

# 结外 NK/T细胞淋巴瘤诊治进展

王 蕾,金 洁

浙江大学血液病研究所,浙江大学医学院附属一院血液科,浙江 杭州 310003)

**【摘要】** 结外 NK/T细胞淋巴瘤 (ENKTCL)多见于亚洲和中南美洲,病因可能与 EB病毒感染有关,病理学表现为多形态肿瘤组织侵犯血管。肿瘤细胞特异性表达 CD2、CD56和胞浆 CD3,但 TCR基因重排阴性。确诊需病理组织学检查,影像学检查可对诊断提供帮助。化疗主要用于疾病播散、复发和放疗失败者。在传统的 CHOP方案基础上加用足叶以甙、亚硝基脲类、左旋门冬酰胺酶等可能提高疗效,并可作为复发患者的挽救治疗。预后因素的研究显示分期、B组症状、LDH水平、初治疗效、血清 nm23-H1水平与结外 NK/T细胞淋巴瘤的预后有关。

**【关键词】** NK/T细胞淋巴瘤;治疗;预后因素

**【中图分类号】** R733.4

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-6170(2007)06-0011-05

**Research progress of extranodal NK-T cell lymphoma** WANG Lei, JIN Jie (Institute of Hematology of Zhejiang University, Hangzhou 310003, China)

**【Abstract】** Extranodal natural killer (NK) /T cell lymphoma is recognized as a distinct entity of malignant lymphoma. These lymphomas are prevalent in East Asia and certain parts of Central and South America. The onset of these lymphomas has a strong association with Epstein-Barr virus. The pathological features are angiocentricity and angioinvasion accompanied by angiodestruction and zonal necrosis. The tumour affects mainly the nose and midface although the disease can also arise on the skin, gastrointestinal tract, testes, CNS, and so on. Immunophenotypically, NK lymphoma cells are characterized by the expression of CD2, cytoplasmic CD3 and CD56. But TCR gene rearrangement is usually negative. Recently, Protocadherin 15 (PCDH15) was specially detected in NK cell tumors. Radiotherapy is usually used in stages I and II disease. The planning target fields should include all macroscopic lesions and enough margins. Chemotherapy is recommended to use in patients with dissemination stage of the disease, recurrence and failure to radiotherapy. CHOP based regimen combined with some agents (e.g. etoposide, nitrosourea, L-asparaginase) may provide better treatment results than conventional CHOP regimen and can be used in patients with recurrence. SCT may be considered as a first-line option for patients with stage III/IV extranodal NK/T-cell lymphoma. Disease stage, B-group symptom, serum LDH level, serum nm23-H1 and initial treatment response are found to be independent prognostic factors for extranodal NK/T cell lymphoma.

**【Key words】** NK-T cell lymphoma; Treatment; Prognosis factor

结外 NK/T细胞淋巴瘤 (ENKTCL)是一种少见的 EB病毒相关的非霍奇金淋巴瘤,主要累及鼻腔、中轴面部及上呼吸道,但也可累及皮肤、胃肠道、睾丸、中枢神经系统、肺、唾液腺、骨髓。起源于恶变的 NK细胞,细胞表达 CD2、CD56、胞浆 CD3。由于鼻腔结构特殊,故诊断较困难。放疗虽然对 I~II 期患者有效率高,但对复发、转移患者的治疗仍无较好的疗法。

## 1 流行病学

ENKTCL发病遍布世界各地,但更多见于亚洲、中

如在马来西亚,该病多见于马来人和印度人的后裔。男女发病比例为 2~3.6:1。

## 2 病因

ENKTCL患者病灶检测到 EB病毒 DNA。EB病毒 DNA拷贝数在 ENKTCL患者体内明显升高,并随着治疗拷贝数下降<sup>[1]</sup>。近年来有人提出蚊子叮咬过敏反应 (Hypersensitivity to mosquito bites, HMB)与 ENKTCL发生有关。HMB为一种少见疾病,表现为蚊子叮咬后出现严重的皮肤反应、高热、淋巴结病和肝脾肿大。研究发现 HMB患者多有慢性 EB病毒感染,并易患淋巴增殖性疾病<sup>[2,3]</sup>。Tomita等报道了 1例老年患者,表现为高热、小腿蚊子叮咬部位溃疡。溃疡部位活检证实为鼻型 ENKTCL。活检样本的 Southern 检测示 EB病毒

