

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2011.01.017

45 例间变性大细胞淋巴瘤临床病理特点及疗效分析

贺彬彬, 杨彬

Analysis of Clinicopathological Characters and Outcomes of 45 Patients with Anaplastic Large Cell Lymphoma

HE Bin-bin, YANG Bin

Department of Medical Oncology, Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430079, China

Abstract: Objective To investigate the factors affect on the clinicopathological characters, the outcome treatment and the prognostic of anaplastic large cell lymphoma (ALCL). **Methods** The clinical data of 45 patients with ALCL who received treatment in our hospital from Jan 2000 to Dec 2008 were analyzed retrospectively. The survival was estimated by Kaplan-Meier and the prognostic factors were analyzed with Cox model. **Results** 84.4% (38 patients) and 15.6% (7 patients) were primary cutaneous and systemic ALCL respectively. Twenty patients (44.4%) manifested with systemic symptoms and 8 patients (21.6%) with elevated level of lactate dehydrogenase. According to the International Prognostic Index (IPI) of Non-Hodgkin lymphoma, 31 patients (68.9%) were the low and low-intermediate risk. And anaplastic lymphoma kinase (ALK) was positive in 28 patients (62.2%). 26 patients (57.8%) were T-cell origin, 6 ones (13.3%) were B-cell origin markers 11 ones (22.2%) were null type and both the T-cell and B-cell markers were positive in the other two patients (4.4%). The response rates, 5-year overall survival rates of primary cutaneous and systemic ALCL were 100% and 92.1%, 83.3% and 63.9% ($\chi^2 = 0.707, P = 0.401$) respectively. The 5-year overall survival rates of patients with positive and negative ALK were 87.5% and 46.9% ($\chi^2 = 10.992, P = 0.01$). With the univariate analysis, the expression of ALK ($P = 0.01$), the score of IPI ($P = 0.000$) and the clinical staging ($P = 0.005$) were the prognostic factors affect the overall survival. With multivariate analysis, both ALK (0.012) and IPI ($P = 0.000$) were the independent prognostic factors. **Conclusion**

Approximately, 80% of ALCL are primary systemic and 60% of patients express the ALK. Both the response and the survival are satisfied. The ALK and IPI score are the independent prognostic factors affect the overall survival.

Key words: Lymphoma; Anaplastic large cell; Efficiency; Prognosis

摘要:目的 分析间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)的临床病理特点、远期效果和影响预后的因素。**方法** 回顾性分析2000年1月—2008年12月我院收治的45例ALCL患者的临床资料,并分析远期疗效,用Cox模型分析预后因素。**结果** 原发皮肤和系统性ALCL分别有7例(84.4%)和38例(15.6%)。20例(44.4%)伴有B症状者,乳酸脱氢酶升高者8例(21.6%),低危组、中低危组共31例(68.9%),28例(62.2%)ALK阳性。26例(57.8%)为T细胞来源,6例(13.3%)为B细胞来源,11例(22.2%)T细胞和B细胞标记均为阴性,为null型,2例T细胞和B细胞标记均为阳性。原发皮肤和系统性ALCL治疗后的有效率分别为100%和92.1%,5年OS率分别为83.3%和63.9%($\chi^2 = 0.707, P = 0.401$)。ALK阳性和阴性患者的5年OS率分别87.5%和46.9%($\chi^2 = 10.992, P = 0.01$)。单因素分析ALK表达状况($P = 0.01$)、国际预后指数评分($P = 0.000$)、临床分期($P = 0.005$)对生存期的影响有统计学意义,ALK的表达状况($P = 0.012$)和国际预后指数评分($P = 0.000$)是影响总生存期的独立因素。**结论** ALCL中约80%为原发系统性,近期和远期疗效较好,约60%的患者ALK阳性,ALK和国际预后指数为独立的预后因素。

关键词: 淋巴瘤; 间变大细胞; 疗效; 预后

中图分类号: R733.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2011)01-0059-04

收稿日期:2010-03-29;修回日期:2010-05-14

作者单位:430079 武汉,湖北省肿瘤医院肿瘤内科

作者简介:贺彬彬(1971-),女,硕士在读,主治医师,主要从事淋巴瘤的诊断与治疗工作

0 引言

间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALCL)作为非霍奇金淋巴瘤(Non-

Hodgkin lymphoma, NHL)的独立一类亚型,约占 NHL 的 2%~8%^[1]。ALCL 本身是一类异质性较强的类型,不同的亚型有其独特的临床病理学特征,对治疗的反应性和远期疗效差异较大^[1]。目前 ALCL 的标准治疗仍未统一,本研究回顾性分析我院收治的 45 例 ALCL 的临床病理特征及疗效,结果如下。

