

中国协和医科大学

硕士学位论文

原发性鼻咽部非霍奇金淋巴瘤53例临床分析

姓名：邵亚娟

申请学位级别：硕士

专业：血液内科

指导教师：陈书长

20060101

缩略词表

(Abbreviations)

CR	Complete remission	完全缓解
CT	Chemotherapy	化疗
EBV	Epstein-Barr Virus	EB 病毒
EBER	EBV-encoded RNA	EB 病毒编码的 RNA
EBNA	EBV Nuclear Antigen	EB 病毒核抗原
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	东部肿瘤合作小组
IPI	International prognostic index	国际预后指数
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱氢酶
LMP	Latent Membrane Protein	潜在膜蛋白
NHL	Non-Hodgkin's lymphoma	非霍奇金淋巴瘤
NK	Natural killer	自然杀伤
NPL	Nasopharyngeal non-Hodgkin's Lymphoma	鼻咽部非霍奇金淋巴瘤
NR	No Response	无效
PR	Partial remission	部分缓解
RT	Radiotherapy	放疗
TCR	T-cell receptor	T 细胞受体

原发性鼻咽部非霍奇金淋巴瘤临床病例分析

〔中文摘要〕

目的: 探讨鼻咽部非霍奇金淋巴瘤的临床特征、治疗模式和预后。

方法: 回顾性分析北京协和医院 1994 年到 2005 年 8 月期间收治的 53 例原发性鼻咽部非霍奇金淋巴瘤患者及同时期的鼻咽癌患者 45 例临床资料, 回顾性分析比较其临床特点, 探讨鼻咽部淋巴瘤的治疗模式及预后。

结果: 53 例鼻咽部淋巴瘤占同期收治所有非霍奇金淋巴瘤的 4.7%, 发病部位主要集中在鼻腔和鼻咽部, 占 81.1%; 根据 WHO 病理分类, NK/T 细胞来源占 22.6%, 病理表现具有血管侵犯和组织坏死的特点, 并高表达细胞毒颗粒蛋白粒酶 B(62.5%)。与鼻咽癌相比, 鼻咽部淋巴瘤具有病变区域粘膜溃疡、糜烂等特点, 局部浸润多见, 而颈部淋巴结受累相对少见。根据 Ann Arbor-Cotswolds 分期, 鼻咽部淋巴瘤 I / II 期 20 例, III / IV 期 16 例, 将局部病变侵犯临近组织器官者分为局部侵犯组, 17 例。I / II 期患者 2 年生存率较 III / IV 期高 (78%: 56%, $P=0.03$), 局部侵犯组病例生存期在 I 期和 IV 期之间。45 例接受治疗, 其中单纯放疗 3 例、单纯化疗 13 例、综合治疗 29 例。综合治疗的疗效较单一治疗效果。临床分期、治疗模式、B 症状、IPI 可能为与生存期相关的预后因素。

结论: 鼻咽部非霍奇金淋巴瘤最常见的发病部位是鼻腔和鼻咽部, 该病具有特殊的临床和病理表现, 并以此与鼻咽癌鉴别。对该病的治疗模式应以综合治疗为主。对分期晚、有 B 症状或中高危患者应采取更加积极的治疗手段。

〔关键词〕 鼻咽部 非霍奇金淋巴瘤 治疗 预后 生存期

〔关键词〕 鼻咽部 非霍奇金淋巴瘤 治疗 预后 生存期

Abstract

Objective: To investigate the clinical characteristics, treatment modality and prognosis of Nasopharyngeal non-Hodgkin's Lymphoma(NPL).

Methods: 53 patients of NPL and 45 patients of nasopharyngeal carcinoma who were admitted to Peking Union Medical College Hospital from 1994 to August 2005 were analysed retrospectively. All Patients were confirmed pathologically. The clinical characteristics of them were compared and the treatment modality were evaluated. The different factor's influence on survival of NPL were also explored.

Results: Clinical Characteristics: Among 53 cases with NPL, 81.1% occurred in nasal cavity and nasopharyngeal cavity. The nasal mucosa of NPL patients was usually ulcerated and presented extensive tissue necrosis. NPL also had the characteristics of more infiltration of surrounding tissues with less lymph nodes infiltration than nasopharyngeal carcinoma. Pathological Features: According to WHO classification, NK/T-cell lymphoma accounted for 22.6%, and it showed the pathological characteristics of invasion of vessel walls and tissue necrosis. 62.5% cases expressed cytotoxic granules such as Granzyme B. Clinical Stage: According to Ann Arbor-Cotswolds Staging System, 20 cases were stage I/II, 16 cases were stage III/IV. 17 cases whose tumor infiltrating the organs nearby were diagnosed as Local-E stage(L stage). The 2-year survival of stage I/II was higher than that of stage III/IV(78%:56%), and L stage's survival was between stage I and stage IV. Treatment: 45 cases accepted treatment : RT alone:3 cases; CT alone:13 cases; combined therapy 29 cases. The combined therapy had better response rate. The clinical stage, treatment modality, B symptom and IPI might be the prognostic factors influencing the survival.

Conclusion: The nasal cavity and the nasopharyngeal cavity were the most common sites affected in NPL. The special immunophenotype and clinical characteristics were the main differentiating points between NPL and nasopharyngeal carcinoma. The combined treatment modality was suggested for NPL patients. And for patients with

advanced stage, B symptoms, or high IPI, more active treatment strategy should be taken.

【Key words】 : nasopharyngeal non-Hodgkin's lymphoma treatment prognosis survival

前言

原发性鼻咽部淋巴瘤属于结外淋巴瘤的一种，在结外淋巴瘤和鼻咽部恶性肿瘤中发病率均居第二位，分别位于胃肠道淋巴瘤和鼻咽癌之后[1]。鼻咽部淋巴瘤以非霍奇金淋巴瘤为主，根据肿瘤细胞的来源不同分为 B 细胞、T 细胞和 NK 细胞三种。在亚洲、拉丁美洲和非洲常见 T、NK 细胞来源，而北美和欧洲以 B 细胞来源多见。鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤是 2001 年 WHO 新的淋巴瘤分类中明确分出的一种新型别，之前由于对其实质认识不清，曾被称为中线（或面中部）致死性肉芽肿、中线恶性组织细胞增生症、中线外周 T 细胞淋巴瘤等，REAL 分类中将其分为血管中心性肉芽肿。由于鼻咽部淋巴瘤是一类比较少见的临床病理类型，目前国际上关于该病的临床特点、治疗及预后的报道并不多，相关文献多限于病理方面的研究。本文总结 1994 年到 2005 年 8 月我院收治的有明确病理诊断的原发性鼻咽部淋巴瘤共 53 例，对其临床表现，病理类型，治疗方案及预后等资料进行回顾性分析，为以后的临床工作提供帮助。

资料和方法

一. 临床资料：收集北京协和医院 1994 年到 2005 年 8 月期间收治的有完整临床资料的原发性鼻咽部淋巴瘤共 53 例，所有病例均经局部活检病理证实为淋巴瘤。另总结同时期收治的有完整临床资料的 45 例病理证实为鼻咽癌患者的临床资料做比较。

二. 病理分型

T 细胞和 NK 细胞分类根据 2001 年 WHO 淋巴瘤分类标准：

T 细胞和 NK 细胞肿瘤
I 前体 T 细胞肿瘤 前体 T 淋巴母细胞淋巴瘤/白血病 (T-LBL/ALL)
II 成熟（周围）T 细胞肿瘤

T-细胞幼淋巴细胞性白血病 (T-PLL)
 T-大颗粒淋巴细胞白血病
 侵袭性 NK 细胞白血病 (ANKCL)
 成人 T 细胞淋巴瘤/白血病 (ATCL/L)
 结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型 (NK/TCL)
 肠病型 T 细胞淋巴瘤 (ITCL)
 肝脾 $\gamma\delta$ T 细胞淋巴瘤
 皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤
 蕈样真菌病/Sézary 综合征 (MF/SS)
 间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL)
 T 和裸细胞, 原发皮肤型
 周围 T 细胞淋巴瘤, 非特指型 (PTCL-NOC)
 血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤 (AITCL)
 T 和裸细胞, 原发系统型

三. 淋巴瘤临床解剖分期: 采用 Ann Arbor-Cotswolds 分期:

分期	侵犯范围
I	侵及单个淋巴结区或淋巴组织
II	侵及横膈一侧的 2 个或 2 个以上的淋巴结区
III	侵及横膈双侧淋巴结区或淋巴组织
IV	弥漫侵犯淋巴结以外的部位或瘤体直径大于 10cm
A	无全身症状
B	无其他解释的发热、盗汗、体重减轻(6 个月内下降 10% 以上)
E	局限性孤立的结外病变, 不包括肝和骨髓只有一个部位的病变*

*本文中结外病变如出现鼻腔、鼻咽、口咽、下咽等部位局部广泛侵犯, 或眼眶等周边部位侵犯, 或出现骨破坏等均列为局部侵犯组, 用 L 表示。

四. NHL 的 IPI 评分

项目	0 分	1 分
年龄	≤60 岁	>60 岁
行 为 状 况 (ECOG)	0 或 1	2-4
临床分期	I 或 II	III 或 IV
结外受侵部位*	≤1	>1
LDH	正常	升高

*本文中如仅结外病变相邻部位受侵，按 1 个部位计算

五. 治疗后疗效评价

Cheson BD 等在 1999 年提出了淋巴瘤治疗的疗效评价标准，至今仍被广泛应用，但对结外淋巴瘤并不适用。目前国内外文献中并没有针对结外淋巴瘤的疗效评价标准，这里采用实体瘤的 WHO 通用评价方法：

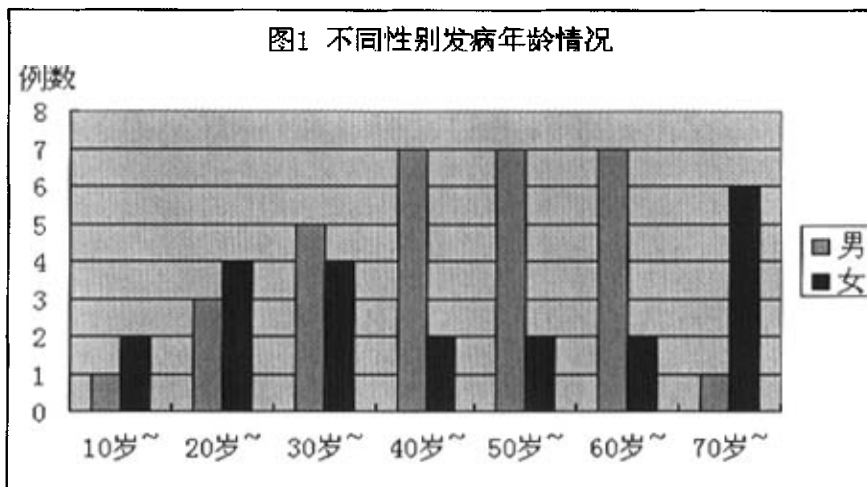
可测量的病变	
CR	可见的病变完全消失，超过一个月
PR	肿块缩小 50% 以上，时间不少于 4 周（单径测量或双径测量）
SD	肿块的缩小不及 50% 或增大不超过 25%
PD	一个或多个病变增大 25% 或出现新病灶
不可测量的病变	
CR	所有症状、体征完全消失至少 4 周
PR	肿瘤大小估计减少 50% 及以上至少 4 月
SD	病情无变化至少 4 周，肿瘤大小估计增大不到 25%，减少不足 50%
PD	新病灶出现或原有病灶估计增大 25% 及以上

六. 随访：所有患者随访至 2005 年 12 月，中位随访时间 10 月（0—120 月）。生存期为患者诊断明确至由于任何原因死亡的时间或最后随访时间。

七. 统计方法：应用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析。用 Kaplan-Meier 法进行生存分析，各组生存率比较用 log-rank 分析。P<0.05 为有统计学差异。

结果

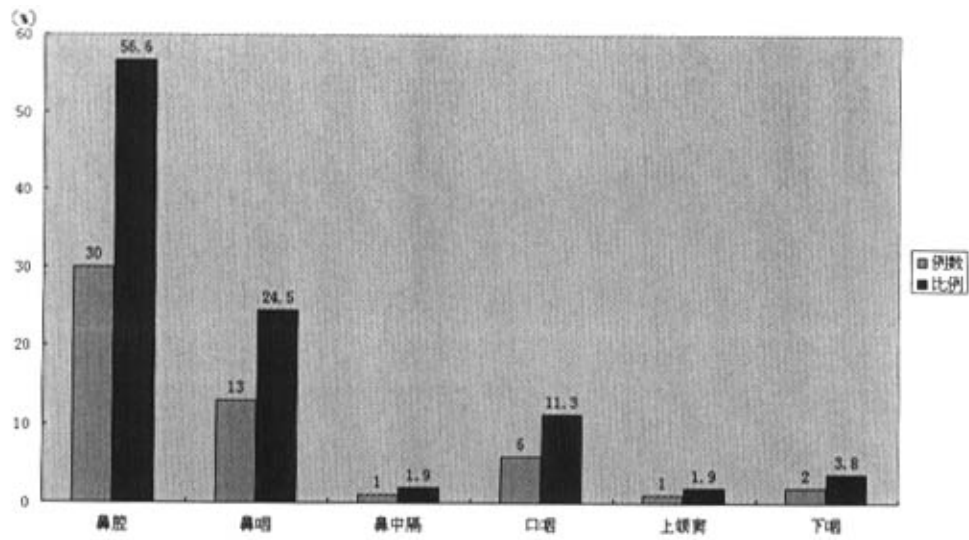
- 一. 一般情况：1994 年到 2005 年 8 月我院共收治鼻咽部非霍奇金淋巴瘤患者 53 例,占同期收治所有非霍奇金淋巴瘤的 4.7%。其中男性 31 例, 女性 22 例, 男女比例为 1.4:1。中位发病年龄 47 岁 (16-78), 男性 40-70 岁之间为发病高峰, 男女之间在发病年龄上差别见图 1。



二. 临床特点:

2. 1 发病部位: 最常见发病部位为鼻腔, 占 56.6%, 其次为鼻咽部占 24.5%。少数病例分布于口咽、下咽。偶见原发病灶位于鼻中隔和上颌窦。具体见图 2。

图2 发病部位图



2. 2 临床表现：患者就诊时临床症状多样，主要表现为鼻塞/鼻干、流涕（脓涕或

表 1 鼻咽部淋巴瘤患者临床症状

临床症状	例数	比例(%)
鼻塞/鼻干、流涕	37	69.8
发热	15	28.3
鼻面部肿胀	13	24.5
咽痛	11	20.8
体重下降	11	20.8
颈部肿物	6	11.3
视力/听力改变	5	9.4
盗汗	4	7.5
口腔溃疡	4	7.5
头痛	3	5.7
声嘶	3	5.7
口腔内肿物	1	1.9

血涕，可伴臭味），其他症状有鼻面部肿胀、听力下降、视力下降、视物模糊或复视、颌下或颈部淋巴结肿大。发病部位在咽部的（包括口咽、下咽）以声嘶、咽痛或咽部异物感、吞咽困难等为主要症状（见表 1）。颈部淋巴结肿大 13 例（24.5%），3 例作为首发症状出现，另有 10 例经查体或 B 超发现。淋巴结一般为多个，偏小，单侧或双侧，仅 1 例 5cm，其它在 1-2cm 左右。由于部分医生和患者对鼻塞、流涕等症状不重视，以致发病后长期按照鼻炎、鼻窦炎、咽炎等抗炎治疗，延误了确诊。该组病例从发病到确诊的中位时间为 6 月（0-24 月）。

2.3 诊断时远处器官受累情况：53 例患者诊断时均行常规胸片和/或胸部 CT、B 超和/或腹部 CT 检查，33 例行骨髓穿刺检查，26 例行全消化道造影检查，6 例行骨扫描检查，1 例行 PET 检查。结果：10 例患者出现远处器官受累。受累部位最多见于肝脏（4 例次），肺、骨髓、肾上腺、胸腔各 2 例次，腹腔、纵隔、胸壁各 1 例次。

2.4 临床分期：本组病例中，多数病人处于 I 期，占 30.2%，部分病人虽然没有远处转移，但局部病变弥漫，超出鼻腔或鼻咽腔，或出现骨破坏和临近器官侵犯（包括眼眶、筛窦、上颌窦等），根据文献报道，不应再作为早期病例，本文中将其用 L 表示（局部侵犯），共 17 例，占 32.1%，其中 I 期局部侵犯 11 例，III 期局部侵犯 6 例。在 IPI 评分时将其作为 1 分。所有病例按照 IPI 评分、临床分期、B 症状等一般资料总结见表 2。

表 2 鼻咽淋巴瘤患者临床分期及其他资料

临床特点	病例数	比例（%）
分期		
I	16	30.2
II	4	7.5
III	6	11.3
IV	10	18.8
局部侵犯（L）	17	32.1
B 症状	27	50.9
IPI		
低危（0-1）	33	62.3
中-低危（2）	11	20.8
中-高危（3）	9	17

