

原发系统型间变性大细胞淋巴瘤40例 临床特征及预后分析

陈英坤^{1,2} 俞文娟¹ 刘辉¹ 韦菊英¹ 钱文斌¹ 金洁¹

¹浙江大学医学院附属第一医院,杭州 310003; ²杭州市萧山区第一人民医院 311200

通信作者:俞文娟,Email:drwjyu@163.com

【摘要】 目的 分析原发系统型间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)的临床特征及预后因素。方法 回顾性分析2013年1月至2018年12月期间在浙江大学医学院附属第一医院住院治疗的40例ALCL患者的临床资料,总结其临床特征并分析其预后相关因素。结果 ①40例患者中男29例,女11例,中位年龄41(14~67)岁,Ann Arbor分期Ⅲ~Ⅳ期36例(90.0%),IPI评分中高危、高危23例(57.5%);25例(62.5%)有B症状,发热最为常见,其次为消瘦、盗汗;38例(95.0%)有结外侵犯;25例(62.5%)LDH升高;25例(62.5%)Ki-67≥80%;ALK阳性22例(55.0%),中位年龄29(14~67)岁,ALK阴性18例(45.0%),中位年龄51.5(19~67)岁,年龄差异有统计学意义($P=0.003$)。②40例患者均接受化疗,采用CHOP(环磷酰胺+多柔比星+长春地辛+泼尼松)方案18例,ECHOP(依托泊苷+CHOP)方案12例,其他方案10例;26例(65.0%)获得完全缓解(CR),ALK阴性($P=0.029$, $OR=13.458$)和Ki-67≥80%($P=0.04$, $OR=14.453$)是CR的独立影响因素,ECHOP方案的CR率高于CHOP方案[83.3%(10/12)对38.9%(7/18), $P=0.026$]。③LDH水平、IPI评分、ALK表达情况以及化疗方案的选择对无进展生存(PFS)和总生存(OS)影响有统计学意义($P<0.05$)。结论 ALCL发病男性居多,青少年至中老年均有发病,ALK阳性中年轻患者居多,诊断时临床分期晚,多数患者有结外侵犯,半数以上患者有B症状、LDH升高、Ki-67高表达;ALK表达与否、Ki-67表达水平以及化疗方案的选择可影响疗效,LDH水平、IPI评分、ALK表达与否以及化疗方案的选择可影响PFS和OS;ECHOP是较优的化疗方案,可改善预后。

【关键词】 间变性大细胞淋巴瘤; 间变性淋巴瘤激酶; 临床特征; 预后因素

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.03.007

Clinical characteristics and prognostic factors of 40 cases of primary systemic anaplastic large cell lymphoma

Chen Yingkun^{1,2}, Yu Wenjuan¹, Liu Hui¹, Wei Juying¹, Qian Wenbin¹, Jin Jie¹

¹The First Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 310003, China; ²The First People's Hospital of Xiaoshan District, Hangzhou 311200, China

Corresponding author: Yu Wenjuan, Email: drwjyu@163.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the clinical features and prognostic factors of primary systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL). **Methods** 40 ALCL cases treated in the First Affiliated Hospital of Zhejiang University from January 2013 to December 2018 were retrospectively analyzed. **Results** ① With a median age of 41 (14–67) years, there were 29 males and 11 females, 36 patients (90.0%) had Ann Arbor stage III–IV tumors, 23 patients (57.5%) were in high-intermediate or high international prognostic index (IPI) risk group. 25 patients (62.5%) had B symptoms, such as fever, emaciation and night sweat. 38 patients (95.0%) had extranodal invasion, 25 patients (62.5%) had higher LDH level, and 25 patients (62.5%) had high expression of Ki-67 (80% or more). With 22 ALK⁺ patients (55.0%) and 18 ALK⁻ patients (45.0%), there was a significantly difference in the median age of the two groups [29 (14–67) years old vs 51.5 (19–67) years old, $P=0.003$]. ② All patients received chemotherapy, 18 cases were treated with CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vindesine, prednisone), 12 cases with ECHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vindesine, prednisone, etoposide), 10 cases with other treatments and 26 patients (65.0%) obtained complete remission (CR). ALK⁻ ($P=0.029$, $OR=13.458$) and Ki-67 expression of 80% or more ($P=0.04$, $OR=14.453$) were independent factors of CR rate, the CR rate of ECHOP chemotherapy was higher than CHOP chemotherapy ($P=0.026$). ③ LDH