1 资料与方法

1.1 患者选择

自 2000 年 1 月—2008 年 12 月我院共收治 49 例 ALCL,其中 45 例(91.8%)资料完整者纳入本回顾性分析。治疗前所有患者均进行了实验室检测和影像学检查。分期标准采用 1989 年淋巴瘤 Cotswolds 分期标准。

1.2 病理及免疫组织化学检测

本组病例均经我院病理科专家确诊为 ALCL,其中 17 例(37.8%)患者的活检组织在我院取得,28 例(62.2%)患者的组织标本于外院取得,并借外院组织蜡块于我院再次病理及免疫组织化学确认。免疫组织指标主要包括 CD30、CD3、CD45RO、CD20、CD79 α 、ALK、LCA、S-100。

1.3 预后分组

根据 CD30、Ki-67、ALK 的表达情况分组分析患者的预后,参考 NHL 的国际预后指数分析患者的远期疗效^[2]。NHL 国际预后指数包括年龄>60 岁、血清乳酸脱氢酶升高大于正常值上限的 1.5 倍、行为状态评分(ECOG 标准)为 2~4、临床分期为 III 或 IV 期、结外组织器官受侵部位>1 个,具备上述因素每个计 1 分,有多个者计分取其总和,根据 NHL 预后指数将其分为低危组(0 或 1 分),中低危组(2 分),中高危组(3 分)和高危组(4~5 分)。

1.4 治疗

在 45 例患者中,40 例接受全身化疗,其中 36 例采用 CHOP 方案化疗:环磷酰胺 750mg/m²,d1;阿霉素(45~50) mg/m²,d1;长春新碱 2mg/m²,d1;强的松 100mg,d1~5;21 天为 1 个周期,2 例采用 COP 方案化疗:环磷酰胺 750mg/m²,d1;长春新碱 2mg/m²,d1;强的松 100mg,d1-5;21 天为 1 个周期,其他方案 2 例。化疗 4~8 周,中位 6 周期。17 例接受局部放疗,其中 7 例原发性皮肤性 ALCL 和 10 例系统性 ALCL 均行局部放疗。总剂量为 36~50Gy(中位 40Gy),每周五次,每次 2Gy;采用 6MX 线或 6~10MeV 电子线照射。7 例原发性皮肤性 ALCL 中有 5 例进行局部皮肤手术切除术+术后放疗,而未行全身化疗。

1.5 疗效评价及随访

近期疗效采用世界卫生组织实体肿瘤疗效评价标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(NC)和进展(PD)。远期疗效指标包括无病生存期(disease-free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS)。所有患者通过来我院就诊记录、电话或书信等方式随访,随访时间为 9~104 月,中位 44 月。

1.6 统计学方法

采用 SPSS15.0 软件进行数据分析。计数资料的比较采用 χ^2 检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 法并 log-rank 检验,预后因素分析采用 Cox 比例风险模型,取 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特点

男 29 例(64.4%),女 16 例(36.6%),男女比例为 1.81:1。年龄 9~76 岁,中位年龄 54 岁,其中年龄 ≤ 60 岁占 71.1%(32 例), > 60 岁占 28.9%(13 例)。有 B 症状者 20 例(44.4%),无 B 症状者 25 例(55.6%)。原发系统性 ALCL 38 例(84.4%),原发皮肤 ALCL 7 例(15.6%)。行为状态评分 0~1 分者 42 例(93.3%),2~4 分者 3 例(6.7%)。临床分期 I~II 期 20 例(44.4%),III~IV 期 25 例(55.6%)。乳酸脱氢酶升高者 8 例(21.6%),正常者 37 例(78.4%)。按国际预后指数分组:低危组、中低危组共 31 例(68.9%),中高危组、高危组共 14 例(31.1%)。结外组织器官受侵的数目 0、1、 ≥ 2 个者分别为 24 例(53.3%)、14 例(31.1%)、7 例(15.6%),其中累及骨髓者 4 例(8.9%)、肝脏 3 例(6.7%)、脾脏 6 例(13.3%)、皮肤 4 例(8.9%)、中枢神经系统 2 例(4.4%)、肺 7 例(15.6%)、胃肠道 3 例(6.7%)、韦氏环 5 例(11.1%),其他部位 2 例(4.4%)。

2.2 病理及免疫组织化学特点

所有患者 CD30 均呈阳性表达,28 例(62.2%) ALK 阳性,17 例(31.8%) ALK 阴性。根据细胞来源分类 26 例(57.8%)表达 T 细胞标记(CD3 和(或)CD45RO)者为 T 来源;6 例(13.3%)CD20 阳性者为 B 细胞来源;11 例(22.2%)T 细胞和 B 细胞标志均不表达,即为 null 细胞型;2 例 T 细胞和 B 细胞标记均为阳性。