2.5 鼻咽部淋巴瘤病变局部体格检查情况：借助于鼻内窥镜、间接喉镜甚至支气管镜检查，可直接看到病变局部的情况，对诊断有重要意义，有经验的医师能够据此做出初步诊断。53 例鼻咽部淋巴瘤患者中 49 例有就诊时专科体格检查记录。32 例（65.3%）表现为鼻腔和/或鼻咽、上颌等部位粘膜溃疡、糜烂、干痂及脓性分泌物等粘膜损伤和感染表现，其中 5 例出现鼻中隔穿孔，3 例出现上颌破溃、缺损；11 例（22.4%）查体可见鼻腔或鼻咽部新生物；3 例（6.1%）表现为局部隆起；

4 例(8.1%)表现为鼻腔狭窄；仅 1 例查体无异常发现。

总结鼻咽部淋巴瘤患者病例发现，不同病理类型的发病部位和局部症状、颈部淋巴结受累等方面无明显差异，但在全身症状及局部查体上有明显不同（见表 3）。

表 3 不同病理类型全身症状及局部查体的不同

病理类型	例数	伴全身 症状	比例 (%)	局部查体见鼻腔及上 颌粘膜糜烂或缺失	比例(%)
T 细胞型	25	14 例	56	12 例	48.0
NK/T 细胞型	11	9 例	81.8	7 例	63.6
B 细胞型	11	4 例	36.4	无	0

从表中可见，NK/T 细胞淋巴瘤发病时以鼻腔及上颌（即面中线）局部粘膜糜烂、溃疡、缺失等表现为主，因此如临床发现就诊患者出现明显的面中线粘膜毁损性病变，应高度怀疑 NK/T 细胞淋巴瘤。

2. 6 影像学表现：53 例鼻咽部淋巴瘤患者中 45 例接受了鼻咽部 CT 或 MRI 检查。其影像学表现主要为局部肿物或占位，占 68.4%，10 例（22.2%）表现为软组织增厚，3 例 CT 表现无异常。另外，从 CT 上还可看出病变的范围和对周围组织器官的侵犯，其中 7 例（15.6%）有周围软组织浸润表现，7 例(15.6%)出现骨破坏。

2. 7 鼻咽部淋巴瘤与鼻咽癌的临床特点比较：总结我院同期鼻咽癌患者临床资料共 45 例，男女比例为 2.2：1，中位发病年龄 49 岁(13-80)，发病部位以鼻咽为主，占 86.7%，鼻腔仅占 8.9%，咽部 4.4%。临床症状中鼻塞、流涕占 37.8%，主要为血涕或鼻衄。鼻咽癌患者颈部淋巴结受累多见，淋巴结多偏大，在 2-8cm 左右，单侧或双侧，其中一半以上为多个淋巴结肿大或淋巴结融合，从而形成颈部肿物，以此就诊的有 19 例（42.2%），远高于淋巴瘤病例（6 例，11.3%）。其他症状还有听力下降、头痛、耳痛、复视、面部麻木等与淋巴瘤病例相似。全身症状中，仅 1 例伴发热，2 例出现体重下降。鼻咽癌与鼻咽部淋巴瘤临床表现比较见表 4。

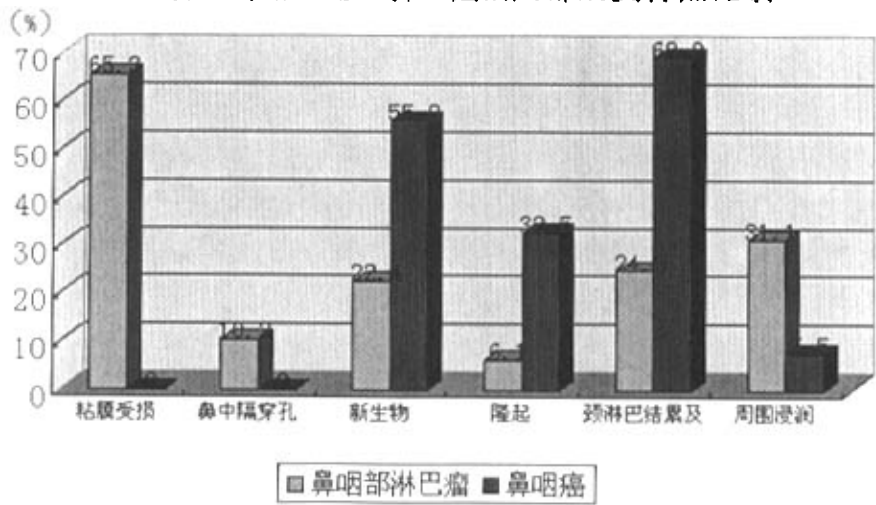
表 4 鼻咽部 NHL 与鼻咽癌临床表现比较

	男 女 比例	中位发 病年龄	主要发病部位	临床症状	颈部淋巴 结受累	伴全身 症状
鼻 咽 部 淋巴瘤	1.4:1	47	鼻腔 56.6% 鼻咽 24.5%	鼻塞、流涕 69.8% 颈部肿物 11.3%	24.5%	50.9%
鼻咽癌	2.2:1	49	鼻腔 8.9% 鼻咽 86.7%	鼻塞、流涕 37.8% 颈部肿物 42.2%	68.9%	6.7%

45 例鼻咽癌患者中，43 例有就诊时的体格检查记录。其中 24 例(55.8%)表现为鼻腔或鼻咽部新生物，14 例（32.5%）表现为局部隆起，2 例为咽隐窝饱满，1 例舌根淋巴组织增生，1 例查体无异常发现。

45 例鼻咽癌患者 40 例有影像学报告或记录，其表现也是以肿物或占位为主，占 70.6%，9 例表现为软组织增厚（22.5%），2 例未见异常。与鼻咽部淋巴瘤不同的是，仅 3 例（7.5%）出现周围组织浸润，未出现骨破坏。鼻咽癌与鼻咽部淋巴瘤局部病变特点对比见图 3。

图3 鼻咽部淋巴瘤和鼻咽癌的局部病变特点比较



从上述结果中可以看出，鼻咽部淋巴瘤主要表现为粘膜浸润，且易合并损伤部位感染，从而出现鼻塞、流脓涕或血涕等临床表现，这与鼻咽部淋巴瘤具有血管侵犯的特性是一致的。与鼻咽癌相比，鼻咽部淋巴瘤更容易出现局部浸润，并造

成相邻组织器官的损伤或占位，从而出现听力、视力下降及面部肿胀、麻木等临床表现，并造成肿瘤浸润区域的骨破坏。而鼻咽癌主要表现为鼻咽部或鼻腔内新生物，病灶相对局限，很少出现粘膜糜烂。另外，鼻咽癌患者颈部淋巴结转移较淋巴瘤更多见，且转移淋巴结偏大，易形成颈部肿物。

三、 病理特点：

根据组织形态学特点和免疫表型将本组病理分为 B 细胞型淋巴瘤、T 细胞型淋巴瘤和 NK/T 细胞型淋巴瘤。其中 B 细胞型淋巴瘤中明确为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的 3 例，其他类型 8 例；T 细胞型淋巴瘤中明确为间变性大 T 细胞淋巴瘤 1 例，非特异性 T 细胞型淋巴瘤 3 例，余 23 例 T 细胞型未进一步分类；NK/T 细胞型淋巴瘤 12 例。总结所有病理分类及免疫组化结果见表 5。复习 NK/T 细胞淋巴瘤和 T 细胞型淋巴瘤病理切片，发现 NK/T 细胞淋巴瘤细胞大小不一，一般较普通 T 细胞略大，核染色深，片中见较多炎性细胞，部分伴有大量坏死，仅有极少数肿瘤细胞。典型病例在血管周围及血管内可见成簇肿瘤细胞，部分可伴有血管坏死。而其他 T 细胞型淋巴瘤大小均匀一致，与成熟的 T 淋巴细胞相似，无血管侵犯，坏死组织少。从免疫组化结果可看出，NK/T 细胞淋巴瘤粒酶 B 阳性率较高，CD56 在 NK/T 细胞型和 T 细胞型中的阳性率接近。需要指出的是，由于我院采用的是多克隆 CD3 抗体，而不是 CD3ε 抗体，因此阳性结果主要为胞膜阳性，没有得到 NK/T 细胞淋巴瘤胞浆阳性胞膜阴性的结果。

表 5 病理类型分布及特点

病理类型		例数	比例	CD56 阳性率	CD3 阳性率	粒酶 B 阳性率	血管侵犯
T 细胞型	间变大 T 细胞型	1	1.8%	30% (3/10)	72.7% (8/11)	0 (0/1)	0 (0/27)
	非特异性 T 细胞型	3	5.6%				
	未分类 T 细胞型	23	43.4%				
NK/T 细胞型		12	22.6%	36% (4/11)	100% (10/10)	62.5% (5/8)	33.3% (4/12)
B 细胞型	弥漫大 B	3	5.6%	25% (1/4)	0 (0/4)	0 (0/1)	0 (0/11)
	未分类 B 细胞型	8	15.1%				

未明确分类	3	5.6%	未查	未查	未查	0
-------	---	------	----	----	----	---

四. 治疗

4. 1 治疗模式及治疗方案：本组病例治疗模式共分为 6 类：未治疗 8 例（15.1%）、单纯放疗 3 例（5.7%）、单纯化疗 13 例（24.5%）、先放疗后化疗 9 例（17.0%）、先化疗后放疗 7 例（13.2%）、夹心法（化疗+放疗+化疗）13 例（24.5%）。后三种治疗模式统称为综合治疗模式。放疗采用鼻咽局部及双颈部淋巴结区照射，单一部位总照射量在 60-70Gy。化疗多采用 CHOP 方案：环磷酰胺、阿霉素或表阿霉素、长春新碱、强的松 4 种药物。无效病例采用 B-CHOP、ABVD、CE 或 MINE 等方案。化疗的疗程数在 1-10 个周期，平均化疗 5.1 周期。2005 年收治新发病例中有 3 例采用国产拓泊替康（金喜素）+VP16 方案（金喜素 4mg,d1-3,VP16 100mg,d4-6,强的松 60mg, d1-6）：1 例局部侵犯、T 细胞型，采用单纯 CHOP 方案化疗 2 周期 SD，改用新方案后症状改善；1 例Ⅳ期、T 细胞型，CHOP 化疗 1 周期后 SD，改行放疗，但由于上颌破溃严重而中途停止放疗，换用新方案后影像学达 PR，临床症状缓解，目前仍在继续该方案化疗，已行 4 周期；1 例局部侵犯、NK/T 细胞型，CHOP 化疗 4 周期及局部放疗后肿块消失但症状反复，改用金喜素+VP16 治疗，症状改善。用药后患者出现Ⅱ-Ⅳ度骨髓抑制，1 例出现粒缺发热。

4. 2 单一治疗与综合治疗

本组病例中共 45 例患者接受针对肿瘤的治疗，治疗采用单纯放疗、单纯化疗、综合治疗 3 种方式，其针对不同病理类型和不同分期的近期有效率如表 6 和表 7 所示。

表 6 不同病理分类治疗模式近期疗效

病理	治疗模式	例数	CR(例)	PR(例)	NR(例)
B 细胞型	单纯放疗	1	0	1	0
	单纯化疗	5	3	0	2
	总单一治疗	6	3	1	2
	综合治疗	4	2	1	1
NK/T 细胞型	单纯化疗	6(2 例未评估)	0	0	4
	综合治疗	5	2	3	0

T 细胞型	单纯放疗	2	2	0	0
	单纯化疗	2	0	0	2
	总单一治疗	4	2	0	2
	综合治疗	19(1 例未评估)	11	4	3
未分类	综合治疗	1	1	0	0

表中可见对于每种病理类型，综合治疗均显示出较单一治疗的优势，尤其是在 NK/T 细胞淋巴瘤中，4 例可评估单纯化疗患者无一例有效，而 5 例综合治疗患者 2 例 CR，3 例 PR。

表 7 不同分期治疗模式近期疗效

分期	治疗模式	例数	CR(例)	PR(例)	NR(例)
I / II 期	单纯放疗	2	2	0	0
	单纯化疗	2	1	0	1
	总单一治疗	4	3	0	1
	综合治疗	13(1 例未评估)	10	1	1
III/IV 期	单纯化疗	7(2 例未评估)	0	1	4
	综合治疗	7	1	3	3
局部侵犯	单纯放疗	1	0	1	0
	单纯化疗	4	2	0	2
	总单一治疗	5	2	1	2
	综合治疗	9	6	2	1

如表 7 所示，对于不同分期，单一治疗的近期疗效较综合治疗差，尤其是对于晚期患者，单一治疗 5 例可评估病例中 4 例无效。

45 例患者可评估病例 42 例，采用单一治疗 14 例，有效（CR+PR）7 例，有效率 50%，而采用综合治疗 28 例，有效（CR+PR）23 例，有效率 82.1%，较单一治疗明显升高。另外，11 例首选放疗病例中 3 例（27.2%）在放疗中和放疗后发生远处器官受累：1 例化疗后达 CR，另 2 例化疗后病情继续进展，分别于半年和 3 月内死亡。经放疗局部未达完全缓解的 5 例患者继续化疗后仅 1 例达完全缓解，其他病例均无改善。首选化疗患者中 16 例化疗后未达 CR 的患者 7 例进行了局部放

疗，2 例获得 CR。

4. 3 临床诊断淋巴瘤的治疗：在本研究过程中，还发现 3 例临床诊断鼻咽部淋巴瘤病例，反复取病理均为炎性坏死组织。具体情况如下表：

表 8 临床诊断鼻咽部淋巴瘤病例情况

性别	年龄	临床症状	病理	治疗方案	疗效	生存期
男	35	咽痛、发热、听力下降	(6 次) 坏死组织	夹心法 化疗方案：CHOP*1、IE*4、 托泊替康+IE+门冬*6	完全缓解	30 月 +
女	47	鼻外部肿胀	(2 次) 淋巴细胞浸润，淋巴细胞异型性	CTX (400mg/W, 总量 15.4g) +强的松 50mg Qd 起逐渐减量	症状消失	40 月 +
男	35	眼胀，颈部肿物、紫癜	(2 次) 不除外 NK/T 细胞淋巴瘤	化疗：CHOP*5、ESHAP	死亡*	7 月

*患者 2 周期 CHOP 化疗后完全缓解，继续化疗 3 个周期出现复发，改用 ESHAP 方案 1 周期，出现肾小管坏死、死亡。

以上 3 例均无明确病理诊断，但根据病史考虑鼻咽部淋巴瘤可能性大，2 例按照淋巴瘤予以化疗，1 例按照血管炎予以 CTX+激素治疗，均取得较好疗效，除 1 例死于化疗药物副作用外，余 2 例至今仍存活。

五. 复发

5. 1 原位复发：仅 1 例Ⅳ期患者先化疗后放疗后达 CR，停止治疗 6 月出现原位复发，复发后给予支持治疗，当月死亡。

5. 2 远处复发：20 例完全缓解患者中有 7 例出现远处复发，其具体情况如表 9。

表 9 远处复发患者情况表

病例号	分期	病理分型	治疗	完全缓解期	复发部位	复发后治疗	效果评价	生存期	复发后存活时间
13	ⅠB	T 细胞	夹心法	8 月	胸腺、肝	化疗	PD	36	12 月
20	ⅠA	T 细胞	先放疗后	3 年	腹膜后、	化疗+	CR-P	120	7 年

			化疗		胃、肺	手术	D		
46	ⅠA	外周 T	放疗	3 年	肝、骨髓、纵隔	化疗	PD	40	4 月
42	局 部侵犯	B 细胞	化疗	11 月	颅内、睾丸	化疗	CR	25	失访
48	ⅣA	B 细胞	夹心法	11 月	枕骨, 颅内	化疗	PR	34+	15 月+
47	局 部侵犯	NK/T	夹心法	2 月	皮肤	化疗	PR	13+	8 月+
51	ⅠA	NK/T	夹心法	6 月	腰 椎、头 颅、肝脏	化疗 + 放疗	PD	19	12 月

从表中可以看出, 以上患者中分期、病理分类或治疗无特殊性, 转移部位以肝脏多见(3 例), 其他部位见于颅内(2 例), 骨(枕骨、腰椎各 1 例), 骨髓、皮肤、胃、肺部、睾丸等各 1 例。复发后治疗以化疗为主, 治疗后存活时间最长为 7 年, 最短 4 月。说明如复发病例早期发现、早期治疗, 大部分患者仍可争取到 1 年以上的存活时间。

六、生存分析

随访至 2005 年 12 月, 53 例患者生存期 0—120 月, 其中 18 例至今仍存活, 16 例死亡, 19 例失访。8 例患者确诊后未治疗, 出院后失访, 余 11 例患者第一年失访 6 例, 第二年失访 1 例, 第三年失访 2 例, 第四年失访 2 例。1 年、2 年、5 年生存率分别为 70%、66%、51%。