**【通讯作者简介】** 金洁 (1957-),女,浙江瑞安人,教授,主任医师,博士,博士生导师,从事血液科临床及研究工作。

DNA 阳性。骨髓检查有异常淋巴细胞侵犯并有吞噬血细胞现象。患者经卡铂、足叶乙甙 (COBVP-16)、异环磷酰胺、地塞米松 (DeV C) 方案治疗 3 个疗程后死于疾病进展<sup>[4]</sup>。Tokura 等发现 EB 病毒感染可使 NK 细胞永生, 且通过注射某些蚊子组分可激活这种作用。故提出 HMB 可能是 ENKTCL 的早期表现<sup>[2]</sup>。甚至有人提出 HMB 并不是一种过敏性疾病, 其本质是 EB 病毒阳性 NK 细胞增殖性疾病<sup>[4,5]</sup>。最新的研究表明蚊子叮咬可以诱导 NK 细胞表达病毒原癌基因 LMP-1<sup>[3]</sup>。

### 3 遗传学异常

ENKTCL 患者 fas 基因突变者病情易扩散、预后差<sup>[6]</sup>。P53 基因的突变见于 48% 的 ENKTCL 患者<sup>[7]</sup>。6 号染色体长臂 (6q) 缺失见于所有鼻型 NK/T 细胞白血病/淋巴瘤<sup>[8]</sup>。94% 确诊的 ENKTCL 患者有 P73 基因的过度甲基化<sup>[9]</sup>。

### 4 临床表现

ENKTCL 主要表现为面中部的肉芽肿样病变。常出现鼻腔红斑伴周围组织坏死、面部肿胀。表现为鼻塞、流涕、鼻出血。病变可逐步累及周围组织, 如鼻旁窦、眼眶、口腔和皮肤。远处可累及颈部淋巴结、胃肠道、中枢神经系统、睾丸、骨髓等。可伴发嗜血细胞综合征, 表现为高热、肝损、血细胞减少。

### 5 诊断

ENKTCL 的早期诊断较困难, 往往出现病变扩大或引起功能异常才发现, 给早期治疗带来了困难, 疾病扩散后治疗效果明显下降。对怀疑 ENKTCL 的患者应对病变部位进行组织病理学和分子生物学检查。由于鼻腔解剖学结构特殊, 故有时需要多次活检。肿瘤组织的病理学表现多种多样。姬姆萨染色后肿瘤细胞核往往呈不规则折叠状, 胞浆着色淡, 胞浆少量嗜天青颗粒。较为特征性的表现是广泛的组织坏死。肿瘤细胞免疫标记为 CD56(+), CD2(+), 胞浆 CD3(+), 但不表达膜表面 CD3、CD4、CD5、CD20、CD57、CD16, 也极少有 TCR 重排<sup>[10-12]</sup>。近来的研究发现一些细胞毒性分子如颗粒酶 B、T 细胞内抗原 1、穿孔素、nm23-H1 基因在 ENKTCL 中表达<sup>[13]</sup>。影像学检查有助于了解病变范围和对疾病进行分期, 包括病变部位的 CT、MRI、PET 检查。Tsukamoto 等比较了 (18) F-FDG-PET 与镓 67 闪烁描记法对淋巴瘤病灶检测的敏感性, 结果发现 PET 对包括惰性淋巴瘤在内的所有型淋巴瘤病灶检测有较高的敏感性。镓 67 闪烁描记法在多数淋巴瘤类型中的敏感性与 PET 相似, 但在滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤和鼻型 ENKTCL 中敏感性差<sup>[14]</sup>。推荐 (18) F-FDG-PET

首选用于这 3 种淋巴瘤病灶的检测。检测 EB 病毒水平对 ENKTCL 诊断有辅助意义<sup>[15]</sup>。Rouget-Quemalet 等研究发现卟啉钙粘蛋白 15A (PCDH15A) 在所检测的 11 例鼻 ENKTCL 组织中 7 例表达阳性。正常组织中只有脑、脑膜和肾脏表达, T 淋巴细胞系中仅 (T 细胞表达。提示 PCDH15A 可能成为新的 NK 细胞来源的肿瘤细胞的标记。但其预后和诊断意义还有待于进一步研究<sup>[16]</sup>。

### 6 治疗

结外 NK/T 细胞淋巴瘤是一种侵袭性淋巴瘤, 预后不良。早期患者经放疗或放化疗结合治疗的 5 年生存率仅 30% ~ 40%。而对 Arbor 分期 ~ 期患者的治疗效果更不乐观, 5 年生存率仅 7% ~ 31%<sup>[17-21]</sup>。