2.3 近期疗效

7 例原发性皮肤 ALCL 治疗后均达 CR,有效率为 100%。在 38 例原发性系统性 ALCL 中,25 例(65.8%)达 CR,10 例(26.3%)达 PR,2 例(5.3%)

NC, 1 例(2.6%)进展;总有效率为 92.1%。

2.4 远期疗效

原发皮肤 ALCL 的 5 年 OS 率和 5 年 DFS 率均为 83.3%,原发性系统性 ALCL 的 5 年 OS 率为 63.9%,5 年 DFS 率为 78.6%。ALK 阳性和阴性患者的 5 年 OS 率分别 87.5%和 46.9% ($\chi^2 = 10.992, P = 0.01$),见图 1、2。

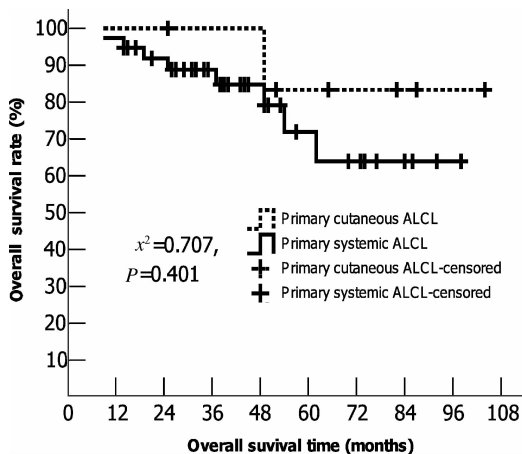


图 1 原发皮肤和系统性 ALCL 的生存曲线
Figure 1 The survival curve of primary cutaneous and systemic ALCL

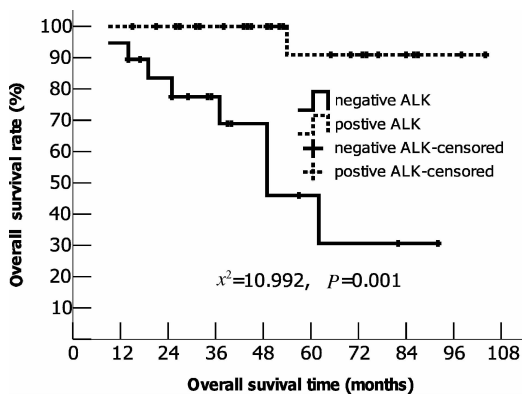


图 2 ALK 阳性和阴性患者的总生存曲线
Figure 2 The survival curve of ALCL patients with positive and negative ALK

2.5 预后因素

单因素分析不同预后因素的 5 年总生存期和 5 年无病生存期见表 1。ALK 阳性表达、国际预后指数评分 ≤ 2 分、临床 I、II 期患者的 5 年生存率高,差异有统计学意义。本研究中的所有预后因素对无病生存期的影响差异均无统计学意义。用 Cox 比例风险模型进行预后的多因素分析 38 例原发性系统性 ALCL 表明 ALK 的表达状况 ($P = 0.012$) 和国际预后指数评分 ($P = 0.000$) 是影响总生存期的独立因素,所有进入 Cox 比例风险模型的因素对无病生存的影响均未显示有统计学意义。

表 1 不同预后因素的 5 年 OS 率和 5 年 DFS 率

Table 1 The 5-year overall survival and disease-free survival rate in various prognostic factors

Prognostic factor	Overall survival (OS)			Disease-free survival (DFS)		
	5-year (%)	χ^2	P	5-year (%)	χ^2	P
Gender						
Male	68.6			75.0		
Female	67.5			90.0		
Age		1.590	0.207		0.244	0.621
≤ 60 years	70.2			87.5		
> 60 years	62.4			75.3		
B symptom		0.298	0.585		2.057	0.151
Yes	70.8			63.3		
No	76.6			93.3		
Expression of ALK		10.992	0.001		1.261	0.248
Negative	90.9			85.3		
Positive	46.0			66.7		
LDH		3.785	0.052		0.565	0.452
Elevated	46.7			62.4		
Normal	79.4			78.4		
Score of IPI		33.401	0.000		1.269	0.260
≤ 2	92.9			83.5		
> 2	51.9			66.7		
Clinical stage		8.027	0.005		0.526	0.468
I and II stage	81.7			82.9		
III and IV stage	48.4			62.5		

Note: aALK: anaplastic lymphoma kinase; LDH: lactate dehydrogenase; IPI: international prognostic index

