录病毒治疗并不会加速 AIDS 的进程并且可以避免淋巴瘤治疗过程中的不良药物相互作用。特别要指出的是, 患者并不出现新的 HIV 变异。ARL 的病理生理学特征是 DA-EPOCH 起效的关键。与 CHOP 不同, DA-EPOCH 对高度增生的肿瘤有效, 而高度增生的恶性淋巴瘤占 ARL 的 85%^[18]。此外, 最近有研究发现 66% 未经治疗的 ARL 有多药耐药基因-1 (MDR-1) 的表达, 这也是导致预后差的一个因素^[19], 而 DA-EPOCH 或其他一些的化疗药物如 CDE 的静脉滴注可以克服 MDR-1, 从而有助于 ARL 的治疗。

利妥昔单抗 (rituximab) 用于 ARL 治疗是目前极具争议的一个问题。Kaplan 等^[20] 对一个标准剂量 CHOP 治疗组和 CHOP 合并利妥昔单抗治疗 (R-CHOP) 组的随机对照试验表明, R-CHOP 组的完全缓解率 (57%) 和单用 CHOP 治疗组 (47%) 虽然存在差别, 但是没有统计学意义。并且 R-CHOP 组常出现 CD4⁺ 细胞计数 < 50/mm³ 的情况, 这是引起 HIV 患者感染的一个重要原因。R-CHOP 组因感染而导致的死亡危险性比 CHOP 组高, 这可能是因为利妥昔单抗使正常 B 淋巴细胞衰竭, 导致 HIV 感染人群的免疫功能进一步抑制。此外, 利妥昔单抗仅对 *bcl-2* 过度表达的病例起作用, 而 ARL 大多为 *bcl-2* 表达阴性, 也可以解释它们对免疫治疗的不敏感性^[17]。然而, 另外一些研究结果恰恰相反, 他们认为 R-CHOP 治疗的病例有高度的完全缓解率 (76% ~ 80%) 且感染发生率未见增加^[21]。利妥昔单抗要成为 ARL 治疗的常规药物还需进一步的研究。

对 ARL 患者来说支持疗法也起着重大的作用。造血因子如粒细胞集落因子和促红细胞生成素可以帮助缓解由化疗引起的中性粒细胞减少。预防性的鞘内化疗药物可以随着脑脊髓液的流动而运输, 减少软脑膜累及^[22], 特别是对 Burkitt/Burkitt 样淋巴瘤或骨髓, 脊髓旁, 或鼻旁受累的患者。EBV 阳性的淋巴瘤病例特别容易发生软脑膜转移, 必须要接受预防性的鞘内化疗。对选择化疗和 HAART 合用的病例要注意避免同时使用齐多夫定, 因为它可以增

加骨髓抑制作用。发生 PCNSL 的患者除了常规化疗,同时还要进行全脑放疗,中位存活期可以延长到1.5年。对复发或顽固性的 ARL 病例还可以考虑骨髓移植,移植过程中可以同时进行 HAART^[23],但是其治疗效果需要进一步的研究证实。

1.4 预后 ARL 的预后与 HIV 感染的严重程度以及淋巴瘤的侵袭性有关。HAART 使用之前的分析显示,ARL 的预后受下面一些独立因素的影响:年龄 >35 岁,处于疾病的第Ⅲ/Ⅳ期,CD4⁺T 细胞计数 <100/mm³,以及静脉吸毒史。当没有或仅有一个因素存在时,总的平均存活期为 46 周,但是当有 3 或 4 个因素同时存在,存活期缩短为 18 周。HAART 可以控制 HIV 的复制,且它具有免疫重建功能,这对提高 ARL 患者的预后极其有利。研究表明 HAART 的使用不仅改善了淋巴瘤的预后,而且降低了 HIV 患者的总死亡率^[24]。

近来还有人研究患者预后和一些跟淋巴瘤发生相关的原癌基因表达之间的关系,发现 bcl-2 阴性是 HIV-阴性的 DLBCL 患者预后较好的一个标记,在没有累及中枢神经系统的 HIV-阳性患者中,也存在相同的预后特征^[18]。在非 HIV 感染 DLBCL 患者中 p53 基因过度表达与肿瘤耐药性相关。HIV-阴性病例中包含 p53 突变的约占 20%,而在 HIV-阳性病例的 Burkitt/Burkitt-样淋巴瘤中占 50%,在 DLBCL 中占 40%。然而,研究发现 HIV-阳性病例 p53 基因的过度表达与疾病的进展或总体存活率均无关^[18]。