**6.1 放疗** ENKTCL 患者 67% ~ 80% 处于 ~ 期 (Ann Arbor Stage), 病变多局限于鼻腔和邻近组织。一般认为 ~ 期患者主要采用单独放疗。放疗主要针对病灶部位进行照射, 包括 <sup>60</sup>Co 照射和 6 兆伏左右光子直线加速器治疗。照射的分割剂量 1.8 ~ 2.0 Gy, 每周 1 ~ 5 天, 总照射中位剂量 45 Gy。Isobe 等研究发现仅接受肉眼可见病变部位放疗的患者病情控制效果较接受病变部位、鼻旁窦、硬腭、鼻咽放疗的患者差, 并认为放射剂量应 50 Gy<sup>[22]</sup>。Sakata 等的研究结果与此一致<sup>[23]</sup>。

目前认为对 ~ 期 ENKTCL 患者行单独放疗易获得完全缓解 (CR), 但长期生存仍较差, 易复发。Chin 等治疗 67 例鼻型 ENKTCL 患者, 其中 7 例单独放疗, 47 例采用含蒽环类药物的化疗, 12 例采用不含蒽环类药物的化疗, 化疗后均行巩固放疗。结果首先放疗 7 例患者 CR 率达 100% (7/7), 而首先化疗者 CR 率仅 59% (35/59), 但 7 例放疗缓解的患者 4 例复发, 化疗组 14 例复发<sup>[24]</sup>。Li 等报道了 83 例患者经放疗或放化疗联合治疗后的结果。放疗采用 6 或 8 兆伏直线加速器照射, 剂量 40 ~ 65 Gy。化疗方案包括环磷酰胺 + 多柔比星 + 长春新碱 + 泼尼松 (CHOP)、CHOP + B16m、顺铂、长春新碱、博来霉素、COBVP-16、环磷酰胺 + 长春新碱 + 甲基苄肼 + 强的松 (COPP)。31 例患者采用单独放疗, 3 例单独化疗, 34 例放疗后化疗, 37 例化疗后联合放疗。化疗疗程 2 ~ 5 个循环。先采用放疗的患者缓解率 83%, 先化疗者缓解率 20%。单独放疗组与放化疗联合组比较 5 年 OS 和 DFS 无明显差异<sup>[25]</sup>。多数研究显示放疗初疗效佳, 但放疗作为化疗无效患者的补救治疗效果欠佳<sup>[26-28]</sup>。在长期生存方面, 放疗显示了一定的优势。You 等采用放疗、化疗后放疗、单独化疗和单独化疗几种模式治疗 46 例早期鼻型 ENKTCL 患者。放疗采用直线加速器 54 ~ 60 Gy 剂量。化疗方案

包括 CHOP/CEOP、m-BACOD、PrMACE-CytaBOM。结果显示放疗组 5 年 OS 和 DFS 均优于化疗组 (分别为 83.3% 和 28.5%, FFS 83.3% 和 27.7%)。接受过放疗者的长期生存优于未接受过放疗者<sup>[29]</sup>。目前认为早期 ENKTCL 患者可采用单独放疗, 放射剂量应 50 Gy, 且照射部位应包括原发部位和鼻咽、鼻旁窦和咽淋巴环。单独放疗的远期复发率高, 且不适合复发及疾病播散患者。

**6.2 化疗** 常用化疗方案为 CHOP 方案、大剂量 CHOP (DeCHOP)、ECHOP、CHOP/BLAM。

**6.2.1 以蒽环类药物为基础的化疗** 单用 CHOP 方案治疗 ENKTCL 疗效欠佳, 初治采用 CHOP 方案化疗者 CR 率低。Yong 等的研究中 CHOP 方案治疗 46 例鼻型 ENKTCL 患者, CR 率仅 28.3%<sup>[30]</sup>。Kim 等采用 CEOP-B 方案治疗 43 例 ENKTCL 患者, 其中 17 例 CEOP-B 方案化疗后反应率为 67.4%, CR 率为 44.2%<sup>[27]</sup>。Lee 等观察初治含有蒽环类药物的化疗方案对鼻型 ENKTCL 的疗效, 其中 14 例 CHOP, 2 例 DeCHOP, 1 例 COP-BLAM, 结果显示 17 例患者对化疗反应较差, CR 率只有 35.3%<sup>[31]</sup>。该研究组的另一项研究采用大剂量 CHOP (环磷酰胺 1 250 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天, 阿霉素 75 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天, 长春新碱 1.4 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天, 强的松 100 mg 第 1~5 天) 方案化疗 2 个疗程, 2 周 1 个循环, 以后行受累野放疗 4~6 周, 再采用常规 CHOP 方案巩固化疗 4 个疗程, 共治疗 17 例患者。9 例达到 CR, 6 例达 PR。但与该研究组先前的研究比较, 大剂量 CHOP 方案化疗联合受累野放疗在改善长期生存上并不优于常规剂量 CHOP 方案化疗联合受累野放疗<sup>[32]</sup>。含蒽环类药物的化疗失败率高, 可能与多药耐药基因 (MDR1) 编码的多药转运 P 糖蛋白 (P-gp) 在 NK 肿瘤细胞高表达有关<sup>[21]</sup>。在 Yong 等的研究中, 对含蒽环类药物化疗耐药的患者中 7 例 P-gp 阳性, 6 例 GST 阳性。提示两者与肿瘤细胞耐药有关<sup>[30]</sup>。