6. 1 存活及死亡分析

存活病例 18 例, 生存期 6—119 月, 其中Ⅲ期、Ⅳ期或局部侵犯病例共 12 例; 病理分类中 B 细胞型 7 例, T 细胞型 7 例, NK/T 4 例; 治疗模式采用单纯化疗 4 例, 综合治疗 14 例, 其中首选化疗的综合治疗 12 例。4 例 NK/T 细胞淋巴瘤患者均为 I 期或 I 期局部侵犯, 均采用首选化疗的综合治疗。

死亡病例 16 例, 12 例因病情进展, 脏器衰竭死亡, 其中以肝衰竭、呼吸衰竭为主要原因, 2 例因大出血死亡(骨髓转移, 血小板下降), 1 例博来霉素治疗后突发昏迷死亡, 1 例死亡原因不明。16 例中Ⅲ期、Ⅳ期和局部侵犯患者共 10 例, 病理为 T 细胞型淋巴瘤 10 例, NK/T 细胞型 4 例, B 细胞型 2 例。治疗采用单纯放疗 1 例, 单纯化疗 5 例, 综合治疗 10 例, 其中放疗后化疗 5 例, 首选化疗的综合治疗 5 例(1 例为非肿瘤相关性死亡, 1 例死因不明)。

4 例 NK/T 细胞淋巴瘤死亡患者中, 1 例为 I 期, 3 例为Ⅲ/Ⅳ期。2 例诊断后

立即开始化疗，患者在第一次化疗中即出现病情迅速进展死亡，1例患者化疗2周后死亡，1例综合治疗后完全缓解，6个月后又出现远处器官受累，再次化疗无效死亡。可以看出，NK/T细胞淋巴瘤病情凶险，进展快，死亡率高。另外，从以上分析中还可以看出，早期的NK/T细胞淋巴瘤如能接受综合治疗则预后相对好。

6.2 分期与生存期

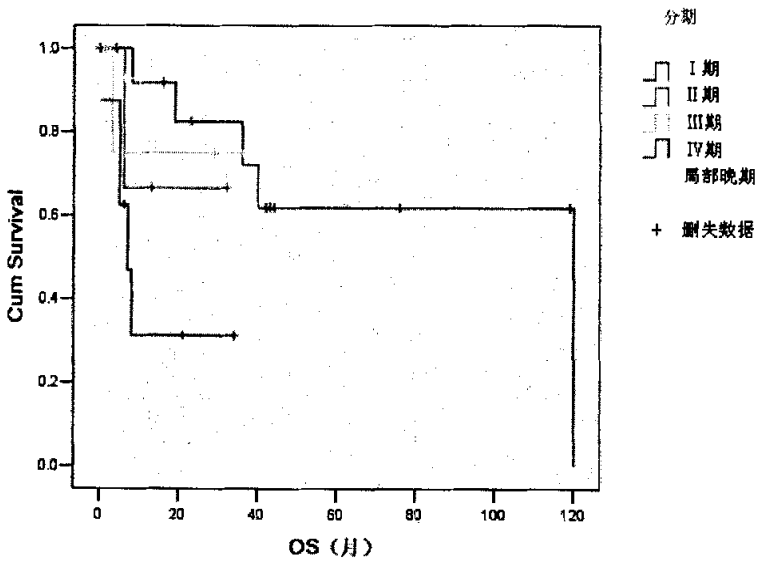
按照 Ann-Arbor-Costwold 分期将接受治疗的45例患者分为I、II、III、IV期，其中局部侵犯单独分为一期。根据不同分期计算生存率（见表10），并作出生存曲线（见图4）。

表10 分期与生存率

分期	例数	生存率%		
		1年	2年	5年
I期	14	88	80	60
II期	3			
III期	6	44	44	
IV期	8			
局部侵犯	14	64	64	

表10显示了不同分期的生存率，I/II期生存率好于III/IV期($P=0.016$)。从生存曲线的分析结果可以看出，在约6个月后不同分期的生存期开始出现较大的差距，尤其是I、II期与IV期之间差异明显，局部侵犯组与III期生存期相接近，介于I期和IV期之间，且与I期和IV期均有明显差距，说明局部侵犯病例具有与I期和IV期均不相同的生存特点。组间统计发现，I期与IV期之间生存期有统计学差异($P=0.007$)，余各期之间无统计学差异，可能是由于病例样本量小造成。

图4 分期与生存期



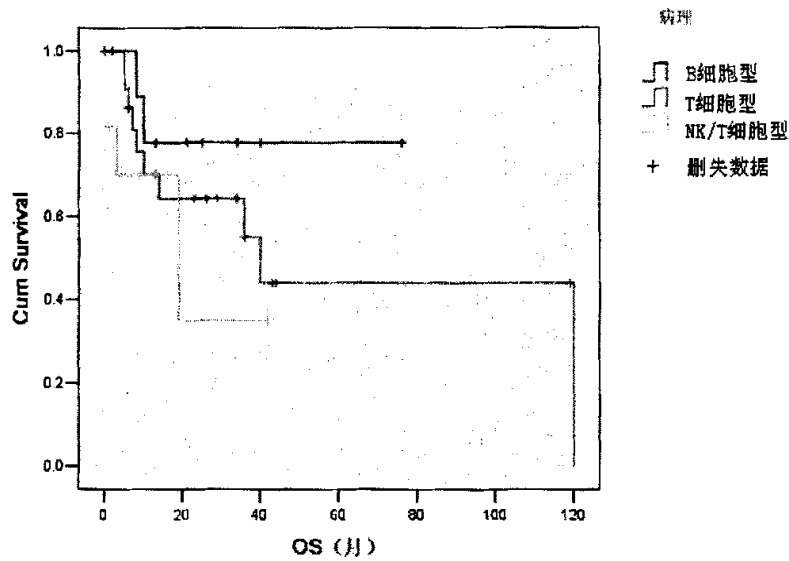
6. 3 病理类型与生存期

45 例接受治疗患者按照 WHO 病理分类标准分类为 NK/T 细胞型 11 例、T 细胞型 23 例和 B 细胞型 10 例，另有 1 例未分类。做出前三种不同病理类型的生存曲线（图 5）。

图 5 中的生存曲线显示了不同病理类型淋巴瘤的生存趋势，可以看出，B 细胞淋巴瘤的生存率较高，而 NK/T 细胞淋巴瘤的生存率在 2 年左右明显下降。组间比较 $P>0.05$ ，无统计学意义，考虑可能与病例数较少有关，还可能与 4 例患者接受首选化疗的综合治疗后生存期延长有关。

在研究中还发现，如将接受治疗的 NK/T 细胞中有鼻腔、鼻咽部粘膜溃疡、糜烂或出现鼻甲、上腭等部位缺损等（即面中线毁损性病变）病例与无此病变的病例分开统计，则生存期无统计学差异（ $P=0.44$ ）。

图5 病理与生存期



6. 4 B 症状对生存期的影响

根据有无 B 症状计算不同情况生存期（见表 11）。

表 11 B 症状与生存率

B 症状	例数	生存率%		
		1 年	2 年	5 年
有	24	52	52	31
无	21	88	82	69

统计分析得知，B 症状对患者的生存期有显著影响（ $P=0.008$ ）。在有 B 症状组中，根据 B 症状不同将其分为仅有发热、仅有消瘦和含有一种以上 B 症状组。分析得出，仅有发热组 13 例，仅有消瘦组 6 例，一种以上 B 症状组 5 例，各组之间生存期无统计学差异（ $P>0.05$ ）。

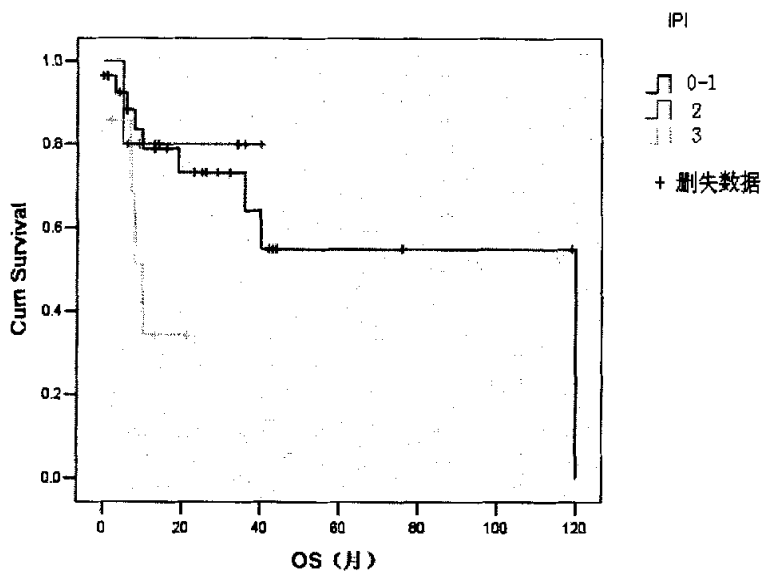
6. 5 IPI 与生存期

根据 IPI 评分不同，将 45 例接受治疗患者分为低危（IPI=0—1）28 例（62.2%）、中—低危（IPI=2）10 例（22.2%）、中—高危（IPI=3）7 例（15.6%）、本组中无

高危 (IPI=4-5) 病例。做出不同危险程度的生存曲线 (见图 6)。

如图所示, 随着危险程度的升高, 其生存率逐渐下降, 生存分析显示低危组与中-高危组之间的差距具有统计学意义 ($P=0.044$)。

图6 IPI与生存期



讨论

原发性鼻咽部恶性淋巴瘤属于结外淋巴瘤的一种,在西方国家中占有淋巴瘤的 1.5%,占结外淋巴瘤的 2.2%;在亚洲国家中发病率明显升高,占全部淋巴瘤的 2.6-6.7%[1],可能与这些地区 EBV 感染率高有关[2]。国内外学者一致认为,发生于淋巴结外组织或器官(不含淋巴组织)的淋巴瘤称为原发于该组织或器官的淋巴瘤。我院原发于鼻咽部的非霍奇金淋巴瘤共 53 例,发病率占同期 NHL 的 4.7%。作为结外器官,鼻咽部有着与其他部位不同的特点:1)鼻咽腔为肿瘤的生长提供一定的空间,但空间相对较小,易出现阻塞症状;2)鼻咽部的多骨性结构限制了肿瘤的过快生长,但也为手术带来困难;3)周围相邻器官较多:鼻咽部与眼、耳、口腔、喉部相邻,肿瘤生长如侵犯上述器官,会出现相应的临床表现;4)是 EB 病毒的易感部位。鼻咽部的特殊结构和生理特点使得鼻咽部淋巴瘤的发生和发展有着独特的肿瘤行为特征,尤其是随着病理学的发展,2001 年鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤作为独立的病理类型提出后,鼻咽部淋巴瘤逐渐成为研究的热点。

文献报道,在我国,鼻咽部淋巴瘤的发病年龄平均为 52 岁,男性为主,发病部位多在鼻腔、鼻窦、鼻咽,以面中线为主,表现为面中线进行性毁损性病变。主要症状有鼻塞、流涕(包括脓涕、血涕)、鼻衄、面部肿胀、头痛、嗅觉障碍等[3],部分可引起鼻中隔穿孔,如侵犯其他器官则引起听力障碍、视力障碍。同时还可有颈部淋巴结肿大,甚至以此为首发症状。体格检查常见病变局部粘膜糜烂或溃疡、肉芽样新生物形成,如合并感染则有臭味。部分患者按照鼻窦炎或鼻炎治疗症状可有部分改善,但停药后复发。远处器官累及可在多个部位出现,Cheung [4]和 Van Gorp J[5]等发现,皮肤是最常见的累及部位。本组病例一般情况与文献报道基本相似。53 例中男女比例 1.4:1,中位发病年龄 47 岁,发病部位以鼻腔和鼻咽部为主,共占 81.1%,临床症状中鼻塞、流涕(脓涕或血涕,可伴臭味)占 69.8%,发热占 28.3%,其他有鼻面部肿胀、视力或听力下降等。发病部位在咽部的以声嘶、咽痛、吞咽困难、咽部异物感等为主要表现。病史中合并有颈淋巴结肿大的有 13 例,3 例作为首发症状出现。远处器官累及最多见于肝脏,其次为骨髓、肾上腺、肺及胸腔,偶见于腹腔、纵隔、胸壁等处,皮肤累及仅在 1 例复发

患者中出现。欧美文献中报道鼻咽部淋巴瘤 B 症状少见。Hart 等报道在 190 例结外头颈部淋巴瘤中仅 17 例出现 B 症状[6]。亚洲地区对于 B 症状的发生率各家报道不一。Tetsuya 等报道日本 15 例鼻咽部淋巴瘤, 10 例患者合并有 B 症状[7]。Tseng-Tong Kuo 等报道台湾 22 例鼻咽部 NK/T 细胞淋巴瘤病例, 仅 4 例有 B 症状[8]。本组病例中 B 症状出现率为 50.9%。与国外和台湾文献报道不同的原因可能是 1) 亚洲地区鼻咽部淋巴瘤 T 细胞和 NK/T 细胞比例高, 病情相对重, 合并 B 症状多见; 2) 我院患者多为外地, 病程偏长, 病情重, 因此合并 B 症状的比例偏高。体格检查主要表现为以面中线为主的粘膜糜烂、溃疡, 占 65.3%, 其中 10.9%合并鼻中隔穿孔, 28.5%表现为局部新生物或隆起。影像学主要表现为局部肿物、占位 (68.4%), 或软组织增厚 (22.2%), 并可见局部相邻组织侵犯 (15.6%) 和骨破坏 (15.6%)。Monica 等[9]和 Tetsuya 等也在研究中发现局部弥漫侵犯是鼻咽部淋巴瘤的特性之一。

总结鼻咽部淋巴瘤患者病例发现, NK/T 细胞型淋巴瘤、T 细胞型淋巴瘤和 B 细胞型淋巴瘤在发病部位和局部症状、颈部淋巴结受累等方面无明显差异, 但在全身症状及局部查体上 NK/T 细胞淋巴瘤出现 B 症状的比例和出现面中线溃疡性病变的比例较 T 细胞型淋巴瘤组和 B 细胞型淋巴瘤组均明显升高 (75%:51.9%:36.4%, 58.3%:44.4%:0)。因此如患者就诊时出现明显的面中线粘膜溃疡、糜烂, 甚至伴有上颌及鼻中隔缺损等, 同时伴有发热、盗汗、消瘦等全身症状则高度怀疑 NK/T 细胞淋巴瘤。

鼻咽部恶性肿瘤发病率最高的是鼻咽癌, 其次为鼻咽部淋巴瘤, 对于两者的鉴别一直是国内外学者研究的重点, 但迄今为止, 除了病理诊断外, 还没有用于早期诊断的指标。总结我院同时期鼻咽癌病例, 发现其在临床表现上与鼻咽部淋巴瘤有很多不同, 可用来作为初步的鉴别诊断。1) 鼻咽癌男性发病率高 (2.2:1); 2) 在发病部位上, 鼻咽癌主要发生在鼻咽部, 占 86.7%, 鼻腔发病仅占 8.9%, 而鼻咽部淋巴瘤发病部位以鼻腔为主, 占 56.6%, 鼻咽部仅占 24.5%; 3) 在临床症状上, 鼻咽癌也表现为鼻塞、流涕 (37.8%), 但主要为血涕或鼻衄, 而鼻咽部淋巴瘤还常合并感染和坏死, 因此多为脓涕或血涕, 有时可见坏死组织。4) 鼻咽癌患者就诊时以颈部肿物为主要临床表现的远较鼻咽部淋巴瘤多见 (42.2%:11.3%), 且

鼻咽癌颈部转移的淋巴结大小在 2-8cm，一般为多个或融合成明显肿块，而鼻咽部淋巴瘤颈部淋巴结偏小，多在 3cm 以下，往往是经过体格检查或 B 超发现。国内资料显示，鼻咽癌颈部淋巴结转移早，确诊时 70-80% 的病人已有颈部淋巴结转移，其中 11.5% 以颈部肿块作为首发症状[10]。姜秀文等[11]报道 246 例鼻咽癌患者，有 183 例出现颈部肿块，小于 4cm 的 78 例，4-7cm 的 75 例，大于 7cm 的 30 例。5) 鼻咽癌体格检查多表现为局部肿物或隆起 (88.3%)，影像学表现多为局限性占位，少见周围软组织侵犯和骨破坏。而鼻咽部淋巴瘤以粘膜损伤多见，严重者可有鼻中隔缺损或上颌破溃缺损，因常合并感染而出现鼻炎、鼻窦炎、口腔炎等，可见较多脓性分泌物并伴有恶臭。影像学表现多见软组织侵犯并出现浸润区域骨破坏。李静等[12]总结 56 例头颈部恶性淋巴瘤病例和 66 例鳞癌颈部淋巴结转移病例，淋巴瘤病例增强 CT 表现为受累淋巴结密度均匀，强化程度近于肌肉。而鳞癌转移淋巴结在增强 CT 下表现为不均匀强化，明显高于肌肉，或淋巴结边缘强化，中央密度低 (明显低于肌肉)，此种征象诊断淋巴结转移的特异度 100%[13]。本研究多数患者未行增强 CT 检查，因此无法分析淋巴结影像学方面的差异。