2 AIDS 伴发的 HL

尽管 HL 是非 AIDS 相关性恶性肿瘤,但是在 HIV 感染患者中 HL 的发生率也是增加的^[4],且肿瘤的发病率和免疫缺陷的进展也存在着重大的联系。该疾病的临床特征和 HIV 阴性患者相似,只是疾病更具侵袭性以及更易发生结外病变^[25],50% 的患者累及骨髓,而且所有 HIV 感染伴发的 HL 均为 EBV 阳性。

在 HAART 使用之前,发生 HL 的 HIV 感染者中位存活期为 1~2 年。近年来随着 HAART 的广泛使用,HIV 感染的 HL 患者临床预后得以改善^[4],中位存活期延长至 3 年,但是 HAART 使用的最佳时期尚需进一步研究。过去的经验表明,用 HAART 和大剂量化疗(如 BEACOPP)联合治疗这种 HL^[26],完全缓解率较高。还有研究表明,HAART 联合 Stanford V 治疗也有高的完全缓解率(81%),但是它引起的骨髓抑制和神经毒性也更严重^[27]。

3 展望

近年来人类在 HIV 治疗上取得的进步,已经使患者的存活期大大的延长。HAART 的运用,使人们可以采用更具侵袭性的化疗来治疗淋巴瘤,HIV 感染患者因恶性淋巴瘤引起的死亡率明显降低,ARL 的治愈率大幅度提高,已经基本和普通人群中的恶性淋巴瘤相似。总的来说,HAART 是恶性肿瘤控制和预后改善的核心,而一些治疗方法如 HAART 是否和化疗同步进行,利妥昔单抗能否用于 ARL 的治疗,以及骨髓移植的利弊等都存在争议,对这些问题进一步的深入研究对 AIDS 伴发的淋巴瘤的治疗有重大意义。

参考文献

- Bonnet F, Lewden C, May T, et al. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy [J]. *Cancer*, 2004, 101(2): 317-324.
- Aboulafia DM, Pantanowitz L, Dezube BJ. AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: still a problem in the era of HAART [J]. *AIDS Read*, 2004, 14(11):605-617.
- Cote TR, Biggar RJ, Rosenberg PS, et al. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden [J]. *AIDS/Cancer Study Group Int J Cancer*, 1997, 73(5):645-650.
- Glaser SL, Clarke CA, Gulley ML, et al. Population-based patterns of human immunodeficiency virus-related Hodgkin lymphoma in the Greater San Francisco Bay Area, 1988-1998 [J]. *Cancer*, 2003, 98(2):300-309.
- Knowles DM. Etiology and pathogenesis of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2003, 17(3):785-820.
- Besson C, Goubar A, Chatelet FP, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy [J]. *Blood*, 2001, 98(8):2339-2344.
- Stebbing J, Marvin V, Bower M. The evidence-based treatment of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Cancer Treat Rev*, 2004, 30(3):249-253.
- Chadburn A, Hyjek E, Mathew S, et al. KSHV-positive solid lymphomas represent an extra-cavitary variant of primary effusion lymphoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28(11):1401-1416.
- Schichman SA, McClure R, Schaefer RF, et al. HIV and plasmablastic lymphoma manifesting in sinus, testicles, and bones: a further expansion of the disease spectrum [J]. *Am J Hematol*, 2004, 77(3):291-295.
- Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study [J]. *Lancet*, 2000, 356(9226):291-296.
- International Collaboration on HIV & Cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92:1823-1830.

12 Stebbing J, Gazzard B, Mandalia S, et al. Antiretroviral treatment regimens and immune parameters in the prevention of systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(11):2177-2183.

13 Gates AE, Kaplan LD. Biology and management of AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2003, 17(3):821-841.

14 Carbone A, Gloghini A, Gaidano G. Is plasmablastic lymphoma of the oral cavity an HHV-8-associated disease? [J]. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28(11):1538-1540.