level, IPI score, ALK expression and chemotherapy regimen had significantly effect on progression free survival (PFS) and overall survival (OS) ($P < 0.05$). **Conclusion** The study shows that primary systemic ALCL usually occurs in males, the average age of ALK⁺ patients were younger than ALK⁻ patients. Most patients are in stage III - IV with extranodal invasion, more than half of the patients have B symptoms, elevated LDH, and high expression of Ki-67. The expression level of Ki-67, ALK expression, and chemotherapy regimen have prognostic value for CR rate, the LDH level, IPI score, ALK expression and chemotherapy regimen for PFS and OS. ECHOP is a better choice with improved prognosis.

【Key words】 Anaplastic large cell lymphoma; Anaplastic lymphoma kinase; Clinical features; Prognostic factors

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.03.007

间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)是一种少见且异质性明显的非霍奇金淋巴瘤(NHL),占成人NHL的1%~3%,占儿童及青少年淋巴瘤的10%~15%^[1-2]。ALCL的细胞遗传学特征是存在t(2;5)染色体异常,可表达间变性淋巴瘤激酶(ALK),根据患者是否表达ALK,分为ALK阳性ALCL和ALK阴性ALCL,二者临床特征及预后截然不同。2016年修订的WHO分类^[3]中将ALCL分为4种不同的类型:①原发系统型ALCL,ALK阳性;②原发系统型ALCL,ALK阴性;③乳房假体相关ALCL;④原发皮肤型ALCL。虽然4类ALCL形态学都以大细胞增殖为主且高表达CD30,但预后不同^[4]。我们回顾性分析了40例原发系统型ALCL患者的临床特征、治疗效果及预后情况,旨在进一步探寻影响本病预后的相关因素,提高对本病的认识,为临床预后评估及治疗提供参考。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析2013年1月1日至2018年12月31日浙江大学医学院附属第一医院血液科住院治疗的40例原发系统型ALCL患者,所有纳入患者均具有完整的临床和病理资料,诊断符合2016年WHO造血与淋巴组织肿瘤分类诊断标准^[3],完成治疗且随访时间超过6个月。因乳房假体相关ALCL和原发皮肤型ALCL临床罕见,且预后相对较好,不纳入研究。收集患者性别、年龄、免疫组化、B症状(发热、盗汗、体重减轻)、结外受累情况、骨髓受累情况、ECOG评分、初诊时LDH水平、ALK表达、Ki-67指数等资料。根据患者骨髓象、淋巴结活检、腹部B超、CT、MRI、PET-CT等检查结果,评价患者全身受累范围并进行Ann Arbor分期,进一步进行淋巴瘤国际预后指数(IPI)评分。

2. 治疗方法:40例患者均接受了初始化疗,采用CHOP(环磷酰胺+多柔比星+长春地辛+泼尼松)方案18例,ECHOP(依托泊苷+CHOP)方案12例,

CHOP-L(CHOP+左旋门冬酰胺酶)方案3例,HyperCVAD/MA(环磷酰胺+多柔比星+长春地辛+地塞米松/甲氨蝶呤+阿糖胞苷)方案交替7例,治疗剂量为标准剂量。化疗后1例患者接受放疗,1例应用本妥昔单抗(brentuximab vedotin),10例应用西达苯胺,13例接受自体造血干细胞移植。一线治疗未缓解或缓解后复发患者予二线DHAP(顺铂+阿糖胞苷+地塞米松)、ICE(异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷)、GDP(吉西他滨+顺铂+地塞米松)、MINE(美司钠+异环磷酰胺+米托蒽醌+依托泊苷)等方案化疗,无法耐受强化疗的予本妥昔单抗、西达苯胺等治疗。