鼻咽部非霍奇金淋巴瘤的细胞来源分为 B 细胞、T 细胞和 NK 细胞三种，在不同国家和地区病理分类有很大差别。在欧美国家以 B 细胞为主，而在亚洲及非洲部分地区以 T 或 NK/T 细胞为主[14]，我国南方和香港地区更是 NK/T 细胞淋巴瘤高发区。研究认为，在社会经济条件较差的地区，人群被 EB 病毒感染的年龄较早，在社会经济条件较好的地区，EB 病毒的感染常推迟到青年期[15]。而 NK/T 细胞淋巴瘤与 EB 病毒感染有密切关系，可能是造成亚洲和非洲部分国家 NK/T 细胞淋巴瘤高发的原因之一。目前国内外文献一致认为典型的鼻型 NK/T 淋巴瘤病理上具有血管侵犯和凝固性坏死的特点，免疫表型为 CD2+、CD56+、膜 CD3 ϵ -、胞浆 CD3 ϵ +, 没有 TCR 重排，染色体 6q 的缺失在病例中的检出率很高[16]，EB 病毒抗体检测阳性。文献报道，NK/T 细胞淋巴瘤 CD56 阳性率在 50% 左右，因此对于 CD56-结果应结合细胞形态学和其他免疫组化结果共同分析。另外，多项研究表明，大多数 NK/T 细胞淋巴瘤病例表达细胞毒性颗粒蛋白 TIA-1 和粒酶 B，它们的阳性率明显高于其他的标记物，能够达到 90% 以上，而对照组 (外周 T 细胞淋巴瘤、B 细胞淋巴瘤) 均无表达，因此成为诊断鼻 NK/T 细胞淋巴瘤的可靠且敏

感的依据[17]。由于 NK/T 细胞淋巴瘤与 EB 病毒感染有几乎 100% 的相关性[18]，在病理诊断中，用原位杂交方法检测 EB 病毒编码的 RNA(EBER)-1 和 EB 病毒基因潜在膜蛋白(LMP)-1 从而证实 EB 病毒感染的存在也成为病理诊断依据之一。本组病例中，NK/T 细胞淋巴瘤占 22.6%，其他 T 细胞类型占 50.8%。复习 NK/T 细胞淋巴瘤病理切片，见细胞大小不一，33.3% 有明确的血管中心性侵犯并伴大量坏死。粒酶 B 阳性率 62.5%，其他两组病理类型仅 2 例做粒酶 B 免疫组化检查，均阴性。NK/T 细胞型淋巴瘤病例 CD56 阳性率仅 36%，与 T 细胞淋巴瘤无显著差异，可能与购买的 CD56 单抗敏感性差有关，也可能有部分病理表现不典型 NK/T 细胞淋巴瘤未能从 T 细胞淋巴瘤中分出来。复习病理切片及文献，总结外周 T 细胞淋巴瘤与 NK/T 细胞淋巴瘤的鉴别主要在以下几个方面：1) 组织学形态：外周 T 淋巴瘤细胞大小较均匀，细胞偏小，血管侵犯少见；而 NK/T 细胞淋巴瘤大小不一，核染色深，大多有不同程度血管中心性浸润并导致血管管腔狭窄，可伴有大量组织坏死；2) T 细胞 CD3 阳性定位在细胞膜而 NK/T 细胞阳性定位在细胞浆；3) 细胞毒性颗粒蛋白 (TIA-1、穿孔素和颗粒酶 B) 在外周 T 细胞淋巴瘤中无表达，而在 NK/T 细胞淋巴瘤中有高表达。4) NK/T 细胞淋巴瘤和 T 细胞淋巴瘤的一个重要区别就是 NK 细胞不具有 T 细胞受体 (TCR) 基因重排。需要说明的是，由于我院采用的是多克隆 CD3 抗体，而不是 CD3 ϵ 单克隆抗体，因此没有得到胞膜阴性、胞浆阳性的结果。如果能够再做 TCR 基因重排、EB 病毒检测和分子遗传学检测，则能作出更准确可靠的诊断，为临床提供治疗依据。

由于鼻咽及鼻腔部位活检取材少又常伴有坏死，给病理学诊断也带来了困难，因此要求耳鼻喉科医生在取材时要在正常组织与异常组织交界处取，取材要深。

文献报道，鼻腔鼻窦淋巴瘤对放化疗相对不敏感，由于国内外文献中针对结外鼻咽部淋巴瘤的治疗报道较少且结论不尽相同，因此目前国内外均没有标准的治疗模式和治疗方案。在现有的文献中，一般主张综合治疗模式，即放疗和化疗联合进行。化疗方案一般采用以环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松为主的 CHOP 方案或在此基础上加用博来霉素的 BACOP 方案；放疗剂量 33—76Gy，照射野为肿瘤局部，如有淋巴结受累，则照射颈部和锁骨上区域。而对于化疗和放疗的顺序以及化疗的疗程目前均没有一致的意见。医科院肿瘤医院对于 126 例原发于头

颈部结外 I、II 期非霍奇金淋巴瘤患者进行前瞻性研究[19]，按病理分期和临床分期将高度恶性或病变广泛的病例采用化疗+放疗的综合治疗，低中度恶性或病变局限的采用放疗后化疗或单纯放疗。结果：近期有效率 97.5%，远期生存率 1 年 83.3%，2 年 70.6%，5 年 58.3%。进一步分析表明，先化疗再放疗的生存率略高于其他方式治疗；综合治疗的生存率较单一放疗或化疗效果好，且近期复发转移率均降低，有统计学差异。但此组病例未做病理分型研究，可能结果受其中不同病理类型比例影响。中山医科大学对 75 例鼻咽非霍奇金淋巴瘤病例进行回顾性分析（I、II 期患者占 90.8%，未做病理分类），认为单纯放疗患者生存率低，采用单纯放疗的患者全部在短期内死亡，5 年生存率为 0，均在放疗过程中或放疗结束后短期内出现全身淋巴结或腹腔内等远处病变致死；CHOP 方案化疗加或不加局部放疗者，5 年生存率无显著性差异；局部放射剂量 $\leq 50\text{Gy}$ 或 $> 50\text{Gy}$ 者 5 年生存率也无显著性差异[20]。本组研究中，所有病例总的 1 年、2 年、5 年生存率分别为 70%、66%、51%。不论是针对不同病理类型还是针对不同分期的治疗模式分析均说明单一治疗的效果差，而综合治疗在近期有效率方面有着明显的优势。另外，本组病例中首先采取放疗的患者在放疗中出现远处转移的几率较高（27.2%），再选择化疗效果不好。医科院肿瘤医院的研究中 63 例先化疗的患者中有 27 例是通过放疗达 CR 的。我院病例中 15 例化疗后未达到 CR 的患者 7 例进行了局部放疗，2 例获得 CR。因此放疗在综合治疗中具有相当重要的作用。

文献报道托泊替康对于难治及复发性淋巴瘤有效。Kraut[21]等报道托泊替康单药治疗 32 例难治及复发淋巴瘤， $1.25\text{mg}/\text{m}^2$ d1-5，3 周 1 个疗程。有效率为 15.7%，中位缓解期仅 2 个月。90% 患者出现 III-IV 度骨髓抑制。Crump[22]等报道 22 例难治中度恶性淋巴瘤（其中大部分为弥漫大 B 型）接受托泊替康 $1.25\text{mg}/\text{m}^2$ d1-5，VP16 50mg bid po d6-12，每 28 天一个疗程。有效率仅 18.2%，且均出现严重骨髓抑制。本组病例中有 3 例采用国产托泊替康+VP16 方案，1 例 PR，2 例临床症状改善。骨髓抑制在 II-IV 度。从文献及本研究病例治疗经验看，Topotecan 方案疗效不显著，且骨髓抑制明显。由于病例数少，还需要进一步验证该方案的有效性。

需要进一步研究的是 NK/T 细胞淋巴瘤的治疗。多项研究报道，NK/T 细胞淋巴瘤对化疗不够敏感，5 年生存率仅为 40%。对于 I/II 期患者采用以放疗为首程治

疗或短程化疗（1-2 周期）后放疗的近期疗效显著高于单纯化疗，有统计学意义，但对于晚期患者，还是建议采用化疗为主的综合治疗方案[3, 23, 24]。我院病例中 NK/T 细胞淋巴瘤总的 1 年、2 年生存率分别为 67%、33%，较文献报道更低，而且有 3 例在化疗第 1 个周期结束后就因病情进展而死亡，可能与我院收治患者分期晚有关。由于病例数少，无法作出治疗分析。由于 NK/T 细胞淋巴瘤对 CHOP 化疗方案不够敏感，北京肿瘤医院对 18 例（II 期 7 例，III-IV 期 11 例）CHOP 治疗失败的患者采用左旋门冬酰氨酶（L-asp）为主的方案（L-asp 6000IU/m², d1-7, 长春新碱 1.4mg/m², 地塞米松 10mg iv d1-7）1-6 周期[25]，化疗后给予病变局部放疗。结果：10 例（55.6%）CR，5 例（27.8%）PR，5 年生存率 55.6%，均高于文献报道。其主要毒副作用为中性粒细胞减少（67.1%），其他为轻度肝肾功能损害，仅 1 例出现胰腺炎。有学者认为，NK/T 细胞对化疗不够敏感的原因可能与功能性 P 糖蛋白高表达有关，而 L-asp 是通过水解血清天门冬酰氨并夺取肿瘤细胞中的氨基酸，从而快速抑制蛋白合成和延迟抑制 DNA 和 RNA 的合成以达到抗肿瘤的作用，这一过程不受 P 糖蛋白的影响，这可能是 L-asp 治疗有效的原因[26]。

亦有人试验应用大剂量化疗或自体干细胞移植治疗难治或复发鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤，均取得显著疗效，最长生存期达 113 月[27,28]。但例数少，均为个案报道，有待于进一步研究证实。

本研究中还发现 3 例临床症状典型但病理多次无明确诊断的拟诊鼻咽部淋巴瘤患者，1 例 CTX+强的松治疗，2 例按淋巴瘤化疗，3 例中 1 例死于化疗副反应，另 2 例至今存活，生存期在 30 月以上。由于鼻咽部淋巴瘤以粘膜坏死为主要表现，活检取材常较困难，部分患者常因此延误诊断甚至失去了治疗机会。因此对于临床症状典型，而反复鼻咽部活检病理未能证实者，在征得患者及家属同意情况下，可以谨慎试用化疗。

鼻咽部非霍奇金淋巴瘤总体 5 年生存率在 60% 左右。其生存期除了与病理类型和治疗方法有关外，还可能与分期、IPI、B 症状等相关。

不同作者报道的预后影响因素不尽相同，但一致认为临床分期是重要的预后因素之一。本组研究中，III/IV 期患者生存率明显低于 I/II 期患者（ $P=0.03$ ），治疗上应采用更为积极的手段。另外，Li 等[29]证实，Ann Arbor I 期局限于鼻腔和超出

鼻腔的预后明显不同。国内也有文章认为,病变超出鼻腔或鼻咽而侵犯到眼眶、出现骨破坏或局部病变弥漫者生存期明显低于相应分期的其他病人,有统计学意义。因此,由于Ann Arbor分期不能正确地反映结外NHL原发肿瘤的侵犯程度,1997年北欧淋巴瘤组提出原发结外淋巴瘤新的临床分期标准[30],即根据原发病变是否侵犯邻近器官或结构,并结合有无区域淋巴结受侵来分期。其中I期分为局限I期和广泛I期:局限I期指肿瘤原发于结外器官或组织,但未侵及邻近器官或组织;广泛I期指结外原发淋巴瘤超出原发部位,直接侵及邻近器官或组织。由于该分期在其他期别的分期过于复杂,并没有在临床中得到广泛应用。医科院肿瘤医院将IE期分为局限IE期和超腔IE期。局限IE期指肿瘤局限于鼻腔或鼻咽腔,未侵及周围邻近器官;超腔IE期指肿瘤超出鼻腔或鼻咽腔直接侵犯周围器官,但均未合并淋巴结或远处器官累及,两组预后显著差别[31]。本组研究中将局部侵犯组作为独立分期后,发现其生存期和死亡风险均介于I期和IV期之间。在治疗上,局部侵犯病例应按照晚期病变给予积极处理。

国际预后指数(IPI)是预测生存期的一个重要因素,最早用于评价中、高度恶性NHL的预后。将IPI用于原发于鼻咽的NHL中,结果表明:IPI是鼻咽NHL重要的预后影响因素。对IPI>0分,伴有预后不良其他因素的患者,综合治疗较单纯治疗能明显改善生存期,因此对鼻咽部NHL患者的治疗也具有指导意义。但也有报道认为,由于结外NK/T细胞淋巴瘤是目前预后最差的亚型,在这部分病人中,IPI评分属低危组的占90%以上,所以在NK/T细胞淋巴瘤中IPI评分并无重要的参考价值[32]。本组病例中根据IPI评分将病例分为低危组、中一低危组、中一高危组,发现随着危险程度的升高,其生存率逐渐下降,生存分析显示低危组与中一高危组之间的差距具有统计学意义($P=0.044$)。

Kim等报道143例I/II期鼻咽NK/T细胞淋巴瘤患者,单因素分析有无B症状对预后显著影响,5年生存率19%:41%($P=0.05$) [33]。本组病例分析发现,有无B症状对患者的生存期有显著影响,5年生存率31%:69%($P=0.008$)。在有B症状组中,根据B症状不同将其分为仅有发热、仅有消瘦和含有一种以上B症状组,各组之间生存期无统计学差异($P>0.05$)。

此外,Takahashi等报道患者发生嗜血综合征后中位生存期仅1-2月,均于300

天内死亡[34]。Yoshino等研究发现,皮肤淋巴细胞抗原(CLA)可作为鼻咽部NK/T细胞淋巴瘤预后的独立危险因素,不管其发病部位和最初分期如何,CLA阳性组预后更差[35]。Kenny等研究认为,鼻咽部NK/T细胞淋巴瘤患者血浆EB病毒DNA水平在治疗前和治疗中、治疗后有显著不同[36]。对治疗反应好的患者血浆EB病毒DNA水平在治疗中有明显下降,而治疗无效病例则DNA反有上升趋势。更重要的是,基础EB病毒DNA水平>600 copies/ml生存期明显缩短(21%: 78%, $P=0.024$)。随着研究的深入和分子生物学的发展,在今后的研究中可能会出现更多提示预后的指标。

结 论

本文通过对我院53例鼻咽部非霍奇金淋巴瘤的临床分析,得出如下结论:

1. 鼻咽部淋巴瘤主要发病部位在鼻腔,其次为鼻咽部,以鼻腔、鼻咽或口腔粘膜糜烂、坏死及合并感染等特点作为主要临床表现,并具有向周围软组织及邻近器官浸润的特性,常合并有浸润区域的骨破坏。颈部淋巴结转移相对少见,一般为多个,偏小。鼻咽癌发病部位常见于鼻咽部,以局部新生物或颈部肿物作为主要的临床表现,淋巴结偏大,融合,病变多局限。以上可用于两者初步鉴别诊断。
2. NK/T细胞淋巴瘤病理表现上具有细胞大小不一,核深染,常有血管中心性侵犯及坏死等特点,免疫组化可有CD56(+)、CD3胞浆(+)胞膜(-)及细胞毒颗粒蛋白粒酶B的高表达,并以此与其他T细胞淋巴瘤进行鉴别。如能再做TCR重排检测、染色体检查和EB病毒检测则诊断会更准确可靠。
3. NK/T细胞淋巴瘤对治疗反应差,预后不好,部分患者在初次治疗后即出现病情进展而死亡,生存率较其他病理类型低。因此对NK/T细胞淋巴瘤患者应采取更加积极的治疗手段并加强支持治疗。如果患者症状典型但多次病理未能证实,可征得患者及家属同意后谨慎试用化疗。
4. 对于鼻咽部非霍奇金淋巴瘤的治疗模式应以综合治疗为主,单一治疗近期有效率较综合治疗明显降低。
5. 对于病变超出鼻腔或鼻咽而侵犯到眼眶、出现骨破坏或局部病变弥漫的患者,其生存期介于I期和IV期之间,因此不主张将其简单作为I期或IV期加以分类。在治疗上,局部侵犯应按照晚期病变处理。
6. 临床分期、治疗模式、B症状、IPI可能为生存期相关的预后因素。对于临床分期III/IV期或有B症状或IPI为中-高危及以上的患者应尽可能采用综合治疗模式予积极治疗。

参考文献:

1. Vidal RW, Devaney K, Ferlito A, et al. Sinonasal malignant lymphomas: A distinct clinicopathological category. *Ann Otol Rhino Laryngol.* 1999,108:411-419.
2. Li T, Hongyo T, Syaifudin M, et al. Mutations of the p53 gene in nasal NK/T-cell lymphoma[J]. *Lab Invest*, 2000,80:493-499.
3. Li, CC, Tien, HF, Tang, JL, et al. Treatment outcome and pattern of failure in 77 patients with sinonasal natural killer/T-cell or T-cell lymphoma. *Cancer.* 2004; 100:366.
4. Cheung MMC, Chan JKC, Lau WH, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients. *J Clin Oncol.* 1998,16:70-77.
5. Van Gorp J, de Bruin PC, Sie-go DMDS, et al. Nasal T-cell lymphoma;A clinicopathological and immunophenotypic analysis of 13 patients. *Histopathology.* 1995,27:139-148.
6. S. Hart, J.M.Horsman, C.R.Radstone, et al. Localised extranodal lymphoma of the head and neck: the Sheffield Lymphoma Group experience(1971-2000). *Clinical Oncology.* 2004,16:186-192.
7. Tetsuya Ikeda, Takeo Kanaya, Akifumi Mausuda, et al. Clinicaopathologic study of non-Hodgkin lymphoma in sinonasal and hard palate regions in 15 Japanese cases. *ORL.* 2005,67:23-29.
8. Tseng-tong Kuo, Lee-yung shih, Ngan-ming Tsang. Nasal NK/T cell lymphoma in Taiwan: A clinicopathologic study of 22 cases, with analysis of histologic subtypes, Epstein-Barr Virus LMP-1 gene association, and treatment modalities. *International Journal of Surgical Pathology.* 2004,12(4):375-387.
9. Monica Garcia-Cosio, Almudena Santon, M Carmen Mendez, et al. Nasopharyngeal/nasal type T/NK lymphomas:analysisi of 14 cases and review of the literature. *Tumori.* 2003,89:278-284.
10. 李树玲,主编。新编头颈肿瘤学。北京: 科学技术文献出版社。2002,1:522.