**6.2.2 改良的 CHOP 方案** 常规及大剂量 CHOP 方案在治疗 ENKTCL 上未取得满意的疗效。因此研究者思考加入一些药物改善疗效。Guo 等比较了 CHOP 方案和 CHOP+CCNU/Me-CCNU 方案治疗鼻 ENKTCL 的疗效。57 例患者采用常规 CHOP 方案化疗 6 个疗程, 其中 36 例在 CHOP 方案化疗第 1 天同时加用洛莫司丁 (CCNU) 120 mg 或司莫司丁 (Me-CCNU) 100 mg, 2 年无进展生存分别为 44% 和 73% ( $P = 0.035$ ), 但两组总生存无明显差异<sup>[33]</sup>。

**6.2.3 不含蒽环类药物的化疗方案** 由于 ENKTCL 对蒽环类药物普遍耐药。Lee 等采用 MEP 方案 (异环磷酰胺 1.5 g/m<sup>2</sup> 第 1~3 天, 甲氨蝶呤 3 g/m<sup>2</sup> 第 3、10 天, COBVP-16 100 mg/m<sup>2</sup> 第 1~3 天, 强的松 120 mg 第

1~5 天) 作为一线方案治疗结外 ENKTCL 26 例。对 ~ 期化疗未达 CR 或局部病灶化疗无效者加用放疗, 结果显示 CR 达 79%, 联合放疗后 CR 达 93%。但播散型患者的 CR 仅 13%<sup>[34]</sup>。Nagafuji 等报道 1 例老年日本患者化疗后自体干细胞移植后复发, 表现为皮肤损害、发热。经 CHOP 方案化疗后皮肤损害有所好转, 但仍有发热。遂给予左旋门冬酰胺酶 (6 000 U/m<sup>2</sup>, 共 7 天), 治疗后皮肤损害消失, 体温正常, 且病情缓解持续 18 个月<sup>[35]</sup>。Yong 等采用左旋门冬酰胺酶为基础的化疗方案治疗 CHOP 方案失败的 ENKTCL 鼻型患者, 46 例患者首先经 2 个疗程 CHOP 方案化疗 (第 1 天环磷酰胺 750 mg/m<sup>2</sup>、阿霉素 50 mg/m<sup>2</sup>、长春新碱 1.4 mg/m<sup>2</sup>、强的松 100 mg 第 1~5 天)。获得 CR/PR 者继续完成 4 个疗程 CHOP 方案巩固化疗, 21 天 1 个疗程。2 个 CHOP 方案化疗后无效和疾病进展患者改用 L-ASP 方案 (第 1~7 天 L-ASP 6 000 U/m<sup>2</sup>、地塞米松 10 mg, 长春新碱 1.4 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天), 28 天 1 疗程, 2~6 个疗程。所有患者均接受受累野放疗, 放疗中位剂量 50 Gy。结果显示 33 例 CHOP 方案失败患者中 17 例获得 CR, 5 年 OS 为 55.9%<sup>[30]</sup>。此外, 铂类药物用于治疗 ENKTCL 多为个例报道, 疗效不肯定。对 ~ 期、复发、播散患者推荐选用不含蒽环类药物的化疗方案。放疗后缓解的患者结合化疗可能从中收益。

