· 经验与教训 ·

102 例头颈部淋巴瘤的临床分析

Clinical analysis of 102 cases of head and neck lymphoma

王小琴[1]　刘良发[2]

［关键词］ 头颈部肿瘤；淋巴瘤；诊断；治疗
Key words head and neck neoplasms；lymphoma；diagnosis；treatment
doi：10.13201/j.issn.1001-1781.2020.02.019
［中图分类号］ R739.91　［文献标志码］ B

恶性淋巴瘤(malignant lymphoma，ML)简称淋巴瘤(lymphoma)，起源于淋巴结或结外淋巴组织，是一种恶性肿瘤，其可根据临床病理学表现初步分为霍奇金淋巴瘤(Hodgkins lymphoma，HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkins lymphoma，NHL)两大类，而根据发病部位可将发生于颅底以下、锁骨以上、颈椎以前部位，包括眼、耳、鼻、喉、口腔、颌面、甲状腺、唾液腺、颈部软组织等部位的淋巴瘤称之为头颈部淋巴瘤。淋巴瘤较常发生于头颈部[1-3]，其原因可能与头颈部淋巴结、淋巴组织较为丰富有关。另有研究指出，头颈部恶性肿瘤中ML的比例约为5%，而流行病学调查研究指出，头颈部恶性肿瘤中约有3%起源于头颈部淋巴结[2-5]，邱蔚六(1998)报道，ML在我国肿瘤死亡率排名中高居第8位，而在国外位于第6位。近些年来头颈部淋巴瘤的发病人次在不断增加，呈明显上升趋势，且鉴于该病的早期临床症状不典型，确诊率较低，病理检查存在一定的阴性率，专科医师对本病不甚熟悉，较易出现漏诊和误诊[3-6]。本文回顾性分析102例头颈部ML患者的临床资料，分析其临床表现与病理学类型的关系，以最大程度地降低误诊风险，提高临床诊断准确率。

1　资料与方法

1.1　临床资料

1997-02－2014-07北京友谊医院收治102例头颈部ML患者，其中男59例，女43例；年龄14～98岁，平均55.4岁；病程0.5～20年。其中HL仅有1例，NHL 101例。NHL中T细胞性淋巴瘤29例(28.7%)，B细胞性淋巴瘤60例(59.4%)，未定型12例(12.8%)。HL患者年龄18岁，NHL平均为55岁。

1.2　统计学方法

采用SPSS 17.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，均符合正态分布，组间比较采用 t 检验，计数资料采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　临床特征

2.1.1　累及器官　1例HL患者发现颈部淋巴结肿大，101例NHL中淋巴结受累者30例(29.7%)。102例中无全身症状者89例(87.3%)，有全身症状者13例(12.8%)。89例无全身症状者中，淋巴结受累者27例(30.3%)，而在13例有全身症状者中淋巴结受累3例(23.1%)，二者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.1.2　临床表现　HL仅1例，未予分型。101例头颈部ML又可根据发病部位细分为结内型(23例)和结外型(79例)，前者首发症状多为头颈部淋巴结进行性肿大，但多无压痛，病灶既可为单发病灶，亦可为多发病灶；后者发病部位位于头颈部淋巴组织之外，多呈散在分布的特点。ML根据组织学表现可分为溃疡坏死型、增生肿块型和弥漫肿胀型[7]。本研究中，溃疡坏死型患者23例(22.6%)，多表现为局部组织溃烂和组织缺损，晚期可伴有癌细胞向周围浸润，并伴有坏死组织；增生肿块型患者40例(39.2%)，多表现为涎腺异常肿大，单侧扁桃体异常肿大，若发于鼻腔、鼻咽部可出现息肉样、菜花样增生物或赘生物，早期可不伴有淋巴结肿大，晚期多可出现多发淋巴结肿大。ML患者发病部位不同，临床表现多不相同，101例NHL中发生于鼻腔、鼻窦者29例，多表现为鼻塞27例(93.1%)、流脓涕6例(20.7%)及涕中带血14例(48.3%)、头痛7例(24.1%)、发热9例(31.0%)、局部肿痛4例(13.8%)；发生于鼻咽部5例，表现为鼻塞4例(80.0%)、咽痛2例(40.0%)；发生于口咽部及扁桃体31例，表现为咽痛11例(35.4%)、咽喉异物感21例(67.8%)、唾液带血3例(9.7%)、憋气7例(22.6%)、发热4例(12.9%)及吞咽困难(7.0%)；发生于喉部者3例，表现为声嘶3例(100.0%)、喉痛1例(33.3%)、异物感2例