3 讨论

国外关于 ALCL 的临床病理特点及治疗均为分类研究,本研究则同时分析了两类的临床病理特征、远期疗效和预后因素,这样对 ALCL 临床特点的了解更为全面。

本组患者中原发皮肤 ALCL 仅占 LALCL 10%~20%,其预后好;原发系统性 ALCL 占 80%左右,且其 B 症状多、临床分期较晚,易侵及结外组织器官,这与文献报道相似^[3-5]。Tilly 等^[5]报道的 146 例 ALCL 中,男女比例为 1.8 : 1,60 岁以下的患者达 70%以上,40%以上的患者伴有 B 症状,结外组织器官受累最多见的是皮肤、肺和骨髓,临床 III、IV 期的比例共达 60%。

ALCL 对治疗的反应性较好,本组研究中,有效率达 90%,与文献报道相似。原发皮肤 ALCL 的预后较好,24.4%的患者可自然消退,80%以上的患者可治愈,在治疗上仅需术后切除 + 局部放疗 ± 全身

化疗即可取得较好的疗效^[6]。而原发系统性 ALCL 的预后相对较差,本组研究中 65% 的患者达 CR,5 年总生存率为 63.9%,与文献报道一致。对原发系统性 ALCL 目前尚无标准治疗,多数研究^[3-5]表明原发系统性 ALCL 为高度侵袭性淋巴瘤,多采用含蒽环类药物联合化疗方案,初治的有效率约为 60%~95%,CR 率约为 60%~85%,5 年生存率在 40%~80% 之间。即使 ALCL 复发或其他部位受侵,再次治疗仍较敏感,因此总生存率比较高。

间变性淋巴瘤激酶(ALK)是 ALCL 相对比较独特的分子特征,在 ALCL 中的阳性表达率约为 60%,对 ALCL 的诊断、治疗和预后判断均有重要意义。ALK 是由于 ALCL 的染色体易位产生的融合蛋白,可引起细胞恶性转化,是作为 ALCL 发病的重要分子机制^[7]。目前检测 ALK 的主要方法包括免疫组织化学、荧光原位杂交和反转录聚合酶链反应,本研究采用的是免疫组织化学方法。临床研究表明 ALK 阳性的患者的临床特征与阴性者有差异:年轻的男性居多,其预后较好^[7]。在本组研究中同样证实 ALK 阳性患者的 5 年生存率高于阴性者,分别为 87.5% 和 46.9%,差异有统计学意义,与文献报道相似^[3]。

多个研究^{2-3,5}证实国际预后指数评分可较好的预测 NHL 的预后,低中危组的预后明显好于中高危组;本组研究中两组的 5 年生存率分别为 92.9% 和 51.9%,差异有统计学意义。本组单因素的结果表明国际指数评分和临床分期是 ALCL 的预后因素,LDH 升高的 5 年生存率低于正常者,其差别有统计学意义。本研究与王风华等^[3]的研究结果相

似,在他们的研究中 LDH 升高其预后差。

总之,原发皮肤 ALCL 疗效优于原发系统性 ALCL,原发系统性 ALCL 应以化疗为主的综合治疗策略,其远期疗效令人满意。ALK 的表达状况、LDH 水平、国际预后指数评分和临床分期均有助于判断原发系统性 ALCL 的预后,国际预后指数评分和 ALK 表达状况是原发系统性 ALCL 独立的预后因素。目前关于 ALCL 仍存在较多的问题尚未明确,在今后的研究需进行设计严谨的大样本研究探索其临床病理特征,取得最佳的综合化个体化的治疗策略。

参考文献:

- [1] Medeiros LJ, Elenitoba-Johnson KS. Anaplastic Large Cell Lymphoma [J]. *Am J Clin Pathol*, 2007, 127(5):707-722.
- [2] A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project [J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(14):987-994.
- [3] 王风华,李宇红,曾敬,等. 57 例原发系统型间变大细胞性淋巴瘤临床分析 [J]. *癌症*, 2009, 28(1):63-68.
- [4] 陈焱,何群,舒义刚,等. 29 例原发系统性间变大细胞淋巴瘤的病理特点及临床分析 [J]. *临床血液学杂志*, 2009, 22(3):132-134.
- [5] Tilly H, Gaulard P, Lepage E, et al. Primary Anaplastic Large-Cell Lymphoma in Adults: Clinical Presentation, immunophenotype, and Outcome [J]. *Blood*, 1997, 90(9):3727-3734.
- [6] Shi Q, Zhou X, Yan X, et al. Primary cutaneous CD30-positive anaplastic large cell lymphoma analysis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2002, 115(12):1802-1805.
- [7] 张丽红,浣孝强. 间变性淋巴瘤激酶阳性的间变性大细胞淋巴瘤研究进展 [J]. *现代肿瘤学*, 2006, 14(5):632-634.

[编辑:周永红;校对:刘红武]