**6.3 干细胞移植** 干细胞移植治疗 ENKTCL 的疗效仍在探索中。由于 ENKTCL 发病时骨髓侵犯少, 故自体干细胞移植较早受到人们关注。Au 等采用自体干细胞移植治疗了 18 例 ~ 期 ENKTCL 患者, 包括 CR1、CR2、复发和难治者。结果 9 例患者移植后复发, 2 例死于黏膜炎和败血症。统计学分析显示与传统放化疗相比, 自体干细胞移植对 I~II 期患者的总体生存、无病生存无明显改善。移植时间在 CR1 和 CR2 的疗效无明显差别, 但可能由于病例数过少而影响了结果<sup>[36]</sup>。Kim 等采用大剂量化疗联合自体干细胞移植治疗 16 例结外 ENKTCL, 并与 246 例未移植患者进行比较。结果发现移植组与非移植组预计 2 年总体生存率无明显差异 ( $P = 0.091$ )。经分层比较后发现达到 CR 的患者移植后预计 2 年总体生存率较 PR 或 NR 的患者好 ( $P = 0.049$ )。~ 期患者移植后的预计 2 年总体生存率较非移植者好 ( $P = 0.001$ )<sup>[37]</sup>。提示自体干细胞移植可作为 ~ 期患者缓解后的首选治疗方法。

与自体干细胞移植相比, 异基因干细胞移植的优势在于移植抗肿瘤效应。但目前异基因干细胞移植治疗 NK/T 细胞淋巴瘤的资料很少。在一项回顾性研究中, 28 例 (其中 ENKTCL 22 例) NK 细胞恶性肿瘤患者接受异基因干细胞移植。随访 34 个月的总体生存率为 40%<sup>[38]</sup>。

**6.4 ENKTCL的危险分层治疗** 新的 WHO 分类中每种淋巴瘤均看作是一独立的疾病。同一种类型的淋巴瘤患者的治疗效果和预后不尽相同。目前提出的危险分层治疗尤为重要。Lee 等对 90 例 ENKTCL 分析后发现用传统的解剖学分类的鼻和鼻型 ENKTCL 在临床表现和生存方面没有明显差异。研究者按淋巴瘤发生部位将 90 例患者分为上呼吸道 NK/T 细胞淋巴瘤 (UNKTL) 包括鼻、鼻咽、喉及口腔等和上呼吸道以外的结外 EUNKTL。结果发现 EUNKTL 组在诊断时分期差、LDH 水平高、国际预后因子 (IPD) 评分高、蒽环类化疗反应差, 而 UNKTL 组总体生存明显好于 EUNKTL 组 (分别为 54%、20%,  $P = 0.0068$ )<sup>[37]</sup>。因此提出 EUNKTL 患者应接受强化疗。

## 7 预后因素

近年来对各型淋巴瘤的预后分析成为指导治疗方案选择的重要因素。例如 IPD 将弥漫大 B 细胞淋巴瘤分为低、中、高危组, 以便采取不同的治疗措施。近年来多个研究组对结外 ENKTCL 的预后因素进行了评估。Guo 等研究提示有无 B 组症状、IPD 起病时有无浸润症状 (如穿孔)、化疗后反应对总体生存有预后意义<sup>[33]</sup>。另一组研究者对鼻型 ENKTCL 分期、年龄、B 组症状、生活能力等预后因素进行多变量分析后发现 ~ 期、无发热者总体生存率高<sup>[30]</sup>。Lee 等对 262 例结外 ENKTCL 进行了预后模式分析。预后因素采用 ECOG 评分、分期、亚型、LDH 水平、区域淋巴结肿大、局部浸润、B 组症状、骨髓侵犯。经多变量分析显示, 分期、LDH 水平、区域淋巴结肿大、B 组症状为预后因素, 且此种预后模式可区别低危和中低危患者, 与传统的 IPD 不同<sup>[39]</sup>。

Km 等对 114 例 IE 期和 IIE 期结外 ENKTCL 患者进行预后因素分析, 发现局部肿瘤浸润 (LTI) 是一个独立预后因素。LTI 定义为骨骼浸润或骨骼破坏、肿瘤浸润皮肤。研究者发现 23 例存在 LTI 的患者 CR 率低。LTI (+) 和 LTI (-) 者 5 年 OS 分别为 4% 和 68%, 1 年 DFS 分别为 13% 和 68%。而 EB 病毒感染并不影响 CR 率<sup>[40]</sup>。国内近来的研究也显示一般状况评分、B 组症状、分期、LDH 水平、贫血、初治疗效为 NK/T 细胞淋巴瘤的独立预后因素<sup>[41, 42]</sup>。