11. 姜秀文, 魏莲枝. 鼻咽癌和颈部肿块 183 例临床分析. *J Clin Otorhinolaryngol*. 2005,19(4):160-162.
12. 李静, 石木兰, 王爽. 恶性淋巴瘤和头颈部鳞癌颈部受累淋巴结的 CT 与病理比较. *中华放射学杂志*. 2002,36 (8) :737-740.
13. 罗德红, 石木兰, 徐振刚, 等. 颈部转移淋巴结的 CT、B 超扫描与病理对照研究 (I 转移淋巴结的诊断标准). *中华放射学杂志*. 1997,31:608-613.
14. Cheung MMC, Chan JKC, Lau WH, et al. Early stage nasal NK/T-cell lymphoma: clinical outcome, prognostic factors, and the effect of treatment modality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002,54:182-190.
15. Arber DA, Qeiss LLM, Albuja PF, et al. Nasal lymphoma in Peru. High incidence of T-cell immunophenotype and Epstein-Barr virus infection. *Am J Surg Pathol*, 1993;17:392 ~ 399.
16. Sun, HS, Su, IJ, Lin, YC, et al. A 2.6 Mb interval on chromosome 6q25.2-q25.3 is commonly deleted in human nasal natural killer/T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2003; 122:590.
17. 盛伟琪, 陆洪芬, 李小秋等. 鼻 NK/T 细胞淋巴瘤的免疫表型和细胞毒颗粒蛋白的表达及其意义. *中国癌症杂志*. 2004,14 (2) :135-138.
18. Tao Q, Ho FCS, Loke sl, et al. Epstein-Barr virus is located in the tumor cells of nasal lymphomas of NK, T or B cell type. *Int J cancer*. 1995,60:315-320.
19. 王奇璐, 周立强, 张频等. 原发于头颈部结外 I、II 期非何杰金淋巴瘤 126 例临床分析. *中华肿瘤杂志*. 1994,16 (4) :295-298.
20. 李宇宏, 姜文奇, 黄慧强等. 75 例鼻咽非霍奇金淋巴瘤临床分析. *癌症*. 2003,22(4):401-403.
21. Kraut EH, Balcerzak SP, Young D, et al. A phase II study of topotecan in non-Hodgkin's lymphoma: an Ohio State University phase II research consortium study. *Cancer Invest*. 2002,20(2):174-9.
22. Crump M, Couban S, Meyer R, et al. Phase II study of sequential topotecan and etoposide in patients with intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma: a National

- Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study. *Leuk Lymphoma*. 2002,43(8):1581-7.
23. Li YX, Coucke PA, Li JY, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nasal cavity: prognostic significance of paranasal extension and the role of radiotherapy and chemotherapy. *Cancer*. 1998,83:449-456.
24. Aviles A, Diaz NR, Neri N, et al. Angiocentric nasal T/natural killer cell lymphoma: a single center study of prognostic factors in 108 patients. *Clin Lab Haematol*. 2000,22:215-220.
25. Tetsuya Ikeda, Takeo Kanaya, Akifumi Mausuda, et al. Clinicopathologic study of non-Hodgkin lymphoma in sinonasal and hard palate regions in 15 Japanese cases. *ORL*. 2005,67:23-29.
26. Weiben Yong, Wen Zheng, Yuntao Zhang, et al. L-Asparaginase-Based Regimen in the Treatment of Refractory Midline Nasal/Nasal-Type T/NK-cell Lymphoma. *International Journal of Hematology*. 2003,78:163-167.
27. Nagafuji K, Fujisaki T, Arima F, et al. L-asparagine induced durable remission of relapsed nasal NK/T-cell lymphoma after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2001,74:447-450.
28. Li CC, Tien HF, Tang JL, et al. Treatment outcomes and pattern of failure in 77 patients with sinonasal natural killer/ T-cell or T-cell lymphoma. *Cancer*. 2004,100(2):366.
29. Liang R, Chen F, Lee CK, et al. Autologous bone marrow transplantation for primary nasal T/NK cell lymphoma. *Bone Marrow Transplantation*. 1997, 19(1):91.
30. Kimby E, Brandt L, Nygren P, et al. A systematic overview of chemotherapy effects in aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Acta Oncologica*, 2001,40:198-212.
31. 李晔雄,顾大中,黄一容,等. I、II 期鼻腔非何杰金淋巴瘤的预后和治疗[J]. *中华放射肿瘤学杂志*. 1994,3:97-100.
32. 袁智勇, 李晔雄, 赵路军等. 鼻咽非霍奇金淋巴瘤的临床与预后分析. *中华肿瘤杂志*. 2004,26 (7) :425-429.

33. Kim GE, Lee SW, Chang SK, et al. Combined chemotherapy and radiation versus radiation alone in the management of localized angiocentric lymphoma of the head and neck. *Radiotherapy and oncology*. 2001,61:261.
34. Takahashi N, Miura I, Chubachi A. A clinicopathological study of 20 patients with T/natural killer(NK)- cell-lymphoma associated hemophagocytic syndrome with special reference to nasal and nasal type NK/T-cell lymphoma. *Int J Hematology*. 2001,74:303.
35. Yoshino T, Nakamura S, Suzumiya J, Expression of cutaneous lymphocyte antigen is associated with a poor outcome of nasal-type natural killer-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2002 Aug;118(2):482-7.
36. Kenny I. K. Lei, Lisa Y. S. Chan, Wing-Yee Chan. Diagnostic and Prognostic Implications of Circulating Cell-free Epstein-Barr Virus DNA in Natural Killer/T-Cell Lymphoma . *Clinical Cancer Research*. 2002,8:29-34.

综述

原发性鼻咽部非霍奇金淋巴瘤

【摘要】 原发性鼻咽部恶性淋巴瘤属于结外淋巴瘤的一种，病理上以非霍奇金淋巴瘤为主，根据肿瘤细胞的来源不同分为 B 细胞、T 细胞和 NK/T 细胞三种。其发病可能与局部 EB 病毒感染有关。临床上多见鼻腔部位发病，一般表现为鼻塞、流涕，部分病人可有邻近器官受累症状。局部多见血管侵犯，故曾有血管中心性肉芽肿之称。治疗上以放化疗综合治疗作为首选。由于病例少，目前无标准治疗方案。鼻咽部淋巴瘤预后与病理类型、临床分期、IPI 评分、治疗模式相关。

【关键词】 鼻咽部 淋巴瘤 治疗模式 预后

【正文】 原发性鼻咽部恶性淋巴瘤属于结外淋巴瘤的一种，在结外淋巴瘤和鼻咽部恶性肿瘤中发病率均居第二位，分别位于胃肠道淋巴瘤和鼻咽癌之后[1]。鼻咽部淋巴瘤以非霍奇金淋巴瘤为主，根据肿瘤细胞的来源不同分为 B 细胞、T 细胞和 NK/T 细胞三种[2]。在亚洲国家中，多为 T、NK 细胞来源。NK/T 细胞型淋巴瘤是 2001 年 WHO 新的淋巴瘤分类中明确划分出的一个新型别，之前由于对其实质认识不清，曾被称为中线（或面中部）致死性肉芽肿、中线恶性组织细胞增生症、中线外周 T 细胞淋巴瘤等，REAL 分类中将其分为血管中心性肉芽肿。由于病例数量较少，对鼻咽部淋巴瘤的研究还没有大宗的病例分析和报道，目前多限于病因学和病理学特征的研究。

一. 细胞起源

一般认为，鼻咽部非霍奇金淋巴瘤有 B 细胞、T 细胞和 NK 细胞三种来源。NK 细胞是一种不需要致敏的、可以介导细胞毒作用的一类淋巴细胞，该种细胞可以表达 NK 相关抗原 CD56 及 CD2、CD3、CD4 和 CD7，并表达穿孔素[3]，后者释放后当 Ca^{2+} 存在时，在靶细胞膜上聚合形成活性孔道，在靶细胞膜内外形成明显的渗透压反差，导致靶细胞胀裂而死。从而导致鼻咽 NK/T 细胞淋巴瘤出现大量坏死，且 T 细胞表面受体（TCR）没有重排现象发生[4]。NK 细胞其他标记 CD57、CD11 一般不表达。在以往的研究中，人们发现 NK 细胞和 T 淋巴细胞在功能和免

疫表型上有较密切的关系,提示二者在细胞来源上接近。在试验验证的基础上,1992年 Lanier 等和 Rodewald 等首次提出了具有向 NK 细胞和 T 细胞双向分化潜能的前体细胞(T/NK cell biopotential progenitor, P-T/NK)的概念[5]。之后,一些学者先后证实了鼠胚胎胸腺和人胸腺中 P-T/NK 细胞的存在[6]。目前并没有发现有关 P-T/NK 细胞的特异性标记,但仍有试验证实在胸腺微环境中 P-T/NK 细胞主要向 T 细胞方向分化,而在胸腺外或与骨髓基质细胞共同培养时, P-T/NK 细胞主要向 NK 细胞方向分化。姜余梅等[7]对 88 例鼻 NK/T 细胞淋巴瘤细胞分化状态的研究中发现:1) 88 例均不表达 CD34 和 CD38 抗原;2) 均表达 T 细胞分化抗原(CD3 ϵ 或 CD5), 但均不表达胸腺淋巴细胞抗原 CD1 α ;3) 8.4%病例表达 CD56, 所有病例均未表达成熟 NK 细胞标记 CD57。由此认为 NK/T 细胞淋巴瘤可能来源于具有双向分化潜能的 P-T/NK 细胞,其瘤细胞的分化已超越前体细胞阶段,但尚未达到成熟 T 淋巴细胞或 NK 细胞的阶段。正常情况下, NK 细胞与细胞毒性 T 细胞在粘膜和皮肤构成一道免疫防线,因此 NK/T 细胞淋巴瘤主要发生在鼻腔、肠道粘膜和皮肤组织。

二. 病因学

目前认为鼻咽部淋巴瘤的发生与 EB 病毒感染、抑癌基因改变包括 DNA 的甲基化和基因突变等密切相关。

2.1 EB 病毒与鼻咽部淋巴瘤: 40 年前人们在 Burkitt 淋巴瘤的培养细胞中发现了 EB 病毒,之后又发现这种病毒并不仅仅存在于 Burkitt 淋巴瘤中,而是在全世界>90%的人中长期存活,无症状感染着 B 淋巴细胞池。少部分人因此而患肿瘤性疾病,尤其是淋巴瘤和癌[8]。EB 病毒是一种人的 DNA γ 疱疹病毒,EB 病毒感染细胞后主要以潜伏状态存在于宿主细胞中,不产生病毒体,只表达一定数量的基因。其中 EB 病毒编码的 RNA (EBER) 有两种具有不同生物学特性的亚型: EBER-1 和 EBER-2。目前运用原位杂交检测 EB 病毒的 EBER1/2 RNA, 已广泛用于 EB 病毒感染的检测。近年来,不同的研究结果显示, NK/T 型淋巴瘤与 EB 病毒感染几乎有 100%的相关性[9], 但与 B 细胞淋巴瘤的相关性并不明确。高子芬等研究发现[10],原发性鼻咽

B 细胞性恶性淋巴瘤 8 例中有 3 例 EBER 阳性, 而继发性者 EBER 均阴性。说明原发性鼻咽 B 细胞淋巴瘤与 EB 病毒有关, 但不如鼻咽 NK/T 细胞淋巴瘤与 EB 病毒相关性强。而且, 继发性鼻咽 B 细胞性恶性淋巴瘤与 EB 病毒无相关性。一般认为, EB 病毒致癌机制可能与 EB 病毒的核抗原家族 (EBNA) 中的 EBNA-1 和潜在膜蛋白-1 (LMP-1) 有关[11]。研究认为, EBNA-1 分子中含有大量的甘氨酸和丙氨酸重复序列, 能有效的阻止 HLA-I 类分子对其加工、处理和呈递, 有利于 EBV 感染的淋巴细胞逃逸细胞毒性 T 细胞的识别与杀伤作用。EBNA-1 是唯一在 EB 病毒相关的恶性肿瘤中持续表达的病毒蛋白, 是病毒复制所必需的[12]。LMP-1 具有细胞转换潜能, 可诱导一些人类上皮细胞系致癌, 抑制多种组织细胞的生长、分化, 阻止程序性细胞死亡, 从而促进 EB 病毒感染细胞的永生化[13]。目前已经在鼻咽型 NK/T 细胞淋巴瘤中发现了在胞浆中 LMP-1 羧基末端区域的 30 个碱基对缺失[14]。然而对于 LMP-1 在 NK/T 细胞淋巴瘤中的表达率各报道不一[15]。

2. 2 DNA 甲基化与鼻咽部淋巴瘤: 近年来, 对肿瘤发生中抑癌基因 DNA 的甲基化研究越来越受到关注。研究认为, 在肿瘤的形成中, 抑癌基因启动子高度甲基化造成抑癌基因失活[16]。甲基化经常出现在 CpG 岛, 该岛位于人类基因启动子部位, 在正常细胞中保持非甲基化状态, 在肿瘤组织中呈现高度甲基化[17]。Blu 基因是目前研究中作用较明确的。该基因位于染色体 3p21.3, 这是鼻咽部肿瘤抑癌基因的一个重要位置[18]。张晓华等报道 20 例明确诊断的鼻咽部淋巴瘤病例, Blu 基因的高甲基化出现率为 30%[19]。
2. 3 P53 基因突变与鼻咽部淋巴瘤: P53 是一种抑癌基因, P53 蛋白是一个细胞周期相关蛋白, 直接参与细胞增殖的调节, 对细胞增殖具有负性调节作用。目前已经证实 P53 基因缺失或突变可导致上述负性调节作用丧失, 在多种肿瘤的发生中起了重要作用。研究显示[20]: 1) 鼻咽 NK/T 细胞淋巴瘤病人中存在 P53 基因突变和 P53 蛋白异常表达; 2) P53 蛋白表达的改变与 T/NK 细胞淋巴瘤有关, 特别是在淋巴瘤的进展期, P53+表达与 EB 病毒编码 RNA (EBER)+表达呈正相关, 提示它可能在 EBER+的 T 细胞淋巴瘤的进展方面起重要作用。但另有文献报道[21], EB 病毒感染与 P53 基因突变无明

显相关性。

三. 临床特征

鼻咽部结构特殊，具有以下特点：1) 鼻咽腔：为肿瘤的生长提供一定的空间，但空间相对较小，易出现相应的阻塞症状。2) 多骨性结构：鼻咽部较多的骨性结构限制了肿瘤的过快生长，但也为手术带来困难。3) 周围相邻器官较多：鼻咽部与眼、耳、口腔、喉部相邻，肿瘤生长如侵犯上述器官，会出现相应的临床表现。在我国，鼻咽部淋巴瘤的发病年龄平均为 52 岁，男性为主，发病部位多在鼻腔、鼻窦、鼻咽，以面中线为主，为一侵袭性的临床过程[22]，以鼻腔及面中线部位进行性毁损性病变为特征，具有以血管为中心瘤细胞浸润破坏血管继而引起坏死等特点。主要症状有鼻塞、流涕（包括脓涕、血涕）、鼻衄、面部肿胀、头痛、嗅觉障碍等[23]，部分可引起鼻中隔穿孔，如侵犯其他器官则引起听力障碍、视力障碍。还可伴有颈部淋巴结肿大，甚至以此为首发症状。Monica 等报道 14 例 NK/T 细胞淋巴瘤，认为最常见的发病部位是面中线，主要是鼻部（10/14），局部弥漫侵犯也是该型淋巴瘤特性之一[24]。欧美国家文献报道鼻咽部淋巴瘤中很少出现发热、盗汗、消瘦等 B 症状。亚洲地区文献对 B 症状出现率报道不一。Hart 等报道英国 190 例结外头颈部淋巴瘤中仅 17 例出现 B 症状[25]。Tetsuya 等报道日本 15 例鼻咽部淋巴瘤，4 例首发部位在鼻腔，3 例发生在鼻中隔，局部弥漫侵犯到上颌窦和/或上腭 8 例，10 例患者合并有 B 症状[26]。Tseng-Tong Kuo 等报道台湾 22 例鼻咽部 NK/T 细胞淋巴瘤病例，20 例以鼻塞起病，4 例有 B 症状[27]。鼻咽部淋巴瘤体格检查常见病变局部粘膜糜烂或溃疡、肉芽样新生物形成，如合并感染则有臭味。部分患者按照鼻窦炎或鼻炎治疗症状可有部分改善，但停药后复发。鼻咽部以外累及可在多个部位出现，Cheung 等[28]和 Van Gorp J 等[29]认为皮肤是最常见的受累部位。有研究显示，NK/T 细胞淋巴瘤有嗜血细胞综合征形成的趋势[30]。淋巴瘤相关嗜血细胞综合征主要见于鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤病例。Takahashi 等[31]报告 20 例 NK/T 细胞淋巴瘤相关嗜血细胞综合征。其中 14 例(70%)为鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤。