[1]首都医科大学附属房山区良乡医院耳鼻咽喉科(北京，102401)
[2]首都医科大学附属北京友谊医院耳鼻咽喉头颈外科
通信作者：刘良发，E-mail：liuliangfa301@263.com

(66.7%)、吞咽困难 1 例(33.3%)。随着病情的逐步发展,患者可在短时间内出现发热、体重下降等全身症状,且发热原因尚不明。30 例颈部有肿块者再行颈部 B 超检查后发现有多发性淋巴结肿大(100.0%)。弥漫肿胀型有 39 例,主要临床表现为眶周、颌面部软组织异常肿胀,边界不清,周围可伴有局限性脓液形成,皮肤红肿明显,与蜂窝组织炎十分相近,故较容易被误诊。

2.1.3 首发部位及细胞来源 102 例患者不同部位 ML 的临床分类见表 1。17 例(16.7%)患者首发于颈部淋巴结,其中 1 例 HL、16 例 NHL;101 例 NHL 患者中,29 例(28.7%)首发于鼻腔、鼻窦者多源于 T 细胞;60 例(59.4%)首发于扁桃体、腮腺、口腔者多源于 B 细胞,二者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。101 例头颈部 NHL 的首发部位及病理类型见表 2。

表 1 102 例患者不同部位 ML 的临床分类 例

部位	例数	溃疡坏死型	增生肿块型	弥漫肿胀型
扁桃体	31	7	5	19
鼻腔鼻窦	29	13	5	11
颈部	17	0	17	0
腮腺	6	0	5	1
鼻咽部	5	2	3	0
喉部	3	0	1	2
舌根	2	0	1	1
会厌	1	0	0	1
外鼻	1	0	1	0
眼部	2	0	0	2
牙龈	1	1	0	0
咽旁	2	0	2	0
面部	2	0	0	2

表 2 101 例头颈部 NHL 的首发部位及病理类型 例

部位	例数	T 细胞	B 细胞	未定型
扁桃体	31	4	25	2
鼻腔鼻窦	29	18	3	8
颈部	16	2	13	1
腮腺	6	0	6	0
鼻咽部	5	2	3	0
喉部	3	1	2	0
舌根	2	0	2	0
会厌	1	1	0	0
外鼻	1	1	0	0
眼部	2	0	2	0
牙龈	1	0	1	0
咽旁	2	0	2	0
面部	1	0	1	1

2.1.4 临床分类与病理类型 101 例 NHL 患者临床分型与病理类型见表 3。因早年因自身或病理技术原因未行免疫组织化学,故未进行病理分型,为未定型。经 χ^2 检验,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 101 例头颈部 NHL 的临床分型与病理类型 例

分型	例数	T	B	未定型
溃疡坏死型	23	11	6	6
增生肿块型	39	8	29	2
弥漫肿胀型	39	10	25	4

2.1.5 全身症状 本组 101 例 NHL 患者中伴发热者 13 例(12.9%),无发热者 89 例(88.1%)。29 例 T 细胞淋巴瘤中发热 6 例(20.7%),无发热 23 例(79.3%);60 例 B 细胞淋巴瘤中发热 5 例(83.3%),无发热 55 例(91.7%);12 例未定型淋巴瘤中发热 2 例(16.7%),无发热 10 例(83.3%)。101 例头颈部 NHL 患者发热症状分布见表 4。

表 4 101 例头颈部 NHL 的发热分布情况 例

分型	T 细胞 ($n=29$)		B 细胞 ($n=60$)		未定型 ($n=12$)	
	发热	无发热	发热	无发热	发热	无发热
溃疡坏死型	2	9	2	4	2	4
增生肿块型	2	6	1	28	0	2
弥漫肿胀型	2	8	2	23	0	4

2.2 治疗

本组所有患者经鼻内镜下活检术、鼻外径路鼻窦探查术等或经颈部肿块切除术、扁桃体摘除术等方法确诊,术后治疗方案主要依据当前癌肿的组织病理分型以及临床分期,后均转血液科治疗。

