

• 论著-研究报告 •

原发系统型间变性大细胞淋巴瘤 48 例临床特征及预后分析*

魏冲¹ 赵丹青¹ 张炎¹ 王为¹ 张薇¹ 周道斌¹

【摘要】 目的:探讨原发系统型间变大细胞淋巴瘤(ALCL)患者的临床特征及预后影响因素。方法:回顾性分析 2013 年 1 月—2021 年 3 月于北京协和医院诊治的 48 例 ALCL 患者的临床资料。结果:48 例患者中男 31 例,女 17 例,中位发病年龄 37(18~79)岁。ALK⁺ ALCL 14 例(29.2%),ALK⁻ ALCL 34 例(70.8%),Ann Arbor 分期Ⅲ~Ⅳ期患者比例达 79.2%,68.8%存在 B 症状,结外器官受累常见,54.2%存在>1 个结外器官受累。48 例患者中 46 例接受化疗,一线化疗方案包括 GDP-ML 方案 6 例,CHOEP/CHOP 方案 27 例,西达本胺联合 CHOP/CHOEP 方案 10 例,维布妥昔单抗联合 CHP 方案 3 例,一线化疗完全缓解(CR)率为 57.8%,总有效率为 71.1%。中位随访时间为 37(1~101)个月,整组患者 1 年及 3 年无进展生存率均为 41.2%,1 年及 3 年总生存(OS)率分别为 71.1%和 63.2%。ALK⁺ ALCL 组相比 ALK⁻ ALCL 组除发病年龄更为年轻外(中位发病年龄 25 岁 vs 50 岁),其余临床特征相似,ALK⁺ ALCL 组一线化疗的 CR 率及 OS 率均显著优于 ALK⁻ ALCL 组(CR 率:85.7% vs 41.2%, $P=0.003$;3 年 OS 率:92.3% vs 51.8%, $P=0.040$)。为排除年龄干扰,对<40 岁的 ALCL 患者进行亚组分析,ALK⁺ ALCL 组的 OS 率仍显著优于 ALK⁻ ALCL 组($P=0.002$)。多因素分析显示,ALK 表达为影响 OS 的独立良好预后因素。此外,ECOG 评分和肺部受累为影响 OS 的独立不良预后因素。肺部受累的 ALCL 患者一线化疗 CR 率低(36.4%),且远期生存情况较差(中位 OS 为 8 个月,3 年 OS 率为 31.1%)。结论:ALCL 整体较其他类型外周 T 细胞淋巴瘤预后相对良好。ALK⁺ ALCL 患者在化疗有效率和生存方面均显著优于 ALK⁻ ALCL 患者。除 ALK 表达提示良好预后外,ECOG 评分和肺部受累为影响 ALCL 患者 OS 的独立不良预后因素。在 CHOP 类化疗方案的基础上联合 CD30 单抗、组蛋白去乙酰化酶抑制剂等新药为目前外周 T 细胞淋巴瘤的治疗趋势。

【关键词】 间变大细胞淋巴瘤;间变性淋巴瘤激酶;化疗;预后因素

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.01.010

[中图分类号] R733.4 [文献标志码] A

Clinical characteristics and prognostic factors of 48 cases of primary systemic anaplastic large cell lymphoma

WEI Chong ZHAO Danqing ZHANG Yan WANG Wei ZHANG Wei ZHOU Daobin
(Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing, 100730, China)

Corresponding author: ZHANG Wei, E-mail: vv1223@vip.sina.com

Abstract Objective: To evaluate the clinical characteristics, survival and prognostic factors of primary systemic anaplastic large cell lymphoma(ALCL). **Methods:** Between January 2013 and March 2021, the clinical data of 48 patients with primary systemic ALCL who were treated in Peking Union Medical College Hospital were reviewed retrospectively. **Results:** There were 31 males and 17 females, and the median age at diagnosis was 37 (range, 18-79) years. 79.2% of patients were in Ann Arbor stage Ⅲ/Ⅳ and 68.8% had B symptoms. Extranodal involvement was relatively common with 54.2% of patients having more than 1 site of extranodal involvement. Of the 48 patients, 46 received initial chemotherapy. The first-line regimens included GDP-ML regimen in 6 patients, CHOP/CHOEP regimen in 27 patients, chidamide combined with CHOP/CHOEP regimen in 10 patients, and brentuximab vedotin(BV) combined with CHP regimen in 3 patients. The complete remission(CR) rate was 57.8% and the overall remission rate was 71.1%. The median follow-up time was 37(range, 1-101) months. The 1-year and 3-year progression-free survival rates were both 41.2% and the 1-year and 3-year overall survival(OS) rates were 71.1% and 63.2%, respectively. Despite younger onset age, patients with ALK⁺ ALCL had similar clinical characteristics compared with patients with ALK⁻ ALCL. Patients with ALK⁺ ALCL showed significant higher CR rate and superior OS compared with patients with ALK⁻ ALCL(the CR rates were 85.7% vs 41.2%, $P=0.003$, the 3-year OS rates were 92.3% vs 51.8%, $P=0.040$). To eliminate the confounding of age, subgroup analysis including only the ALCL patients under 40 years old showed that the OS of patients with ALK⁺

*基金项目:国家自然科学基金(No:81970188);北京市自然科学基金(No:7202154)

¹中国医学科学院、北京协和医学院 北京协和医院血液内科(北京,100730)

通信作者:张薇,E-mail:vv1223@vip.sina.com

ALCL was still significantly superior to that of ALK⁻ ALCL ($P=0.002$). Multivariate analysis showed that ALK expression was an independent prognostic factor for ALCL. In addition, multivariate analysis showed that ECOG score and lung involvement were independent adverse prognostic factors for OS. The CR rate of ALCL patients with lung involvement was lower (36.4%) and the OS was poorer with a median OS 8 months and 3-year OS rate 31.1%. **Conclusion:** In general, ALCL has a better prognosis than other types of peripheral T-cell lymphoma. Patients with ALK⁺ ALCL showed a significant higher CR rate and superior OS compared with patients with ALK⁻ ALCL. In addition to ALK expression which suggests good prognosis, ECOG score and lung involvement are independent adverse prognostic factors for OS in patients with ALCL. CHOP-like chemotherapies combined with new drugs such as BV and HDAC inhibitors are the current trend of peripheral T-cell lymphoma treatment.