3. 疗效评价:按照2014年Lugano疗效标准^[5]进行近期疗效评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。无进展生存(PFS)期指治疗开始到疾病复发、进展、死亡或随访终点的时间;总生存(OS)期指治疗开始到死亡或随访终点的时间。

4. 随访:全部病例以门诊及电话进行随访,随访截至2019年6月30日,死亡及失访病例以死亡、失访时间为随访终点。

5. 统计学处理:采用SPSS 23.0软件进行统计分析。计数资料的组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,生存率的组间比较应用Log-rank检验。影响CR的多因素分析采用Logistic回归分析。

结 果

1. 一般资料及临床特征:40例患者中男29例,女11例,男女比为2.64:1,中位发病年龄41.5(14~67)岁;Ann Arbor分期:I~II期4例(10.0%),III~IV期36例(90.0%)。25例(62.6%)有B症状,发热最为常见,其次为消瘦、盗汗;38例(95.0%)伴结外受累,其中27例(67.5%)有2个或2个以上结外病变,骨侵犯占32%(孤立或多发),软组织侵犯占27.5%;25例(62.5%)LDH升高。IPI评分:低危

5例(12.5%)、低中危12例(30.0%)、中高危13例(32.5%)、高危10例(25.0%);1例患者合并SWEET综合征,1例合并干燥综合征,2例合并慢性乙型肝炎;40例患者治疗前肝、肾功能均无异常。

2. 免疫组化特征: ALK阳性患者22例(55.0%),平均年龄(33.1±15.9)岁,中位年龄29(14~67)岁,ALK阴性患者18例(45%),平均年龄(48.1±13.9)岁,中位年龄51.5(19~67)岁,二者差异有统计学意义($z=2.856, P=0.003$);62.5%(25/40)的患者Ki-67≥80%,8.7%(2/23)BCL-2阳性,5.3%(1/19)PAX-5阳性,26.7%(4/15)CD56阳性。

3. 疗效影响因素分析:40例患者均接受了初始化疗,共有26例(65.0%)患者初始化疗后达CR,单因素分析显示:ALK阴性、Ki-67≥80%、结外侵犯≥2处、IPI 3~5分是影响CR危险因素(P 值均 <0.05) (表1)。将单因素有意义的客观指标进一步行Logistic回归分析,结果显示ALK阴性和Ki-67≥80%是影响CR的独立危险因素(表2)。本研究中,75.0%(30/40)的患者采用CHOP或ECHOP方案,其中CHOP组ALK阳性占44.4%(8/18),ALK阴性占55.6%(10/18),Ki-67≥80%占72.2%(13/18),ECHOP组ALK阳性占58.3%(7/12),ALK阴性占41.4%(5/12),Ki-67≥80%占58.3%(7/12),两种化疗方案中ALK表达情况和Ki-67表达强弱差异均无统计学意义($P>0.05$),应用CHOP或ECHOP作为初始化疗方案的患者的CR率分别为38.9%(7/18)、83.3%(10/12),差异有统计学意义($P=0.026$)。

4. 生存影响因素分析:至随访结束,40例ALCL患者有30例存活,10例死亡。中位PFS期为24(95%CI 4~44)个月,中位OS期未达到。LDH水平、IPI评分、ALK表达情况以及化疗方案的选择是影响PFS、OS的预后因素($P<0.05$) (表3)。应用CHOP或ECHOP作为初始化疗方案的患者的3年PFS率分别为(24.3±13.8)%、(80.8±12.2)% ($P=0.020$),3年OS率分别为(46.8±15.8)%、100.0% ($P=0.024$) (图1)。本研究还对标记了BCL-2、PAX-5、CD56的病例进行统计分析,结果显示CD56阴性患者的3年PFS、OS率均明显高于CD56阳性患者($P=0.042, P=0.039$),PAX-5阴性患者的3年OS率高于PAX-5阳性的患者($P=0.010$)。

讨 论

ALCL是一类临床少见的恶性淋巴瘤,既往研究显示ALK的表达与预后关系密切,但临床上我们

表1 影响40例间变性大细胞淋巴瘤患者初始化疗后完全缓解的单因素分析[例数(%)]