在分子水平上也有一些影响预后的因素。Sakata 等发现几乎所有的结外 ENKTCL 患者均表达基质金属蛋白酶 9 (MMP9)。表达 MMP9 的 ENKTCL 患者总体生存率较不表达 MMP9 者低, 且化疗并不能改善前者的总体生存<sup>[43]</sup>。Niitsu 等采用 ELISA 方法检测 60 例 ENKTCL 患者治疗前的血清 nm23-H1 水平, 并结合临床资料进行预后分析。nm23-H1 是一种核苷二磷酸激酶, 有增强药物敏感性和抑制转移的活性。研究者发现

患者血清 nm23-H1 水平明显高于健康志愿者 ( $P = 0.00001$ )。获得 CR 的患者治疗前血清 nm23-H1 水平明显低于 PR 和无效患者 ( $P = 0.0144$ )。高血清 nm23-H1 水平组和低水平 nm23-H1 组的 10 年总体生存 (OS) 分别为 0 和 49.4% ( $P = 0.0001$ ), 10 年无进展生存 (PFS) 分别为 0 和 38.1%<sup>[44]</sup>。

## 8 展望

近来吉西他滨、喷他司丁等核酸类似物用于皮肤 T 细胞淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤治疗取得了一定疗效。已有临床试验将吉西他滨用于外周 T 细胞淋巴瘤治疗。免疫治疗如 CD20 单抗、campath 等用于淋巴瘤治疗取得一定疗效。NK 细胞肿瘤具有某些特定表达的分子标记, 将来可能设计出针对这些分子标记的抗体, 为 ENKTCL 的治疗提供新的选择。预后因素的研究有助于实现个体化治疗, 并有望根据预后因素制订结外 ENKTCL 的治疗指南。

## 【参考文献】

- [1] Au WY, Pang A, Choy C, et al. Quantification of circulating Epstein-Barr virus (EBV) DNA in the diagnosis and monitoring of natural killer cell and EBV-positive lymphomas in immunocompetent patients [J]. *Blood*, 2004, 104 (1): 243-249.
- [2] Tokura Y, Ishihara S, Tagawa S, et al. Hypersensitivity to mosquito bites as the primary clinical manifestation of a juvenile type of Epstein-Barr virus-associated natural killer cell leukemia/lymphoma [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2001, 45 (4): 569-578.
- [3] Asada H, Saito-Katsuragi M, Niizeki H. Mosquito salivary gland extracts induce EBV-infected NK cell oncogenesis via CD4 T cells in patients with hypersensitivity to mosquito bites [J]. *J Invest Dermatol*, 2005, 125 (5): 956-961.
- [4] Tomita N, Kanamori H, Fujimaki K, et al. Epstein-Barr virus-associated extranodal NK/T-cell lymphoma following mosquito bites in an elderly patient without prior hypersensitivity [J]. *Leuk Lymphoma*, 2004, 45 (10): 2153-2155.
- [5] Ishihara S, Yabuta R, Tokura Y, et al. Hypersensitivity to mosquito bites is not an allergic disease, but an Epstein Barr virus-associated lymphoproliferative disease [J]. *Int J Hematol*, 2000, 72: 223-228.
- [6] Shen L, Chiang AK, Liu WP, et al. Expression of HLA class I, beta (2)-microglobulin, TAP1 and L-10 in Epstein-Barr virus-associated nasal NK/T-cell lymphoma: implications for tumor immune escape mechanism [J]. *Int J Cancer*, 2001, 92 (5): 692-696.
- [7] Takahara M, Kishibe K, Bandoh N, et al. p53, N- and K-Ras, and beta-catenin gene mutations and prognostic factors in nasal NK/T-cell lymphoma from Hokkaido, Japan [J]. *Hum Pathol*, 2004, 35 (1): 86-95.
- [8] Ohshima K, Haraoka S, Ishihara S, et al. Analysis of chromosome 6q deletion in BV-associated NK cell leukaemia/lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2002, 43 (2): 293-300.
- [9] Siu LL, Chan V, Chan JK, et al. Consistent patterns of allelic loss in natural killer cell lymphoma [J]. *Am J Pathol*, 2000, 157 (6): 1803-1809.
- [10] Quintanilla-Martinez L, Franklin JL, Guerrero I, et al. Histological and immunophenotypic profile of nasal NK/T cell lymphomas from Peru: high prevalence of p53 overexpression [J]. *Hum Pathol*, 1999, 30 (7): 849-855.
- [11] Isaacson PG, O'Connor NT, Spencer J, et al. Malignant histiocytosis of the intestine: a T-cell lymphoma [J]. *Lancet*, 1985, 2 (8457): 688-691.
- [12] Falcao RP, Rizzatti EG, Saggiaro FP, et al. Flow cytometry characterization of leukemic phase of nasal NK/T-cell lymphoma in tumor biopsies and peripheral blood [J]. *Haematologica*, 2007, 92 (3): 11.
- [13] Niitsu N, Nakamine H, Okamoto M, et al. Expression of nm23-H1 is associated with poor prognosis in peripheral T-cell lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2003, 123 (4): 621-630.