2.3 随诊情况

采用电话随访以及门诊复查的方式进行定期随访,结果显示 102 例患者中失联 15 例,其余生存周期超过 1 年的患者共 51 例,生存周期超过 3 年的患者共 28 例,生存周期超过 5 年的患者共 8 例。

3 讨论

头颈部淋巴瘤男性发病率高于女性(1.26∶1~3.00∶1),无明确的性别、年龄区分,任何年龄段均可发病,但文献报道该病的发病年龄多集中在 1.5~90 岁[7]。本组样本年龄最大为 98 岁,头颈部 NHL 与 HL 发病率之比为 4.7∶1,患者多为 30~40 岁的中青年男性。另有研究报道 HL 患者主要集中在 20~30 岁,而 NHL 患者主要集中在 70~80 岁[2]。

目前头颈部淋巴瘤的发病原因和机制较为复杂,至今未完全阐明,但当前研究认为本病的病因

可初步概括为两类，其一是病毒感染，其二是原发性免疫异常或缺陷。相关统计研究指出结外淋巴瘤发于头颈部的概率为20%～25%，而头颈部原发性结外淋巴瘤则以NHL为主，据Boring等(1993)统计，NHL在头颈部淋巴瘤中的比率约为75%。赵志国等[4]报道了76例头颈部淋巴瘤患者，NHL占90.8%。古庆家等[8]报道扁桃体NHL在头颈部NHL中的比重最大。李清明等[9]共纳入了116例头颈部ML患者，对比发现HL与NHL患者比例为11∶105。国外的相关文献报道头颈部淋巴瘤中NHL的比重约为75.6%[10]。Rowley等(1995)对236例头颈部淋巴瘤患者临床表现进行分析，发现185例(78.4%)为NHL患者，51例(21.6%)为HL患者。而本研究结果中NHL占99%，与曾婉婷等[11]报道的结果基本一致，但与国外研究结果差异明显，提示头颈部NHL发病率存在显著的地域差异。本组患者的男女比例为1.73∶1，与既往报道[4,11-12]中男性患者居多的结果一致，本研究结果符合该病的发病整体趋势。徐志文[13]报道发现头颈部结外型NHL中发病部位位于扁桃体的患者比例为20.1%(24/115)，且病理类型以B细胞型淋巴瘤为主。Hanna等(1997)报告头颈结外淋巴瘤好发于鼻和鼻窦部，约占所有患者的25%，其次可见于鼻咽部、扁桃体等处。本组NHL中原发于不同部位的前3位依次为扁桃体31例(30.4%)、鼻腔和(或)鼻窦29例(28.4%)、颈部17例(16.7%)。