因素	例数	完全缓解	P 值
年龄			0.523
≤30岁	14	9(64.3)	
31~50岁	14	10(71.4)	
>50岁	12	6(50.0)	
B症状			0.433
无	15	11(73.3)	
有	25	14(56.0)	
LDH			0.673
正常	15	10(66.7)	
升高	25	15(60.0)	
ECOG评分			0.663
0~1分	27	18(66.7)	
≥2分	13	7(53.8)	
结外侵犯			0.019
0~1处	13	12(92.3)	
≥2处	27	13(48.1)	
IPI评分			0.026
0~2分	17	14(82.3)	
3~5分	23	11(47.8)	
ALK表达			0.033
阳性	22	17(77.3)	
阴性	18	8(44.4)	
Ki-67表达			0.040
<80%	14	12(85.7)	
≥80%	26	13(50.0)	

注:B症状:发热、盗汗、体重减轻;ECOG评分:美国东部肿瘤协作组体能状况评分;IPI:国际预后指数;ALK:间变性淋巴瘤激酶

表2 影响40例间变性大细胞淋巴瘤患者初始化疗后完全缓解的多因素分析

因素	P 值	OR(95% CI)
ALK表达(阳性,阴性)	0.029	13.458(1.303~139.013)
Ki-67表达(<80%,≥80%)	0.040	14.453(1.133~184.308)
结外侵犯(0~1处,≥2处)	0.330	3.928(0.251~61.537)
IPI评分(0~2分,3~5分)	0.174	6.018(0.452~80.078)

注:ALK:间变性淋巴瘤激酶;IPI:国际预后指数

发现,该类型淋巴瘤异质性明显,单纯依据ALK的表达情况评估预后还远远不够,我们需要从大量临床数据中去挖掘更多有用信息,进一步了解本病的临床特点、预后影响因素,探寻最佳治疗方案。

本研究显示ALCL发病的临床特点表现为:男性多于女性,ALK阳性ALCL多见于青年人,ALK阴性ALCL以中老年多见,与既往报道^[6-7]结论相似,患者就诊时多为晚期,本研究Ⅲ~Ⅳ期患者占比90%,与董菲等^[8]的报道相符,半数以上患者有B

表3 影响40例间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)患者无进展生存(PFS)和总生存(OS)的单因素分析($\bar{x}\pm s_x, \%$)