- [14] Tsukamoto N, Kojima M, Hasegawa M, et al. The usefulness of (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18) F-FDG-PET) and a comparison of (18) F-FDG-pet with (67) gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma: relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification [J]. Cancer, 2007, 110 (3): 652-659.
- [15] Ishii H, Ogino T, Berger C, et al. Clinical usefulness of serum EBV DNA levels of BamHI W and LMP1 for Nasal NK/T-cell lymphoma [J]. J Med Virol, 2007, 79 (5): 562-572.
- [16] Rouget-Quemalet V, Giustiniani J, Marie-Cardine A, et al. Protocadherin 15 (PCDH15): a new secreted isoform and a potential marker for NK/T cell lymphomas [J]. Oncogene, 2006, 25 (9): 2807-2811.
- [17] Kim BS, Kim TY, Kim CW, et al. Therapeutic outcome of extranodal NK/T-cell lymphoma initially treated with chemotherapy [J]. Acta Oncologica, 2003, 42 (7): 779-783.
- [18] 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 [J]. Cancer, 2004, 100 (2): 366-375.
- [19] Cheung MM, Chan JK, Lau WH, et al. Early stage nasal NK/T-cell lymphoma: clinical outcome, prognostic factors, and the effect of treatment modality [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54 (1): 182-190.
- [20] Kim WS, Song SY, Ahn YC, et al. CHOP followed by involved field radiation: is it optimal for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma [J]. Ann Oncol, 2001, 12 (3): 349-352.
- [21] 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 [J]. Radiotherapy and Oncology, 2001, 61: 261-269.
- [22] Isobe K, Uno T, Tamaru J, et al. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: the significance of radiotherapeutic parameters [J]. Cancer, 2006, 106 (3): 609-615.
- [23] Sakata K, Fuwa N, Kodaira T, et al. Analyses of dose-response in radiotherapy for patients with mature T/NK-cell lymphomas according to the WHO classification [J]. Radiother Oncol, 2006, 79 (2): 179-184.
- [24] Chin C, Ma S, Au SY, et al. Primary nasal natural killer cell lymphoma: long-term treatment outcome and relationship with the International Prognostic Index [J]. Blood, 2004, 103 (1): 216-221.
- [25] Li YX, Yao B, Jin J, et al. Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE nasal natural killer/T-cell lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2006, 24 (1): 181-189.
- [26] Ribrag V, Ell HM, Janot F, et al. Early locoregional high-dose radiotherapy is associated with long-term disease control in localized primary angiocentric lymphoma of the nose and nasopharynx [J]. Leukemia, 2001, 15 (7): 1123-1126.
- [27] Kim S, Kim J, Choi BS. Treatment outcome of front-line systemic chemotherapy for localized extranodal NK/T cell lymphoma in nasal and upper aerodigestive tract [J]. Leuk Lymphoma, 2006, 47 (7): 1265-1273.
- [28] Kim K, Chie EK, Kim CW, et al. Treatment outcome of angiocentric T-cell and NK/T-cell lymphoma, nasal type: radiotherapy versus chemoradiotherapy [J]. Jpn J Clin Oncol, 2005, 35 (1): 1-5.
- [29] You J, Chi Y, Yang KH. Radiation therapy versus chemotherapy as initial treatment for localized nasal natural killer (NK) /T-cell lymphoma: a single institute survey in Taiwan [J]. Ann Oncol, 2004, 15 (4): 618-625.
- [30] Weiben Y, Wen Z, Jun Z, et al. Midline NK/T-cell lymphoma nasal type: treatment outcome, the effect of L-asparaginase based regimen, and prognostic factors [J]. Hematol Oncol, 2006, 24: 28-32.
- [31] Lee J, Kim WS, Park YH, et al. Nasal-type NK/T cell lymphoma: clinical features and treatment outcome [J]. Br J Cancer, 2005, 92 (7): 1226-1230.
- [32] Lee S, Ahn YC, Kim WS, et al. The effect of pre-irradiation dose intense CHOP on anthracycline resistance in localized nasal NK/T-cell lymphoma [J]. Haematologica, 2006, 91: 427-428.
- [33] Guo Y, Lu J, Ma X, et al. Combined chemoradiation for the management of nasal natural killer (NK) /T-cell lymphoma: Elucidating the significance of systemic chemotherapy [J]. Oral Oncol, 2007, 43 (1): 14.
- [34] Lee KW, Yun T, Kim DW, et al. First-line ifosfamide, methotrexate, etoposide and prednisolone chemotherapy +/- radiotherapy is active in stage I/II extranodal NK/T-cell lymphoma [J]. Leuk Lymphoma, 2006, 47 (7): 1274-1282.
- [35] Nagafuji K, Fujisaki T, Arima F. L-asparaginase induced durable remission of relapsed nasal NK/T-cell lymphoma after autologous peripheral blood stem cell transplantation [J]. Int J Hematol, 2001, 74 (4): 447-450.
- [36] Au WY, Lie AK, Liang R, et al. Autologous stem cell transplantation for nasal NK/T-cell lymphoma: a progress report on its value [J]. Ann Oncol, 2003, 14: 1673-1676.
- [37] Lee J, Park YH, Kim WS, et al. Extranodal nasal type NK/T-cell lymphoma: elucidating clinical prognostic factors for risk-based stratification of therapy [J]. Eur J Cancer, 2005, 41 (10): 1402-1408.
- [38] Murashige N, Kami M, Kishi Y, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a promising treatment for natural killer-cell neoplasms [J]. Br J Haematol, 2005, 150: 561-567.
- [39] Lee J, Suh C, Park YH, et al. Extranodal Natural Killer T-Cell Lymphoma, Nasal-Type: A Prognostic Model From a Retrospective Multi-center Study [J]. J Clin Oncol, 2006, 24: 612-618.
- [40] Kim T, Park YH, Lee SY, et al. Local tumor invasiveness is more predictive of survival than International Prognostic Index in stage I(E) /II (E) extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type [J]. Blood, 2005, 106 (12): 3785-3790.
- [41] 韩冬梅, 陈协群, 白庆成, 等. 结外 NK/T细胞淋巴瘤鼻型 25例预后因素探讨 [J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28 (2): 137.
- [42] 王碧芸, 洪小南, 印季良, 等. 鼻腺 NK/T细胞淋巴瘤的预后因素分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28 (7): 523-525.
- [43] Sakata K, Saoh M, Someya M, et al. Expression of matrix metalloproteinase 9 is a prognostic factor in patients with non-Hodgkin lymphoma [J]. Cancer, 2004, 100 (2): 356-365.
- [44] Niitsu N, Okamoto M, Honma Y, et al. Serum levels of the nm23-H1 protein and their clinical implication in extranodal NK/T-cell lymphoma [J]. Leukemia, 2003, 17 (5): 987-990.