ML临床症状与病变部位及病理有关，发生于颈部，患者多表现为局部淋巴结肿大，且随着病情的发展，邻近的淋巴结可迅速融合并固定；发病部位位于鼻腔、鼻窦的淋巴瘤患者多表现为鼻塞流涕、涕中带血，少数患者鼻涕含有脓性分泌物；发生于鼻咽部的淋巴瘤患者首发症状多为鼻塞；发生于口咽部、扁桃体的淋巴瘤患者的首发症状多为咽喉不适、咽喉有异物感等；发生于喉部的淋巴瘤患者的首发症状多为声嘶。多数头颈部淋巴瘤患者病情发展至晚期可出现体重进行性下降、持续发热等全身症状，且多伴有营养不良。本研究中患者的临床特点：①肿瘤好发于头颈外淋巴结，且发于扁桃体的肿瘤患者最多(31例，30.4%)，其次分别是鼻腔鼻窦(29例，28.4%)、颈部(17例，16.7%)，而眼部、脑部、口腔、鼻咽、口咽、喉咽和喉等较少；②原发肿瘤的生长特点以增生型(39例，38.6%)和弥漫肿胀型(39例，38.6%)居多；③多无全身症状，发热患者仅13例(12.8%)；④T系与B系NHL在头颈部结外有各自的好发部位。本组病例显示以B细胞免疫表型的患者居多，且发病部位是影响细胞免疫学表型的重要因素。统计研究显示本组B细胞免疫表型患者的发病部位多集中在颈部、淋巴结、腮腺等处，而T细胞免疫表型患者的发病部位多集中在鼻腔、鼻窦等处。头颈部ML病理性特点缺乏特异性，影像学检查的参考价值亦十分有限，加之发病过程中肿瘤的生长情况、局部侵袭情况不同，极易与原发性占位病变以及其他疾病混淆，从而导致临床误诊。结内型ML早期主要表现为颈部淋巴结异常肿大，但无特异性表现，其与颈部良性肿瘤、淋巴结合等较难鉴别，且后期随着病情进展，邻近的淋巴结可逐步融合并增大固定，这一特征又与转移癌极为相似。结外型ML以NHL最多见，其临床类型主要以溃疡坏死型、增生肿块型、弥漫肿胀型为主，但研究所纳入的患者以增生肿块型、弥漫肿胀型居多，且多数患者早期发病时病情隐匿，临床表现极不典型，故常容易被误诊为鼻炎、扁桃体炎、淋巴结炎以及其他恶性肿瘤等。本组1例患者被误诊为面颈部多间隙感染，多方治疗无效后，多次行面部、颈部切开引流无好转，最后病理证实为来源于B细胞的NHL。鼻咽部NHL误诊的概率较大，这是由于多数鼻咽癌的首发症状即为颈部出现异常包块，且临床上鼻咽部NHL的发病率较低。周晓等(2004)报道鼻咽癌的临床误诊率高达35.8%，因此临床上出现颈部异常肿块且伴有淋巴结肿大，但无急性炎症反应、结核表现，经对症治疗后无好转，肿大淋巴结较孤立，与周围组织无粘连时应高度怀疑淋巴瘤。

目前淋巴瘤的临床诊断主要依靠病理学检查结果和免疫组织化学检查结果，且淋巴组织活检是诊断的金标准。通常情况下，细针穿刺活检仅可用于初步判断组织病理类型，无法明确淋巴结的结构以及淋巴瘤的病理分型，故无法为制定治疗方案提供可靠的临床参考，故目前临床上在明确外周淋巴结病变类型时多选用切割针吸活检(CNB)法以提高临床确诊率，且该方法已成为淋巴瘤疑似患者的首选[14]。Larson(1984)研究指出，当颈部出现多个或一群淋巴结异常肿大时，多无法确定穿刺活检的位置，故建议选择位置最低的淋巴结。为了证实病变性质，活检时应切除最大的而不是最易切除的淋巴结，这是因为体积较大的淋巴结，其诊断价值较高。淋巴结切除过程中需保持包膜完整，在保存组织样本时尽量避免选择冷冻切片。术中术者宜将淋巴结置于盐水中浸泡并快速送检，切勿将其置于干海绵或其他具有吸水性的物体表面，否则会造成淋巴结外层脱水，进而影响结果判读。取组织活检过程中需注意方法和策略，若选取组织过浅可误诊为慢性炎症组织，若组织病理为溃疡坏死型，应在清除坏死物的基础上再钳取病理组织并适当保留周围新鲜的正常组织。首发于鼻腔鼻窦者则在鼻内镜下进行。淋巴瘤的传播方式主要为局部转移，多从原位病灶向周围转移，但亦有直接转移至

远处淋巴结的情况，且这种情况多见于 NHL[15]。因此在临床上发现可疑病例，特别是同时伴有淋巴结进行性肿大、局部溃疡等情况时，除需完善临床常规检查之外还应行腋下、腹股沟等远处淋巴结检查，并行颈部、腹部 B 超了解肿大淋巴结的具体形态、与周围组织粘连情况等，从而提高临床诊断率。CT 和 MRI 等影像学检查尽管无法用于诊断，但可为淋巴瘤的诊断提供一定的参考[16]。

关于 ML 的治疗，许多学者主张采取综合治疗方式[17-18]，即局部放疗、化疗相结合，但因淋巴瘤患者的病情较为复杂，个体差异较大，发病位置多变，临床病理分型多不相同，故需根据患者的实际情况制定个体化的治疗方案，且在治疗上更加重视肿瘤病理类型而非发病部位[19]。研究表明，鼻腔鼻窦 NHL 对化疗不敏感[20]，故应首选放疗[18]。首选方案对于疾病的治疗十分重要，其可决定整个治疗过程是否能够成功。近年来，基因工程的发展为 ML 的治疗提供了新思路，笔者认为头颈部 NHL 患者的临床预后多较为理想，生存率较高，故治疗时应充分、综合考虑肿瘤的病理分型、生长部位、临床分期等因素，结合患者实际情况制定治疗方案。

参考文献

[1] 王欣，张圃. 头颈部淋巴瘤的病理、临床特征及预后评价研究[J]. 实用口腔医学杂志，2013，29(4)：578－580.