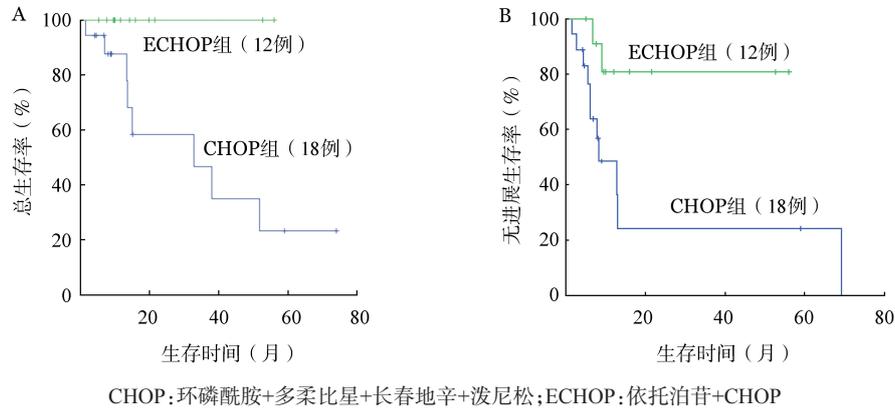
因素	例数	3年PFS			3年OS		
		率	χ^2 值	P值	率	χ^2 值	P值
年龄			0.013	0.908		2.829	0.093
<60岁	33	50.9±11.6			75.2±10.9		
≥60岁	7	28.6±23.7			25.0±21.7		
性别			0.346	0.556		1.055	0.304
男	29	47.1±12.1			73.7±10.7		
女	11	56.1±17.2			48.5±23.0		
Ann Arbor分期			0.007	0.931		0.454	0.500
I~II期	4	50.0±25.0			100.0		
III~IV期	36	44.9±12.2			59.4±12.3		
B症状			0.244	0.621		1.98	0.159
无	15	54.0±15.4			78.8±13.4		
有	25	39.9±15.1			60.8±13.9		
LDH			4.304	0.038		9.153	0.002
正常	15	75.7±12.4			100.0		
升高	25	20.2±15.6			45.8±14.6		
ECOG评分			0.004	0.948		0.462	0.497
0~1分	27	49.1±12.9			78.8±9.8		
≥2分	13	45.1±18.1			39.6±20.9		
结外侵犯数量			2.944	0.086		3.787	0.052
0~1处	13	67.1±17.2			100.0		
≥2处	27	40.6±11.9			48.4±14.7		
IPI评分			4.656	0.031		9.184	0.002
0~2分	17	69.2±13.7			100.0		
3~5分	23	34.9±13.0			34.2±16.9		
ALK表达			3.879	0.049		4.668	0.031
阳性	22	62.8±14.0			83.1±11.9		
阴性	18	22.6±13.4			44.4±17.0		
Ki-67表达			0.908	0.341		0.067	0.796
<80%	14	36.9±20.4			66.7±19.2		
≥80%	26	50.0±11.2			64.9±13.1		
化疗方案			5.400	0.020		5.124	0.024
CHOP	18	24.3±13.8			46.8±15.8		
ECHOP	12	80.8±12.2			100.0		
BCL-2表达			0.026	0.873		0.390	0.532
阳性	4	66.7±27.2			0.0		
阴性	19	54.3±13.9			79.5±11.3		
PAX-5表达			1.602	0.206		6.604	0.010
阳性	1	0.0			0.0		
阴性	18	66.8±12.8			81.0±13.3		
CD56表达			4.124	0.042		4.276	0.039
阳性	4	25.0±21.7			50.0±25.0		
阴性	11	71.6±14.0			75.0±21.7		

注:B症状:发热、盗汗、体重减轻;ECOG评分:美国东部肿瘤协作组体能状况评分;IPI:国际预后指数;CHOP:环磷酰胺+多柔比星+长春地辛+泼尼松;ECHOP:依托泊苷+CHOP;ALK:间变性淋巴瘤激酶

症状、LDH升高、Ki-67高表达,95%的患者有结外受累,且67.5%患者有2个及以上结外病变,骨、软组织是最常见结外累及部位。

单因素分析发现ALK表达与否、Ki-67表达强弱、结外侵犯数量、IPI评分对CR影响有统计学意义($P < 0.05$),多因素Logistic回归结果显示,仅ALK

表达情况和Ki-67表达强弱是CR的独立影响因素。虽结外侵犯数量、IPI评分并非CR的独立影响因素,结外侵犯数量≥2个的患者不能获得CR的风险是结外侵犯数0~1个患者的3.928倍,IPI评分3~5分的患者不能获得CR的风险是IPI评分0~2分患者的6.018倍,仍然具有一定的临床指导意义。



CHOP:环磷酰胺+多柔比星+长春地辛+泼尼松;ECHOP:依托泊苷+CHOP
图1 不同化疗方案对原发系统间变性大细胞淋巴瘤患者总生存(A)与无进展生存(B)曲线的影响

除此之外,化疗方案的选择对CR率也有影响,应用ECHOP作为初始化疗方案患者的CR率明显高于初始化疗方案应用CHOP方案组(83.3%对38.9%, $P=0.026$)。IPI评分、ALK表达、LDH水平是影响PFS、OS的因素,与文献[11-12]的研究一致。除此之外,化疗方案的选择对PFS、OS的影响也具有统计学意义。提示影响CR、PFS、OS的因素既有客观因素(ALK表达、Ki-67表达强弱、IPI评分等),也有医疗决策因素(化疗方案的选择),本研究显示ECHOP方案优于CHOP方案,可使患者获得更好的预后。