15 Ratner L, Lee J, Tang S, et al. Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(8):2171-2178.

16 Sparano JA, Lee S, Chen MG, et al. Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma; an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E1494) [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(8):1491-1500.

17 Little RF, Pittaluga S, Grant N, et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology [J]. *Blood*, 2003, 101(12):4653-4659.

18 Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy [J]. *Blood*, 2002, 99(8):2685-2693.

19 Tulpule A, Sherrod A, Dharmapala D, et al. Multidrug resistance (MDR-1) expression in AIDS-related lymphomas [J]. *Leuk Res*, 2002, 26(2):121-127.

20 Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma; AIDS-Malignancies Consortium Trial 010 [J]. *Blood*, 2005, 106(5):1538-1543.

21 Spina M, Jaeger U, Sparano JA, et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma; pooled results from 3 phase 2 trials [J]. *Blood*, 2005, 105(5):1891-1897.

22 Sarker D, Thirlwell C, Nelson M, et al. Leptomeningeal disease in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma [J]. *AIDS*, 2003, 17(6):861-865.

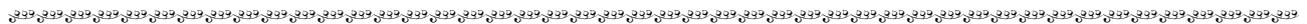
23 Krishnan A, Zaia J, Forman SJ. Should HIV-positive patients with lymphoma be offered stem cell transplants? [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 32(8):741-748.

24 Hoffmann C, Wolf E, Fatkenheuer G, et al. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma [J]. *AIDS*, 2003, 17(10):1521-1529.

25 Doweiko J, Dezube BJ, Pantanowitz L. Unusual sites of Hodgkin's lymphoma; CASE 1. HIV-associated Hodgkin's lymphoma of the stomach [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(20):4227-4228.

26 Hartmann P, Rehwald U, Salzberger B, et al. BEACOPP therapeutic regimen for patients with Hodgkin's disease and HIV infection [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(10):1562-1569.

27 Spina M, Gabarre J, Rossi G, et al. Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection [J]. *Blood*, 2002, 100(6):1984-1988.



(上接第 219 页)

22 Zhou BS, Tsai P, Ker R, et al. Overexpression of transfected human ribonucleotide reductase M2 subunit in human cancer cells enhances their invasive potential [J]. *Clin Exp Metastasis*, 1998, 16(1):43-49.

23 Engstrom Y, Eriksson S, Jildevik I, et al. Cell cycle-dependent expression of mammalian ribonucleotide reductase. Differential regulation of the two subunits [J]. *J Biol Chem*, 1985, 260(16):9114-9116.

24 Kittler R, Putz G, Pelletier L, et al. An endoribonuclease-prepared siRNA screen in human cells identifies genes essential for cell division [J]. *Nature*, 2004, 432(7020):1036-1040.

25 Dong Z, Zhang JT. EIF3 p170, a mediator of mimosine effect on protein synthesis and cell cycle progression [J]. *Mol Biol Cell*, 2003, 14(9):3942-3951.

26 Dong Z, Liu LH, Han B, et al. Role of eIF3 p170 in controlling synthesis of ribonucleotide reductase M2 and cell growth [J]. *Oncogene*, 2004, 23(21):3790-3801.

27 Korneeva NL, Lamphear BJ, Hennigan FL, et al. Mutually cooperative binding of eukaryotic translation initiation factor (eIF) 3 and eIF4A to human eIF4G-1 [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(52):41369-41376.

28 Rosenwald IB, Chen JJ, Wang S, et al. Upregulation of protein synthesis initiation factor eIF4E is an early event during colon carcinogenesis [J]. *Oncogene*, 1999, 18(15):2507-2517.

29 Miskimins WK, Wang G, Hawkinson M, et al. Control of cyclin-dependent kinase inhibitor p27 expression by cap-independent translation [J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(15):4960-4967.

30 Rosenwald IB. The role of translation in neoplastic transformation from a pathologist's point of view [J]. *Oncogene*, 2004, 23(18):3230-3247.

31 Brush MH, Weiser DC, Shenolikar S. Growth arrest and DNA damage-inducible protein GADD34 targets protein phosphatase 1 alpha to the endoplasmic reticulum and promotes dephosphorylation of the alpha subunit of eukaryotic translation initiation factor 2 [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(4):1292-1303.