四. 病理学特征

鼻咽部淋巴瘤细胞有 B 细胞、T 细胞和 NK 细胞三种来源, 其中 B 细胞淋巴瘤在形态上和病理特点上与结性淋巴瘤并无不同之处, 因此目前相关报道较多的是对 NK/T 细胞淋巴瘤的研究。

4. 1 NK/T 细胞淋巴瘤: 这一概念在 2001 年 WHO 新的淋巴瘤分类中确定, 实际上根据细胞发生的不同, NK/T 细胞淋巴瘤可以分成两类[32]: 1) 真性 NK 细胞的 NK/T 细胞淋巴瘤: 即鼻、鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤; 2) 来源于 NK 抗原阳性的细胞毒性 T 细胞的 NK/T 细胞淋巴瘤, 包括肠病型 T 细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤及肝、脾 $\gamma\delta$ T 细胞淋巴瘤等。主要不同在于鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的免疫组化中局部 EBV 抗体检测阳性, sCD3 (-), TCR $\alpha\beta$ 或 $\gamma\delta$ 阴性, TCR 基因重排 (-); 而其他 NK/T 细胞淋巴瘤 sCD3 (+), TCR $\alpha\beta$ 或 $\gamma\delta$ 呈阳性, TCR 重排 (+), 病毒检测阴性。

4. 1. 1 组织形态学: 标本中可见到大、中、小多形性异型瘤细胞[33], 核型不规则, 有皱折, 染色质细或点彩状, 核仁不明显, 分裂象多少不定。组织学可分两类: 一类为瘤细胞散布于炎细胞之间, 炎细胞有组织细胞、中性及嗜酸性粒细胞、成熟淋巴细胞、浆细胞等; 另一类以弥漫性瘤细胞增生浸润为主。约 25-65% 病例可见到不同程度的凝固性坏死, 肿瘤细胞的血管中心性浸润并导致血管管腔狭窄[34], 继而栓塞致区域性梗死。由于鼻咽及鼻腔部位活检取材少又常伴有坏死, 因此从组织形态学上诊断比较困难, 需要辅以免疫组化。

4. 1. 2 免疫表型: 一般认为, 典型的鼻型 NK/T 淋巴瘤免疫表型为 CD2+、CD56+、膜 CD3-、胞浆 CD3+。通常 CD4-/CD8-, 但也可以是 CD4+/CD8+, 和/或 CD7+。文献报道[35], 在 NK/T 细胞淋巴瘤中, 并非所有病例都显示 CD56 阳性, 其阳性率在 50% 左右, 对阴性的病例需结合临床表现和组织学特点。大多数病例表达细胞毒性颗粒蛋白如粒酶 B 和 TIA-1, 它们的阳性率明显高于其他的标记物, 能够达到 90% 以上, 而对照组均无表达, 表明细胞毒性颗粒蛋白是诊断鼻 NK/T 细胞淋巴瘤的可靠且敏感的依据。

4. 1. 3 分子遗传学检测: 鼻 NK/T 淋巴瘤没有 TCR 重排, 因此基本还是属于 NK

细胞的表型。染色体 6q 的缺失在病例中的检出率很高[36]。在这一部位的肿瘤抑制基因的研究还在进行中。

4. 1. 4 病因学检测：在鼻 NK/T 细胞淋巴瘤的病变组织中通过原位杂交方式检测 EBER 和 LMP-1 能够检测到 EBV 病毒的存在，EBER 的表达阳性率接近 100%[37]。

4. 2 其他细胞来源淋巴瘤

4. 2. 1 鼻咽部 B 细胞淋巴瘤相对 NK/T 和 T 细胞来源少见，文献报道较少。据高子芬等报道[38]对北京和香港地区鼻咽部 B 细胞淋巴瘤共 35 例病例的比较，鼻咽部 B 细胞淋巴瘤以男性多见，发病部位北京地区以鼻腔多见，香港地区以鼻咽多见。病理类型上两地均以高度恶性为多见，亚型分布上以中心母细胞性为主，其次为免疫母细胞性和淋巴浆细胞性。鼻咽部 B 细胞淋巴瘤中 EB 病毒的检出率远不如鼻咽部 T 或 NK/T 细胞淋巴瘤高(30%~90%)，但与其他结外部位 B 细胞淋巴瘤相比 EB 病毒的检出率明显增高。

4. 2. 2 外周 T 细胞淋巴瘤：外周 T 细胞淋巴瘤与 NK/T 细胞淋巴瘤的鉴别主要在以下几个方面：1) 组织学形态：外周 T 淋巴瘤细胞大小较均匀，细胞偏小，血管侵犯少见；2) 免疫组化：由于 T 淋巴细胞具备完整的 CD3 结构，其阳性定位在细胞膜，而 NK/T 细胞 CD3 阳性定位在细胞浆；3) 细胞毒性颗粒蛋白（TIA-1、穿孔素和颗粒酶 A）在外周 T 细胞淋巴瘤中无表达。

五. 鼻咽部淋巴瘤的诊断

鼻咽部 NHL 的临床表现多无特异性，早期诊断困难，要求临床医生对该病有充分的认识和重视。文献认为，发生于结外组织或器官（不含淋巴组织）的淋巴瘤称为原发于该组织或器官的淋巴瘤。病理组织学及免疫表型是主要诊断依据，并结合发病部位等临床表现特征，可做出诊断。弥漫性异型淋巴细胞浸润，伴有血管中心浸润性生长和显著的坏死病变是重要的组织学特征。结合免疫表型表达 CD56+、CD3 ϵ +、CD45RO+、TIA-1+或粒酶 B+，B 细胞抗原(如 CD20)和髓细胞抗原阴性，常可做出诊断[39,40]。EB 病毒检测如原位杂交技术检测 EBER+也可作为重要的辅助诊断依据。需要注意的是，NHL 病理诊断的干扰因素较多，首先，由于原发于

鼻腔、鼻窦及鼻咽部等中线部位的淋巴瘤多为 NK/T 细胞型，病理上表现为血管受累，出现大片坏死，取材表浅时多为炎性坏死组织，或由于标本过少、标本挤压破碎导致病理诊断困难，有时需经过多次取材活检，对粘膜的取材应于正常组织与异常组织交界处，淋巴结组织应连包膜送检，对局限性无粘连的肿块可全部切除送检。另外，即使取得阳性标本，在光镜下观察，除肿瘤细胞外，还有相当数量的反应性细胞与肿瘤细胞不易区分，需要由经验丰富的病理医生阅片同时结合免疫组化给予诊断。

六. 鼻咽部淋巴瘤的鉴别诊断

NPL 早期易与其他疾病相混淆，临床上应注意与以下疾病鉴别：

- 1) 鼻息肉、鼻窦炎、鼻前庭炎：鼻腔恶性淋巴瘤早期临床症状、体征与鼻息肉、鼻窦炎无明显区别，临床均表现为鼻塞、流涕及涕中带血，同时鼻腔检查有息肉状或坏死状新生物，且抗炎治疗后部分患者症状改善，因此应仔细进行体格检查，如怀疑为恶性疾病应早期行病理检查。
- 2) 鼻咽癌：鼻咽部淋巴瘤与鼻咽癌均为鼻咽部常见肿瘤，在早期临床症状上无明显差别。鼻咽癌颈部淋巴结转移早，确诊时 70-80% 的病人已有颈部淋巴结转移，其中 11.5% 以颈部肿块作为首发症状[40]。国内报道 246 例鼻咽癌患者，有 183 例出现颈部肿块，小于 4cm 的 78 例，4-7cm 的 75 例，大于 7cm 的 30 例。李静等[41]总结 56 例头颈部恶性淋巴瘤病例和 66 例鳞癌颈部淋巴结转移病例，发现淋巴瘤颈部淋巴结病变多为双侧、多发、密度均匀，大小在 1-10cm 不等，平均 3.3cm，可侵犯颈部任何区域淋巴结。在增强 CT 下，淋巴结密度均匀，强化程度近于肌肉。而鳞癌转移淋巴结均有颈静脉链淋巴结受累，也为多发，病变淋巴结直径在 0.3-6cm，平均 2.6cm。在增强 CT 下表现为不均匀强化，明显高于肌肉，或淋巴结边缘强化，中央密度低（明显低于肌肉），此种征象诊断淋巴结转移的特异性 100%[42]。
- 3) 鼻咽血管纤维瘤：多发生于青少年，临床表现为鼻塞、鼻出血、鼻咽部肿块。因此对青少年患者诊断时要慎重，不能贸然手术，为防止活检出血，应在鼻内窥镜下经鼻腔进行[43]。

- 4) 咽喉部肿瘤：如病变发生于咽喉部则主要症状为声嘶、咽部不适或异物感，间接喉镜或纤维喉镜检查肿物可为息肉状、菜花状或坏死溃疡状，与常见的喉部良、恶性肿瘤不易鉴别。

七. 鼻咽部淋巴瘤的治疗

文献报道，鼻腔鼻窦淋巴瘤对放化疗相对不敏感[44]，由于国内外文献中针对结外鼻咽部淋巴瘤的治疗报道较少且结论不尽相同，因此目前 NCCN 指南中并没有标准的治疗模式。在现有的文献中，一般主张综合治疗模式，即放疗和化疗联合进行。化疗方案一般采用以环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松为主的 CHOP 方案或在此基础上加用博来霉素的 BACOP 方案；放疗剂量 33—76Gy，照射野为肿瘤局部，如有淋巴结受累，则照射颈部和锁骨上区域[45, 46]。国内有学者认为：I、II 期患者以放疗为主，辅以化疗，IV 期患者以化疗为主，辅以放疗；I 期的局部病变可采用手术切除后辅助放疗，越是恶性程度高的病变越应该采用综合治疗。而对于化疗和放疗的顺序以及化疗的疗程目前均没有一致的意见。医科院肿瘤医院对于 126 例原发于头颈部结外 I、II 期非霍奇金淋巴瘤患者进行前瞻性研究，按病理分期和临床分期将高度恶性或病变广泛的病例采用化疗+放疗的综合治疗，低中度恶性或病变局限的采用放疗后化疗或单纯放疗。结果：近期有效率 97.5%，远期生存率 1 年 83.3%，2 年 70.6%，5 年 58.3%。进一步分析表明，近期疗效中 CR 病例的生存率明显高于 PR 及无效病例；先化疗再放疗的生存率略高于其他方式治疗；综合治疗的生存率较单一放疗或化疗效果好，且近期复发转移率均降低，有统计学差异。另外研究中发现，不能忽视放疗的局部控制作用，63 例先化疗的患者中有 27 例是通过放疗达 CR 的[47]。中山医科大学对 75 例鼻咽非霍奇金淋巴瘤病例进行回顾性分析，其中 I、II 期患者占 90.8%，采用放疗和化疗联合治疗的有 47 例，单纯放疗 9 例，单纯化疗 19 例，结果表明：75 例患者中有 85.3% 获得完全缓解，总的 2 年、5 年、10 年生存率分别为 79.1%、69.8%、64.3%。单纯放疗患者生存率低，5 年生存率 0；CHOP 方案化疗加或不加局部放疗者，5 年生存率无显著性差异；局部放射剂量 $\leq 50\text{Gy}$ 或 $> 50\text{Gy}$ 者 5 年生存率也无显著性差异[48]。

有文献报道托泊替康对于难治及复发性淋巴瘤有效。Kraut[49]等报道托泊替康

单药治疗 32 例难治及复发淋巴瘤, $1.25\text{mg}/\text{m}^2$ d1-5, 3 周 1 个疗程。有效率为 15.7%, 中位缓解期仅 2 个月。90% 患者出现 III-IV 度骨髓抑制。Crump[50] 等报道 22 例难治中度恶性淋巴瘤(其中大部分为弥漫大 B 型)接受托泊替康 $1.25\text{mg}/\text{m}^2$ d1-5, VP16 50mg bid po d6-12, 每 28 天一个疗程。有效率仅 18.2%, 且均出现严重骨髓抑制。由于病例数少, 还需要进一步验证该方案的有效性。

NK/T 细胞淋巴瘤的 5 年生存率为 40% 左右。国外 Chueng[51] 等报道 50 例 NK/T 淋巴瘤 5 年实际生存率为 31.1%, 他们还报道了 79 例 I 期和 II 期化疗(61 例)或单纯放疗(18 例)病例 5 年生存率 37.9%。由于 NK/T 细胞淋巴瘤对放化疗均不敏感, 北京肿瘤医院对 18 例(II 期 7 例, III-IV 期 11 例)鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤 CHOP 治疗失败的患者采用左旋门冬酰氨酶(L-asp)为主的方案(L-asp $6000\text{IU}/\text{m}^2$, d1-7, 长春新碱 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$, 地塞米松 10mg iv d1-7) 1-6 周期[52]。化疗后给予病变局部放疗。结果: 10 例(55.6%) CR, 5 例(27.8%) PR, 5 年生存率 55.6%, 均高于文献报道。其主要毒副作用为中性粒细胞减少(67.1%), 其他为轻度肝肾功能损害, 仅 1 例出现胰腺炎。有学者认为, NK/T 细胞对化疗不敏感的原因可能与功能性 P 糖蛋白高表达有关, 而 L-asp 是通过水解血清天门冬酰氨并夺取肿瘤细胞中的氨基酸, 从而快速抑制蛋白合成和延迟抑制 DNA 和 RNA 的合成以达到抗肿瘤的作用, 这一过程不受 P 糖蛋白的影响, 这可能是 L-asp 治疗有效的原因[53]。

八. 鼻咽部淋巴瘤的预后

鼻咽部非霍奇金淋巴瘤总体 5 年生存率在 60% 左右。其生存期除与治疗模式相关外, 还主要与分期、部位、病理类型、IPI 等相关。

8.1 分期: 研究认为, 肿瘤分期是鼻咽部淋巴瘤预后的一项独立因素, III/IV 期患者生存率明显低于 I/II 期患者(25%:42%), 治疗上应采用更为积极的手段。另外, Li 等[54]证实, Ann Arbor I 期局限于鼻腔和超出鼻腔的预后明显不同。国内也有文章认为, 病变超出鼻腔或鼻咽而侵犯到眼眶、出现骨破坏或局部病变弥漫的生存期明显低于相应分期的其他病人, 有统计学意义。中国医学科学院肿瘤医院将 Ann Arbor IE 期鼻腔 NHL 划分为局限 IE 期和超腔 IE 期: 局限 IE 期指肿瘤局限于

鼻腔, 未侵及周围邻近器官; 超腔IE期指肿瘤超出鼻腔直接侵犯周围器官, 但均未合并淋巴结或远处转移, 两组预后显著差别。由于Ann Arbor分期不能正确地反映结外NHL原发肿瘤的侵犯程度, 1997年北欧淋巴瘤组提出原发结外淋巴瘤新的临床分期标准[55]。这一分期原则根据原发病变是否侵犯邻近器官或结构, 并结合有无区域淋巴结受侵。Pe I期指肿瘤原发于结外器官或组织, 但未侵及邻近器官或组织; Pe IE期指结外原发淋巴瘤超出原发部位, 直接侵及邻近器官或组织。由于其它期别的分期过于复杂, 该分期标准未能在临床研究中广泛应用。

8. 2 病变部位: 由于鼻咽在解剖位置上与鼻腔接近, 所以文献上常将其统称为鼻咽部淋巴瘤, 但实际上, 许多研究都发现这两个部位的肿瘤在临床表现、病理特点、治疗及预后上均有不同。鼻咽淋巴瘤类型多为中度恶性, 临床分期以 I / II 期居多, 免疫组化显示主要来源于B细胞, 治疗后患者预后较好, 而鼻腔淋巴瘤预后差, 多来源于NK/T细胞。