[2] Zapater E，Bagan JV，Carbonellet F，et al. Malignant lymphoma of the head and neck[J]. Oral Dis，2010，16：119－128.

[3] 刘丁丁，钱晓云，刘永泽，等. 84 例原发头颈部淋巴瘤临床及病理特征分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报，2018，32(11)：48－51.

[4] 赵志国，孙寒雪，张力平. 76 例头颈部淋巴瘤的临床病理回顾性分析[J]. 中国医科大学学报，2017，46(1)：75－78.

[5] 王小婷，时光刚，刘亦青，等. 鼻腔鼻窦肿瘤临床特征和病理组织学特点的分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志，2011，23(12)：1072－1074.

[6] 朱丽平，方平，刘业海，等. 鼻腔鼻窦恶性淋巴瘤临床诊断分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志，2015，29(3)：255－257.

[7] Ezzat AA，Ibrahim EM，El Weshi AN，et al. Localized non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring：clinical features，management，and prognosis of 130 adult patients[J]. Head Neck，2001，23(7)：547－558.

[8] 古庆家，崔晓波，刘亚峰. 头颈部非霍奇金淋巴瘤临床特征及误诊原因分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志，2005，11(3)：199－200.

[9] 李清明，李湘平，何英. 头颈部恶性淋巴瘤的临床特征及治疗[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志，2010，24(12)：551－553.

[10] UrquhaIt A，Berg R. Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck[J]. Laryngoscope，2001，111(9)：1565－1569.

[11] 曾婉婷，申莉，邹剑，等. 颈部非霍奇金淋巴瘤 36 例临床分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志，2012，26(21)：995－996.

[12] 陈琦，王悠，丁楠，等. 儿童鼻腔淋巴瘤 2 例并文献复习[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志，2016，30(16)：1333－1334.

[13] 徐志文. 头颈部原发性淋巴瘤结外非霍奇金氏淋巴瘤临床和细胞免疫学表型分析[J]. 耳鼻咽喉-头颈外科，2001，8(2)：80－83.

[14] 赵素萍，谢志海，肖健云. 100 例颈部肿块的临床分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志，2004，10(5)：279－281.

[15] 周晓，王伟，邱元正. 鼻咽恶性淋巴瘤 43 例误诊分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志，2004，10(1)：31－32.

[16] Pfeiffer J，Kayser G，Ridder GJ. Sonography-assisted cutting needle biopsy in thehead and neck for the diagnosis of lymphoma：can itreplace lymph node extirpation? [J]. Laryngoscope，2009，119：689－695.

[17] 叶任高. 内科学[M]. 5 版. 北京：人民卫生出版社，2002：640－643.

[18] Asaumi J，Yanagi Y，Hisatomi M，et al. The value of dynamic contrast-enhanced MRI in diagnosis of malignant lymphoma of the head and neck[J]. Eur J Radiol，2003，48(2)：183－187.

[19] Ha CS，Shadle KM，Medeiros LJ，et al. Localized non-Hodgkin lymphoma involving the thyroid gland[J]. Cancer，2001，91(4)：629－635.

[20] Boussen H，Sethom A，Beddouihech N，et al. [Primary sino-nasal lymphomas. Apropos of 25 cases][J]. Cancer Radiother，2001，5(2)：150－154.

[21] 陈东，王纾宜，李诗敏. 原发性鼻腔非霍奇金淋巴瘤的临床分期与预后的关系[J]. 中国临床医师杂志，2012，6(10)：2595－2597.

[22] Hatta C，Ogasawam H，Okita J，et al. Non-Hodgkin's malignant lymphoma of the sinonasal tract-treatment outcome for 53 patients according to REAL classification[J]. Auris Nasus Larynx，2001，28(1)：55－60.

（收稿日期：2019-06-10）