ALK表达与否与预后密切相关已得到大家广泛共识,本研究再次证明,ALK阳性的ALCL患者有更高的CR率及更长的PFS和OS期。但我们发现,个别ALK阴性的患者预后极好,有2例ALK阴性患者的PFS期分别为48.5、69.3个月,OS期分别为51.8、74.0个月,远高于所在ALK阴性组患者的中位PFS(12.7个月)和中位OS(21.0个月)。King等^[13]研究也发现:约有30%ALK阴性的ALCL患者携有DUSP22位点的重排,这些患者的预后良好,与ALK阳性的ALCL类似。由此可见,单纯依据ALK的表达情况评估预后还不够,今后随着检测手段的进步,应该在ALK分型的基础上再分亚组进行预后讨论。

关于ALCL患者其他免疫标志与预后的关系,目前报道较少,本研究将标记了BCL-2、PAX-5、CD56的病例做了统计,结果显示:CD56阴性患者3年PFS、OS率高于CD56阳性患者,PAX-5阴性患者的OS率高于PAX-5阳性患者,BCL-2的表达对PFS和OS影响无统计学意义,但因病例数过少,其临床意义有待进一步证实。既往有报道称高表达BCL-2蛋白的患者对化疗不敏感,预后较差^[9],有

PAX-5异常表达的T细胞淋巴瘤可能更具有侵袭性^[10],唐晓文等^[6]研究表明CD56阳性患者OS率较CD56阴性患者差,上述报道与本研究结果部分相符,BCL-2、PAX-5、CD56的表达对ALCL患者预后的影响值得进一步研究。

关于ALCL的治疗,目前国内外仍无标准的一线治疗方案,联合化疗仍是主要手段,临床上通常采用CHOP或类CHOP方案,多个研究表明,在CHOP中添加依托泊苷组成的ECHOP方案预后明显优于单纯CHOP方案^[14-16],本研究结论与之相符,其原因可能为依托泊苷是拓扑异构酶Ⅱ(ToPoⅡ)抑制剂,能诱导DNA双链和(或)单链裂解使细胞死亡,对生长迅速、细胞分裂活跃的肿瘤细胞作用尤为显著。本组患者Ki-67 $\geq 50\%$ 占37例(92.5%),Ki-67 $\geq 80\%$ 占25例(62.5%),提示ALCL患者肿瘤细胞生长迅速、细胞分裂活跃,因此化疗方案中加用依托泊苷能够取得更好的临床疗效。多个报道显示Ki-67水平与ToPoⅡ在肿瘤细胞中的表达呈正相关^[17-19],因此,ToPoⅡ在ALCL患者的表达情况值得我们进一步研究,以便为依托泊苷在ALCL患者的应用及良好疗效找到更佳的理论依据。对于复发难治的患者,可采用二线方案化疗,获得CR后行造血干细胞移植或尝试靶向药物,如CD30单抗或ALK抑制剂。国外还报道了3例复发难治ALCL患者,应用PD-1抑制剂Nivolumab治疗后表现出非常好的临床疗效和良好的耐受性^[20]。STAT3抑制剂是当下热门的研究领域,对于ALCL的治疗目前仍处于临床前的实验阶段^[21]。

综上,本研究结果显示ALCL总体上是一个预后相对较好的T细胞淋巴瘤类型,ECHOP方案优于CHOP方案。但本研究为单中心回顾性分析,样本量较少,研究结论待大样本甚至多中心协作的随机