8. 3 病理类型: B细胞淋巴瘤的预后比NK/T细胞淋巴瘤要好, 5年无病生存率76%, 总体生存率82%。Tetsuya Ikeda等报道10例NK/T细胞淋巴瘤中, 4例无面中线毁损性病变表现, 其生存率1例在3年以上, 3例在5年以上[25]。黄岩等[56]报道111例T细胞非霍奇金淋巴瘤, 所有病理亚型中NK/T细胞淋巴瘤预后最差, 3年生存率只有25%, 非特指型外周T细胞淋巴瘤次之, 40%, 而间变大细胞性淋巴瘤3年总生存率接近85%。

8. 4 IPI: 国际预后指数是预测生存期的一个重要因素, 最早用于评价中、高度恶性NHL的预后, 有人将其用于原发于结外的NHL的中国患者, 证实了IPI重要的预后评价价值。将IPI用于原发于鼻咽的NHL中, 结果表明: IPI是鼻咽NHL重要的预后影响因素。同时, 对IPI>0分, 伴有预后不良其他因素的患者, 综合治疗较单纯治疗能明显改善生存期, 因此对鼻咽部NHL患者的治疗也具有指导意义[57]。但也有报道认为, 由于结外NK/T细胞淋巴瘤是目前预后最差的亚型, 在这部分病人中, IPI评分属低危组的占90%以上, 所以在NK/T细胞淋巴瘤中IPI评分并无重要的参考价值[56]。

8. 5 其他: Takahashi等报道患者发生嗜血综合征后中位生存期仅1-2月, 均于300天内死亡[58]。Yoshino等研究发现, 皮肤淋巴细胞抗原(CLA)可作为鼻咽部NK/T

细胞淋巴瘤预后的独立危险因素，不管其发病部位和最初分期如何，CLA阳性组预后更差[59]。Kenny等研究认为，鼻咽部NK/T细胞淋巴瘤患者血浆EB病毒DNA水平在治疗前和治疗中、治疗后有显著不同。对治疗反应好的患者血浆EB病毒DNA水平在治疗中有明显下降，而治疗无效病例则DNA反有上升趋势。更重要的是，基础EB病毒DNA水平>600 copies/ml生存期明显缩短（21%；78%， $P=0.024$ ）[60]。

综上，鼻咽部淋巴瘤发病机制复杂，临床表现多样，由于病变本身特点，导致诊断困难，并容易造成误诊。在我国，鼻咽部淋巴瘤病理类型以NK/T细胞为主，该种病理类型对放化疗均不敏感，预后较差，需要综合治疗。目前对该病的认识和研究已经逐渐深入，相信随着医学的不断发展，会有更有效的治疗方案供临床医生使用。

参考文献:

1. Harbo G, Grau C, Bundgaard T, et al. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses: A clinico-pathological study of 277 patients. *Acta Oncol.* 1997;36:45-50.
2. Lien HC, Lin CW, Huang ML, et al. Expression of cyclin-dependent kinase 6(cdk6) and frequent loss of CD44 in nasal-nasopharyngeal NK/T cell lymphoma: comparison with CD56 negative peripheral T-cell lymphomas. *Lab Invest*, 2000, 80(6):893-900.
3. Mori N, Yatabe Y, Cka K, et al. Expression of perforin in nasal lymphoma. Additional evidence of its natural killer cell derivation. *Am J Pathol*, 1996,149(2):699-705.
4. Emile JF, Boulland ML, Haioun C, et al. CD5-CD56+ T-cell receptor ailent peripheral T-cell lymphomas are natural killer cell lymphomas. *Blood*. 1996,87(4):1466-1473.
5. Ianier LL, Spits H, Philips JH. The developmental relationship between NK cells and T cells. *Immunol Today*. 1992,13:392-395.
6. Ikawa T, Kawamoto H, Fujimoto S, et al. Commitment of common T/natural killer(NK) progenitors to unipotent T and NK progenitors in the murine fetal thymus revealed by a single progenitor assay. *J Exp Med*. 1999,190:1617-1626.
7. 姜余梅, 刘卫平, 唐琼兰等。鼻 NK/T 细胞淋巴瘤细胞分化状态的探讨。中华病理学杂志。2003, 32 (5) : 437-439。
8. Tokunaga M, Land CE, Uemura Y, et al. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma. *AM J Pathol*. 1993,143:1250-1254.
9. Tao Q, Ho FCS, Loke sl, et al. Epstein-Barr virus is located in the tumor cells of nasal lymphomas of NK, T or B cell type. *Int J cancer*. 1995,60:315-320.
10. 高子芬, Faith C.S.Ho, Alex C.L.Chan, et al. EB 病毒与原发性鼻咽部 B 细胞性淋巴瘤有关与继发性者无关。北京医科大学学报。1999, 31 (5) : 418-421。

11. Mosialos G, Birkenbach M, Yalamanchilli R, et al. Epstein-Barr virus transforming protein LMP-1 engages signaling proteins for the tumor necrosis factor receptor family. *Cell*. 1995,80(3):389.
12. Tabata Yhibi S, Teramura T, Kuriyama K, et al. Molecular analysis of latent membrane protein 1 in patients with Epstein-Barr virus-associated hemotophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Leuk lymphoma*. 2000,38(3-4):373-380.
13. Yang X, Sham JS, Ng MH, et al. LMP-1 of Epstein barr virus induces proliferation of primary mouse embryonic fibroblasts and cooperatively transforms the cells with a pl6-insensitive CDK4 oncogene. *J Virol*. 2000 74(2):883-891.
14. Tai YC, Kim LH, Peh SC . High frequency of EB V association and 30-bp deletion in the LMP-1 gene in CD56 lymphomas of the upper aerodigestive tract. *Pathol Int*. 2004,54(3):158-66.
15. 赵莎, 刘卫平, 张文燕等. EB 病毒 LMP-1 基因和蛋白在结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤中的表达及与预后的关系. *四川大学学报(医学版)*. 2005, 36 (3) : 338-340.
16. Baylin SB, Herman JG. DNA hypermethylation in tumorigenesis: epigenetics joins genetics. *Trends Genet*. 2000,16(4):168-174.
17. Singal R, Ginder GD. DNA methylation. *Blood*. 1999,93(12):4059-70.
18. Lo KW, Kwong J, Hui AB. High frequency of promoter hypermethylation of RASSF1A in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res*. 2001 May 15;61(10):3877-81.
19. 张晓华, 姜芬, 李敏等. Blu 基因在鼻咽部淋巴瘤的甲基化状态研究. *中华血液学杂志*. 2003, 24 (3) : 138-140.
20. Lee JH, Lee SS, Park JS, et al. Altered P53 expression in Epstein-Barr Virus positive T cell lymphomas. *Korean Med Sci*. 1995,10(6):399-405.
21. 高子芬, 姜芬, 潘增刚等. P53 基因突变与 EB 病毒相关性鼻咽部 T 细胞淋巴瘤. *中国肿瘤临床*. 1999, 26 (6) : 429-432.

22. Van de Rijn M, Bhargava V, Molina Kirsch, et al. Extranodal head and neck lymphomas in Cmatemala: high frequency of Epstein-Barr virus-associated sinonasal lymphomas. *Hum Pathol*, 1997,28(7):834-839.
23. Li, CC, Tien, HF, Tang, JL, et al. Treatment outcome and pattern of failure in 77 patients with sinonasal natural killer/T-cell or T-cell lymphoma. *Cancer*. 2004; 100:366.
24. Monica Garcia-Cosio, Almudena Santon, M Carmen Mendez, et al. Nasopharyngeal/nasal type T/NK lymphomas:analysisi of 14 cases and review of the literature. *Tumori*. 2003,89:278-284.
25. S. Hart, J.M.Horsman, C.R.Radstone, et al. Localised extranodal lymphoma of the head and neck: the Sheffield Lymphoma Group experience(1971-2000). *Clinical Oncology*. 2004,16:186-192.
26. Tetsuya Ikeda, Takeo Kanaya, Akifumi Mausuda, et al. Clinicaopathologic study of non-Hodgkin lymphoma in sinonasal and hard palate regions in 15 Japanese cases. *ORL*. 2005,67:23-29.
27. Tseng-tong Kuo, Lee-yung shih, Ngan-ming Tsang. Nasal NK/T cell lymphoma in Taiwan: A clinicopathologic study of 22 cases, with analysis of histologic subtypes, Epstein-Barr Virus LMP-1 gene association, and treatment modalities. *International Journal of Surgical Pathology*. 2004,12(4):375-387.
28. Cheung MMC, Chan JKC, Lau WH, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients. *J Clin Oncol*. 1998,16:70-77.
29. Van Gorp J, de Bruin PC, Sie-go DMDS, et al. Nasal T-cell lymphoma;A clinicopathological and immunophenotypic analysis of 13 patients. *Histopathology*. 1995,27:139-148.
30. Soler. J, Bordes, R, Ortuno, F, et al. Aggressive natural killer cell leukaemia/lymphoma in two patients with lethal midline granuloma. *Br J Haematol*. 1994; 86:659.

31. Takahashi N, Miura I, Chubachi A. A clinicaopathological study of 20 patients with T/natural killer(NK) cell-lymphoma-associated hemophagocytic syndrome with special reference to nasal and nasal-type NK/T-cell lymphoma. *Inte J Hematol.* 2001;74:303.
32. 朱梅刚. NK/T 细胞淋巴瘤的概念和病理诊断. *诊断病理学杂志.* 2002, 9 (2): 67-69.
33. Chan, JKC, Sin, VC, Wong, KF, et al. Non nasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: A clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood* 1997; 89:4501.
34. Jaffe, E. Classification of natural killer (NK)-cell and NK-like T-cell malignancies. *Blood* 1996; 87:1207.
35. 盛伟琪, 陆洪芬, 李小秋等. 鼻 NK/T 细胞淋巴瘤的免疫表型和细胞毒颗粒蛋白的表达及其意义. *中国癌症杂志.* 2004, 14 (2): 135-138.
36. Sun, HS, Su, IJ, Lin, YC, et al. A 2.6 Mb interval on chromosome 6q25.2-q25.3 is commonly deleted in human nasal natural killer/T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2003; 122:590.
37. Tetsuya Ikeda, Takeo Kanaya, Akifumi Matsuda, et al. Clinicopathologic study of Non-Hodgkin Lymphoma in Sinonasal and Hard Palate Regions in 15 Japanese Cases. *ORL.* 2005;67:23-29.
38. 高子芬, Faith Ho, 潘增刚等. 北京和香港地区鼻咽部 B 细胞淋巴瘤的比较研究. *北京医科大学学报.* 1999, 31 (2): 42-44.
39. Oshini K. leukemia and lymphoma of natural killer lineage cells. *Int J Hematol.* 2003;78:18.
40. 钟博南, 张晓华, 李敏, 等. NK/T 细胞淋巴瘤的病理组织学、免疫表型及基因研究. *中华血液学杂志.* 2003, 24(10): 505.
41. 李静, 石木兰, 王爽. 恶性淋巴瘤和头颈部鳞癌颈部受累淋巴结的 CT 与病理比较. *中华放射学杂志.* 2002, 36 (8): 737-740.

42. 罗德红, 石木兰, 徐振刚, 等。颈部转移淋巴结的 CT、B 超扫描与病理对照研究 (I 转移淋巴结的诊断标准)。中华放射学杂志。1997, 31: 608-613。
43. 常英展, 苏开明, 张岚。头颈部恶性淋巴瘤误诊分析。临床肿瘤学杂志。2002, 7 (6): 437-438。
44. Cheung MMC, Chan JKC, Lau WH, et al. Early stage nasal NK/T-cell lymphoma: clinical outcome, prognostic factors, and the effect of treatment modality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54:182-190.
45. Liang R, Todd D, Chan TK, et al. Treatment outcome and prognostic factors for primary nasal lymphoma. *J Clin Oncol*. 1995;13:666-670.
46. Logsdon MD, Ha C S, Kavadi VS, et al. Lymphoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Cancer*. 1997;80:477-480.
47. 王奇璐, 周立强, 张频等。原发于头颈部结外 I、II 期非何杰金淋巴瘤 126 例临床分析。中华肿瘤杂志。1994, 16 (4): 295-298。
48. 李宇宏, 姜文奇, 黄慧强等。75 例鼻咽非霍奇金淋巴瘤临床分析。癌症。2003, 22 (4): 401-403。
49. Kraut EH, Balcerzak SP, Young D, et al. A phase II study of topotecan in non-Hodgkin's lymphoma: an Ohio State University phase II research consortium study. *Cancer Invest*. 2002;20(2):174-9.
50. Crump M, Couban S, Meyer R, et al. Phase II study of sequential topotecan and etoposide in patients with intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(8):1581-7.
51. Cheung MMC, Chan JKC, Lau WH, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients. *J Clin Oncol*. 1998;16:70-77.
52. Weiben Yong, Wen Zheng, Yuntao Zhang, et al. L-Aparaginase-Based Regimen in the Treatment of Refractory Midline Nasal/Nasal-Type T/NK-cell Lymphoma. *International Journal of Hematology*. 2003;78:163-167.

53. Kitob T, Nisbimura S, Shirahase H, et al. Immunocytochemical analysis of asparagines synthetase protein of leukemia cells: indication for L-asparaginase treatment. *Blood*. 1996,888(suppl 1):86a.
54. Li YX, Coucke PA, Li JY, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nasal cavity: prognostic significance of paranasal extension and the role of radiotherapy and chemotherapy. *Cancer*. 1998,83:449-456.
55. Kimby E, Brandt L, Nygren P, et al. A systematic overview of chemotherapy effects in aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Acta Oncologica*, 2001,40:198-212.
56. 黄岩, 林桐榆, 吴秋良等. 111 例 T 细胞非霍奇金淋巴瘤的临床预后分析. *癌症*. 2005, 24 (4) : 470—474.
57. 袁智勇, 李晔雄, 赵路军等. 鼻咽非霍奇金淋巴瘤的临床与预后分析. *中华肿瘤杂志*. 2004, 26 (7) : 425—429.
58. Takahashi N, Miura I, Chubachi A. A clinicopathological study of 20 patients with T/natural killer(NK)- cell-lymphoma associated hemophagocytic syndrome with special reference to nasal and nasal type NK/T-cell lymphoma. *Int J Hematology*. 2001,74:303.
59. Yoshino T, Nakamura S, Suzumiya J, Expression of cutaneous lymphocyte antigen is associated with a poor outcome of nasal-type natural killer-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2002 Aug;118(2):482-7.
60. Kenny I. K. Lei, Lisa Y. S. Chan, Wing-Yee Chan. Diagnostic and Prognostic Implications of Circulating Cell-free Epstein-Barr Virus DNA in Natural Killer/T-Cell Lymphoma . *Clinical Cancer Research*. 2002,8:29-34.