(收稿日期: 2007-08-27)

## 《实用医院临床杂志》2008年征稿征订启事

《实用医院临床杂志》由四川省医学科学院·四川省人民医院主办的综合性医学期刊, 标准刊号 CN 51-1669/R, ISSN 1672-6170, 双月刊。本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 《CAJ-CD规范》执行优秀期刊。被中国核心期刊(遴选)数据库、中国期刊全文数据库、中文生物医学期刊文献数据库、中文科技期刊数据库、万方数据数字化期刊群收录。

本刊以实用性、学术性为特色, 主要栏目有: 专题讨论(笔谈)、基础与临床研究、临床实践、临床检验、临床病理、影像与临床、医院药学、中医园地、临床新业务新技术、临床护理、经验交流、病例报告、继续教育、国外医学动态、医院管理、综述及讲座等。

本刊每期围绕医学领域内的热点、难点问题, 进行专题讨论, 诚邀国内外知名医学专家撰写文章。2008年本刊将围绕疼痛治疗进展、神经系统疾病、心血管系统疾病、消化系统疾病、医学检验和医学影像学的进展等专题展开讨论, 希望广大作者和读者一如既往的关心和支持本刊, 积极投稿和订阅。

通信地址: 四川省成都市一环路西二段 32号四川省医学科学院·四川省人民医院内《实用医院临床杂志》编辑部收, 邮编: 610072。电话: 028-87714683; 传真: 028-87714685; Email: syylc@vip.sina.com; syylc@sohu.com;

邮发代号: 62-261 每期定价 8.00元, 全年 48元(免收邮费)。也可直接与编辑部联系。书款可由邮局或银行汇寄。

开户银行: 成都市建设银行四支行青羊宫分理处; 银行帐号: 51001446436050374282; 开户名: 四川省人民医院

《实用医院临床杂志》编辑部