对照前瞻性研究验证,以实现分层治疗并探索更加有效的治疗方案。

参考文献

- [1] Al-Hamadani M, Habermann TM, Cerhan JR, et al. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011 [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(9):790-795. DOI: 10.1002/ajh.24086.
- [2] Kinney MC, Higgins RA, Medina EA. Anaplastic large cell lymphoma: twenty-five years of discovery [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2011, 135(1):19-43. DOI: 10.1043/2010-0507-RAR.1.
- [3] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. *Blood*, 2016, 127(20):2375-2390. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- [4] Montes-Mojarro IA, Steinhilber J, Bonzheim I, et al. The Pathological Spectrum of Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(4) pii: E107. DOI: 10.3390/cancers10040107.
- [5] Sýkorová A, Pytlík R, Móciková H, et al. [Staging and Treatment Response Evaluation in Malignant Lymphomas - Czech Lymphoma Study Group Recommendations According to Criteria Revised in 2014 (Lugano Classification)] [J]. *Klin Onkol*, 2016, 29(4):295-302. DOI: 10.14735/amko2016295.
- [6] 唐晓文, 吴德沛. ALK阳性间变大细胞淋巴瘤的诊断与治疗进展[J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(3):208-211. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.03.018.
- [7] Greer JP, Kinney MC, Collins RD, et al. Clinical features of 31 patients with Ki-1 anaplastic large-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 1991, 9(4):539-547. DOI: 10.1200/JCO.1991.9.4.539.
- [8] 董菲, 刘彦, 李其辉, 等. 间变大细胞淋巴瘤临床特点及预后分析[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2018, 43(6):631-637. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2018.06.009.
- [9] ten Berge RL, Meijer CJ, Dukers DF, et al. Expression levels of apoptosis-related proteins predict clinical outcome in anaplastic large cell lymphoma [J]. *Blood*, 2002, 99(12):4540-4546. DOI: 10.1182/blood.v99.12.4540.
- [10] Kawakami K, Yazaki A, Ito R, et al. Refractory case of ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma with PAX-5 expression and T-cell receptor- γ gene rearrangement [J]. *J Clin Exp Hematol*, 2013, 53(3):251-254. DOI: 10.3960/jslr.53.251.
- [11] 王风华, 李宇红, 曾敬, 等. 57例原发性系统型间变大细胞性淋巴瘤临床分析[J]. *癌症*, 2009, 28(1):63-68. DOI: 10.3321/j.issn:1000-467X.2009.01.012.
- [12] Bennani-Baiti N, Ansell S, Feldman AL. Adult systemic anaplastic large-cell lymphoma: recommendations for diagnosis and management [J]. *Expert Rev Hematol*, 2016, 9(2):137-150. DOI: 10.1586/17474086.2016.1122514.
- [13] King RL, Dao LN, McPhail ED, et al. Morphologic Features of ALK-negative Anaplastic Large Cell Lymphomas With DUSP22 Rearrangements [J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(1):36-43. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000500.
- [14] Ellin F, Landström J, Jerkeman M, et al. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry [J]. *Blood*, 2014, 124(10):1570-1577. DOI: 10.1182/blood-2014-04-573089.
- [15] Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group [J]. *Blood*, 2010, 116(18):3418-3425. DOI: 10.1182/blood-2010-02-270785.
- [16] Chihara D, Fanale MA. Management of Anaplastic Large Cell Lymphoma [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2017, 31(2):209-222. DOI: 10.1016/j.hoc.2016.11.001.
- [17] 黄炳臣, 覃忠卫, 罗春英, 等. 大肠腺癌中拓扑异构酶 II α 和 ki67 的表达及意义 [J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(10):1637-1639. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2012.10.021.
- [18] 况丽平, 王媛媛, 管慧红, 等. Topo II α 和 Ki-67 在不同分子亚型乳腺癌组织中的表达及意义 [J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(5):778-780. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2014.05.033.
- [19] 孙冰生, 吴焕明. 非小细胞肺癌拓扑异构酶 II α 的表达及其与 Ki67、p53 的关系 [J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2004, 33(2):118-121. DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2004.02.003.
- [20] Rigaud C, Abbou S, Minard-Colin V, et al. Efficacy of nivolumab in a patient with systemic refractory ALK+ anaplastic large cell lymphoma [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(4) DOI: 10.1002/pbc.26902.
- [21] Werner MT, Zhang Q, Wasik MA. From Pathology to Precision Medicine in Anaplastic Large Cell Lymphoma Expressing Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK + ALCL) [J]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(10) pii: E138. DOI: 10.3390/cancers9100138.

(收稿日期:2019-10-20)

(本文编辑:刘爽)