致 谢

3 年的在职研究生学习即将结束，在这 3 年里，我不仅学到了医学研究方法，在专业学习上得到了很大的提高，同时还得到许许多多的帮助，让我感动，让我难以忘怀。

我首先感谢的是我的恩师陈书长教授，感谢他在这三年里对我的悉心指导和精心培养。从论文选题、病例总结、随访、写作和修改，都倾注了他无数心血。他孜孜不倦、一丝不苟的工作作风，勤奋严谨、循循善诱、耐心指导的治学态度，对医学事业的奉献，还有为人的正直、宽容，永远是我学习的榜样。

感谢肿瘤科白春梅教授、王毓洲教授和科里其他的同事，他们对我的学业都给予了大力支持和帮助，尤其在我怀孕的这段时间里，他们从各方面给予我无微不至的照顾，才使我顺利完成学业。

感谢病理科赵大春医师协助我一同复习病理切片并教我很多病理方面的知识。感谢病案室诸位老师在我整理病案期间毫无怨言、耐心地为我查找病历，给了我很大支持。感谢教育处各位老师在我三年就学期间给予的耐心、热情的指导和帮助。

感谢我的家人对我工作和学习的支持，尤其是我的丈夫，不仅在生活上悉心照顾我，还在学习上及我的科研上给予我极大的帮助。

每一步前进都是因为有了您们的推动，谨将此论文献给你们，作为我对你们的答谢。

作者：[邵亚娟](#)
学位授予单位：[中国协和医科大学](#)

参考文献(97条)

1. 参考文献

1. [Vidal RW, Devaney K, Ferlito A](#) Sinonasal malignant lymphomas:A distinct clinicopathological category 1999
2. [Li T, Hongyo T, Syaifudin M](#) Mutations of the p53 gene in nasal NK/T-cell lymphoma 2000
3. [Li CC, Tien HF, Tang JL](#) Treatment outcome and pattern of failure in 77 patients with sinonasal natural killer/T-cell or T-cell lymphoma 2004
4. [Cheung MMC, Chan JKC, Lau WH](#) Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx:clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients 1998
5. [Van Gorp J, de Bruin PC, Sie go DMDS](#) Nasal T-cell lymphoma, A clinicopathological and immunophenotypic analysis of 13 patients 1995
6. [S Hart, J M Horsman, C R Radstone](#) Localised extranodal lymphoma of the head and neck:the Sheffield Lymphoma Group experience(1971-2000) 2004
7. [Tetsuya Ikeda, Takeo Kanaya, Akifumi Mausuda](#) Clinicaopathologic study of non-Hodgkin lymphoma in sinonasal and hard palate regions in 15 Japanese cases 2005
8. [Tseng tong Kuo, Lee yung shih, Ngan ming Tsang](#) Nasal NK/T cell lymphoma in Taiwan:A clinicopathologic study of 22 cases, with analysis of histologic subtypes, Epstein-Barr Virus LMP-1 gene association, and treatment modalities 2004(04)
9. [Monica Garcia Cosio, Almudena Santon, M Carmen Mendez](#) Nasopharyngeal/nasal type T/NK lymphomas:analysis of 14 cases and review of the literature 2003
10. [李树玲](#) 新编头颈肿瘤学 2002
11. [姜秀文, 魏莲枝](#) 鼻咽癌和颈部肿块183例临床分析[期刊论文]-临床耳鼻咽喉科杂志 2005(4)
12. [李静, 石木兰, 王爽](#) 恶性淋巴瘤和头颈部鳞癌颈部受累淋巴结的CT与病理比较[期刊论文]-中华放射学杂志 2002(8)
13. [罗德红, 石木兰, 徐震纲, 吴宁, 姚迪冬, 郝玉芝](#) 颈部转移淋巴结的CT, B超扫描与病例对照研究(I. 转移淋巴结的诊断标准)[期刊论文]-中华放射学杂志 1997(9)
14. [Cheung MMC, Chan JKC, Lau WH](#) Early stage nasal NK/T-cell lymphoma:clinical outcome, prognostic factors, and the effect of treatment modality 2002
15. [Arber DA, Qeiss L L M, Albuja PF](#) Nasallymphomas in Peru. High incidence of T-cell immunophenotype and Epstein-Barr virus infection 1993
16. [Sun HS, Su IJ, Lin YC](#) A 2.6 Mb interval on chromosome 6q25.2-q25.3 is commonly deleted in human nasal natural killer/T-cell lymphoma 2003
17. [盛伟琪, 陆洪芬, 李小秋, 杜祥, 许越香, 朱雄增](#) 鼻NK/T细胞淋巴瘤的免疫表型和细胞毒颗粒蛋白的表达及其意义[期刊论文]-中国癌症杂志 2004(2)
18. [Tao Q, Ho FCS, Loke si](#) Epstein-Barr virus is located in the tumor cells of nasal lymphomas of NK, T

or B cell type 1995

20. 王奇璐, 周立强, 张频 原发于头颈部结外 I、II 期非何杰金淋巴瘤126例临床分析 1994(04)
21. 李宇红, 姜文奇, 黄慧强, 徐瑞华, 林桐榆, 夏忠军, 何友兼, 管忠震 75例鼻咽非霍奇金淋巴瘤临床分析[期刊论文]-癌症 2003(4)
22. Kraut EH, Balcerzak SP, Young D A phase II study of topotecan in non-Hodgkin's lymphoma:an Ohio State University phase II research consortium study 2002(02)
23. Cramp M, Couban S, Meyer R Phase II study of sequential topotecan and etoposide in patients with intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma:a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study 2002(08)
24. Li YX, Coucke PA, Li JY Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nasal cavity:prognostic significance of paranasal extension and the role of radiotherapy and chemotherapy 1998
25. Aviles A, Diaz NR, Neri N Angiocentric nasal T/natural killer cell lymphoma:a single center study of prognostic factors in 108 patients 2000
26. Tetsuya Ikeda, Takeo Kanaya, Akifumi Mausuda Clinicaopathologic study of non-Hodgkin lymphoma in sinonasal and hard palate regions in 15 Japanese cases 2005
27. Weiben Yong, Wen Zheng, Yuntao Zhang L-Aparaginase-Based Regimen in the Treatment of Refractory Midline Nasal/Nasal-Type T/NK-cell Lymphoma 2003
28. Nagafuji K, Fujisaki T, Arima F L-asparagine induced durable remission of relapsed nasal NK/T-cell lymphoma after autologous peripheral blood stem cell transplantation 2001
29. Li CC, Tien HF, Tang JL Treatment outcomes and pattern of failure in 77 patients with sinonasal natural killer/ T-cell or T-cell lymphoma 2004(02)
30. Liang R, Chen F, Lee CK Autologous bone marrow transplantation for primary nasal T/NK cell lymphoma 1997(01)
31. Kimby E, Brandt L, Nygren P A systematic overview of chemotherapy effects in aggressive non-Hodgkin's lymphoma 2001
32. 李晔雄 I、II 期鼻腔非何杰金淋巴瘤的预后和治疗[期刊论文]-中华放射肿瘤学杂志 1994(2)
33. 袁智勇, 李晔雄, 赵路军, 高远红, 刘新帆, 顾大中, 钱图南, 余子豪 鼻咽非霍奇金淋巴瘤的临床与预后分析[期刊论文]-中华肿瘤杂志 2004(7)
34. Kim GE, Lee SW, Chang SK Combined chemotherapy and radiation versus radiation alone in the management of localized angiocentric lymphoma of the head and neck 2001
35. Takahashi N, Miura I, Chubachi A A clinicopathological study of 20 patients with T/natural killer(NK)- cell-lymphoma associated hemophagocytic syndrome with special reference to nasal and nasal type NK/T-cell lymphoma 2001
36. Yoshino T, Nakamura S, Suzumiya J Expression of cutaneous lymphocyte antigen is associated with a poor outcome of nasal-type natural killer-cell lymphoma 2002(02)
37. Kenny I K Lei, Lisa Y S Chan, Wing Yee Chan Diagnostic and Prognostic Implications of Circulating Cell-free Epstein-Barr Virus DNA in Natural Killer/T-Cell Lymphoma 2002
38. Harbo G, Grau C, Bundgaard T Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses:A clinico-

[pathological study of 277 patients](#) 1997

39. [Lien HC, Lin CW, Huang ML](#) [Expression of cyclin-dependent kinase 6\(cdk6\) and frequent loss of CD44 in nasal-nasopharyngeal NK/T cell lymphoma:comparison with CD56 negative peripheral T-cell lymphomas](#) 2000(06)
40. [Mori N, Yatabe Y, Cka K](#) [Expression of perforin in nasal lymphoma. Additional evidence of its natural killer cell derivation](#) 1996(02)
41. [Emile JF, Boulland ML, Haioun C](#) [CD5-CD56+ T-cell receptor ailent peripheral T-cell lymphomas are natural killer cell lymphomas](#) 1996(04)
42. [lanier LL, Spits H, Philips JH](#) [The developmental relationship between NK cells and T cells](#) 1992
43. [Ikawa T, Kawamoto H, Fujinmoto S](#) [Commitment of common T/natural killer\(NK\) progenitors to unipotent T and NK progenitors in the murine fetal thymus revealed by a single progenitor assay](#) 1999
44. [姜余梅, 刘卫平, 唐琼兰, 李甘地, 郭嘉, 廖殿英](#) [鼻NK/T细胞淋巴瘤瘤细胞分化状态的探讨\[期刊论文\]-中华病理学杂志](#) 2003(5)
45. [Tokunaga M, Land CE, Uernura Y](#) [Epstein-Barr virus in gastric carcinoma](#) 1993
46. [Tao Q, Ho FCS, Loke sl](#) [Epstein-Barr virus is located in the tumor cells of nasal lymphomas ofNK, T or B cell type](#) 1995
47. [高子芬, Faith C. S. HO, Alex C. L. CHAN, Qian TAO, Ramond LIANG, Gopesh SRIVASTAVA](#) [EB病毒与原发性鼻咽部B细胞性淋巴瘤有关与继发性者无关\[期刊论文\]-北京医科大学学报](#) 1999(5)
48. [Mosialos G, Birkenbach M, Yalamanchilli R](#) [Epstein-Barr virus transforming protein LMP-1 engages signaling proteins for the tumor necrosis factor receptor family](#) 1995(03)
49. [Tabata Yhibi S, Teramura T, Kuriyama K](#) [Molecular analysis of latent membrane protein 1 in prtients with Epstein-Barr virus-associated hemotophagocytic lymphohistiocytosis in Japan](#) 2000(3-4)
50. [Yang X, Sham JS, Ng MH](#) [LMP-1 of Epstein barr virus indudes proliferation of primary mouse embryonic fibroblasts and cooperatively transforms the cells with a pl6-insensitive CDK4 oncogene](#) 2000(02)
51. [Tai YC, Kim LH, Peh SC](#) [High frequency ofEB V association and 30-bp deletion in the LMP-1 gene in CD56 lymphomas of the upper aerodig estive tract](#) 2004(03)
52. [赵莎, 刘卫平, 张文燕, 李甘地](#) [EB病毒LMP1基因和蛋白在结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤中的表达及与预后的关系\[期刊论文\]-四川大学学报\(医学版\)](#) 2005(3)
53. [Baylin SB, Herman JG](#) [DNA hypennethylation in tumorigenesis:epigenetics joins genetics](#) 2000(04)
54. [Singal R, Ginder GD](#) [DNA methylation](#) 1999(12)
55. [Lo KW, Kwong J, Hui AB](#) [High frequency of promoter hypermethylation of RASSF1A in nasopharyngeal carcinoma](#) 2001(10)
56. [张晓华, 姜芬, 李敏, 徐青, 李宁, 陶谦, 高子芬](#) [blu基因在鼻咽部淋巴瘤的甲基化状态研究\[期刊论文\]-中华血液学杂志](#) 2003(3)
57. [Lee JH, Lee SS, Park JS](#) [Altered P53 expression in Epstein-Barr Virus positive T cell lymphomas](#) 1995(06)
58. [高子芬, 姜芬, 潘增刚](#) [p53基因突变与EB病毒相关性鼻咽部T细胞淋巴瘤\[期刊论文\]-中国肿瘤临床](#) 1999(6)
59. [Van de Rijn M, Bhargava V, Molina Kirsch](#) [Extranodal head and neck lymphomas in Cmatemala:high](#)

[frequency of Epstein-Barr virus-associated sinonasal lymphomas 1997 \(07\)](#)

60. [Li CC, Tien HF, Tang JL Treatment outcome and pattern of failure in 77 patients with sinonasal natural killer/T-cell or T-cell lymphoma 2004](#)

61. [Monica Garcia Cosio, Almudena Santon, M Carmen Mendez Nasopharyngeal/nasal type T/NK lymphomas: analysis of 14 cases and review of the literature 2003](#)

62. [S Hart, J M Horsman, C R Radstone Localised extranodal lymphoma of the head and neck: the Sheffield Lymphoma Group experience \(1971-2000\) 2004](#)

63. [Tetsuya Ikeda, Takeo Kanaya, Akifumi Matsuda Clinicopathologic study of non-Hodgkin lymphoma in sinonasal and hard palate regions in 15 Japanese cases 2005](#)

64. [Tseng tong Kuo, Lee yung shih, Ngan ming Tsang Nasal NK/T cell lymphoma in Taiwan: A clinicopathologic study of 22 cases, with analysis of histologic subtypes, Epstein-Barr Virus LMP-1 gene association, and treatment modalities 2004 \(04\)](#)

65. [Cheung MMC, Chan JKC, Lau WH Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients 1998](#)

66. [Van Gorp J, de Brain PC, Sie go DMDS Nasal T-cell lymphoma, A clinicopathological and immunophenotypic analysis of 13 patients 1995](#)

67. [Soler J, Bordes R, Ortuno F Aggressive natural killer cell leukaemia/lymphoma in two patients with lethal midline granuloma 1994](#)

68. [Takahashi N, Miura I, Chubachi A A clinicopathological study of 20 patients with T/natural killer \(NK\) cell-lymphoma-associated hemophagocytic syndrome with special reference to nasal and nasal-type NK/T-cell lymphoma 2001](#)

69. [朱梅刚 NK/T细胞淋巴瘤的概念与病理诊断\[期刊论文\]-诊断病理学杂志 2002 \(2\)](#)

70. [Chan JKC, Sin VC, Wong KF Non nasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: A clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm 1997](#)

71. [Jaffe E Classification of natural killer \(NK\)-cell and NK-like T-cell malignancies 1996](#)

72. [盛伟琪, 陆洪芬, 李小秋, 杜祥, 许越香, 朱雄增 鼻NK/T细胞淋巴瘤的免疫表型和细胞毒颗粒蛋白的表达及其意义 \[期刊论文\]-中国癌症杂志 2004 \(2\)](#)

73. [Sun HS, Su IJ, Lin YC A 2.6 Mb interval on chromosome 6q25.2-q25.3 is commonly deleted in human nasal natural killer/T-cell lymphoma 2003](#)

74. [Tetsuya Ikeda, Takeo Kanaya, Akifumi Matsuda Clinicopathologic study of Non-Hodgkin Lymphoma in Sinonasal and Hard Palate Regions in 15 Japanese e Cases 2005](#)

75. [高子芬, Faith Ho, 潘增刚 北京和香港地区鼻咽部B细胞淋巴瘤的比较研究 1999 \(02\)](#)

76. [Oshini K leukemia and lymphoma of natural killer lineage cells 2003](#)

77. [钟博南, 张晓华, 李敏, 曹海光, 李宁, 刘春雨, 顾依群, 高子芬 NK/T细胞淋巴瘤的病理组织学、免疫表型及基因研究 \[期刊论文\]-中华血液学杂志 2003 \(10\)](#)

78. [李静, 石木兰, 王爽 恶性淋巴瘤和头颈部鳞癌颈部受累淋巴结的CT与病理比较 \[期刊论文\]-中华放射学杂志 2002 \(8\)](#)

79. [罗德红, 石木兰, 徐震纲, 吴宁, 姚迪冬, 郝玉芝 颈部转移淋巴结的CT, B超扫描与病例对照研究 \(I. 转移淋巴结的诊](#)

断标准 [期刊论文] - 中华放射学杂志 1997 (9)

80. 常英展. 苏开明. 张岚. 何飞 头颈部恶性淋巴瘤误诊分析 [期刊论文] - 临床肿瘤学杂志 2002 (6)

81. Cheung MMC. Chan JKC. Lau WH Early stage nasal NK/T-cell lymphoma: clinical outcome, prognostic factors, and the effect of treatment modality 2002

82. Liang R. Todd D. Chan TK Treatment outcome and prognostic factors for primary nasal lymphoma 1995

83. Logsdon MD. Ha C S. Kavadi VS Lymphoma of the nasal cavity and paranasal sinuses 1997

84. 王奇璐. 周立强. 张频 原发于头颈部结外 I、II 期非何杰金淋巴瘤 126 例临床分析 1994 (04)

85. 李宇红. 姜文奇. 黄慧强. 徐瑞华. 林桐榆. 夏忠军. 何友兼. 管忠震 75 例鼻咽非霍奇金淋巴瘤临床分析 [期刊论文] - 癌症 2003 (4)

86. Kraut EH. Balcerzak SP. Young D A phase II study of topotecan in non-Hodgkin's lymphoma: an Ohio State University phase II research consortium study 2002 (02)

87. Crump M. Couban S. Meyer R Phase II study of sequential topotecan and etoposide in patients with intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study 2002 (08)

88. Cheung MMC. Chan JKC. Lau WH Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients 1998

89. Weiben Yong. Wen Zheng. Yuntao Zhang L-Asparaginase-Based Regimen in the Treatment of Refractory Midline Nasal/Nasal-Type T/NK-cell Lymphoma 2003

90. Kitob T. Nisbimura S. Shirahase H Immunocytochemical analysis of asparagines synthetase protein of leukemia cells: indication for L-asparaginase treatment 1996 (z1)

91. Li YX. Coucke PA. Li JY Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nasal cavity: prognostic significance of paranasal extension and the role of radiotherapy and chemotherapy 1998

92. Kimby E. Brandt L. Nygren P A systematic overview of chemotherapy effects in aggressive non-Hodgkin's lymphoma 2001

93. 黄岩. 林桐榆. 吴秋良. 苏祖兰. 黄慧强. 夏忠军. 孙晓非. 姜文奇. 管忠震 111 例 T 细胞非霍奇金淋巴瘤的临床预后分析 [期刊论文] - 癌症 2005 (4)

94. 袁智勇. 李晔雄. 赵路军. 高远红. 刘新帆. 顾大中. 钱图南. 余子豪 鼻咽非霍奇金淋巴瘤的临床与预后分析 [期刊论文] - 中华肿瘤杂志 2004 (7)

95. Takahashi N. Miura I. Chubachi A A clinicopathological study of 20 patients with T/natural killer (NK)-cell lymphoma associated hemophagocytic syndrome with special reference to nasal and nasal type NK/T-cell lymphoma 2001

96. Yoshino T. Nakamura S. Suzumiya J Expression of cutaneous lymphocyte antigen is associated with a poor outcome of nasal-type natural killer-cell lymphoma 2002 (02)

97. Kenny I K Lei. Lisa Y S Chan. Wing Yee Chan Diagnostic and Prognostic Implications of Circulating Cell-free Epstein-Barr Virus DNA in Natural Killer/T-Cell Lymphoma 2002