Key words anaplastic large cell lymphoma; anaplastic lymphoma kinase; chemotherapy; prognostic factors

间变性大细胞淋巴瘤 (anaplastic large cell lymphoma, ALCL) 属于外周 T 细胞淋巴瘤 (peripheral T-cell lymphoma, PTCL) 的一种常见亚型^[1], 其发病占成人非霍奇金淋巴瘤的 2%~3%, 占 PTCL 的 12%~14%^[2-4]。如存在染色体易位导致位于 2p23 的间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 基因的重排及高表达, 则为 ALK⁺ ALCL, 如缺乏该基因的重排及表达, 则为 ALK⁻ ALCL。在 2017 版世界卫生组织 (WHO) 造血和淋巴系统肿瘤分类标准中, ALK⁺ ALCL 与 ALK⁻ ALCL 为两种独立的病理类型^[1]。ALK⁻ ALCL 与 ALK⁺ ALCL 虽具有极相似形态学特征且均强表达 CD30, 但二者预后截然不同。本研究回顾性分析了 48 例原发系统型 ALCL 的临床特征、疗效及预后, 对比 ALK⁺ 与 ALK⁻ ALCL 的差异, 探索疾病的预后影响因素, 旨在为临床评估及预后判断提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性分析 2013 年 1 月至 2021 年 3 月于北京协和医院血液科诊治的 48 例 ALCL 患者的临床资料。诊断标准参照 2016 年修订版 WHO 造血和淋巴系统肿瘤的分类标准^[1], 由我院病理科医师经组织学和免疫组织化学检查确诊。收集的临床数据主要包括性别、年龄、B 症状、东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态评分、全血细胞分析、血生化、EB 病毒 DNA (EBV-DNA)、影像学、骨髓涂片及活检、病理、治疗方案及疗效。临床分期采用 Ann Arbor 分期, 预后评分参照 IPI 评分标准^[5] 及 PIT 评分标准^[6]。

1.2 治疗方案

一线化疗方案包括 GDP-ML 方案 (吉西他滨、顺铂、地塞米松、甲氨蝶呤、培门冬酶)^[7], CHOP (环磷酰胺、表柔比星、长春地辛、泼尼松) 或 CHO-EP (环磷酰胺、表柔比星、长春地辛、依托泊苷、泼尼松) 方案, 西达本胺联合 CHOP/CHOEP 方案, 维布妥昔单抗 (Brentuximab Vedotin, BV) 联合 CHP (环磷酰胺、表柔比星、依托泊苷、泼尼松) 方案。

1.3 疗效评估及随访

疗效评估采用 2014 年 Lugano 疗效评价标准^[8], 分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD) 和进展 (PD)。客观有效率 (ORR) 为获得 CR 和 PR 患者的比例。总生存 (OS) 时间定义为从确诊之日起至因任何原因死亡或随访终止的时间。无进展生存 (PFS) 定义为从确诊之日起至出现疾病进展、死亡或随访终点的时间。随访方式包括住院治疗、门诊复查和电话随访。随访截止时间为 2021 年 5 月。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 23.0 和 GraphPad Prism 7.0 软件进行统计学分析。计数资料的组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验, 计量变量的组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 法。单因素分析采用 log-rank 检验, 多因素分析采用 Cox 回归模型, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

48 例患者中男 31 例, 女 17 例, 男女比例 1.82 : 1.00; 中位发病年龄 37 (18~79) 岁, >60 岁 13 例; 38 例 (79.2%) 起病时 Ann Arbor 分期为 III/IV 期, 33 例 (68.8%) 存在 B 症状, 15 例 (31.3%) ECOG 评分 ≥ 2 分, 26 例 (54.2%) 乳酸脱氢酶 (LDH) 升高 (> 250 U/L), 10 例 (20.8%) EBV-DNA 阳性, 28 例 (58.3%) 病理组织 Ki-67 指数 $\geq 80\%$ 。结外器官受累相对常见, 26 例 (54.2%) 存在 > 1 个结外器官受累, 主要的结外受累器官为皮肤及软组织 15 例 (31.3%)、骨 15 例 (31.3%)、肺 11 例 (22.9%)、肝脏 8 例 (16.7%)、胸膜 7 例 (14.6%)、肠道 7 例 (14.6%)、骨髓 7 例 (14.6%)、脾 5 例 (10.4%)。IPI 评分为中高危及高危组 (3~5 分) 的患者 26 例 (54.2%), PIT 评分为高危组 (2~4 分) 的患者 18 例 (37.5%)。

2.2 ALK⁺ 与 ALK⁻ ALCL 患者临床特点比较

本研究 48 例 ALCL 患者中, ALK⁺ 14 例 (29.2%), ALK⁻ 34 例 (70.8%)。ALK⁻ ALCL 组年龄 > 60 岁患者的比例显著高于 ALK⁺ ALCL 组

($P = 0.046$), 其余临床特征方面, 除 LDH > 250 U/L 的比例显著不同外 (ALK⁻ ALCL 组 64.7% vs ALK⁺ ALCL 组 28.6%, $P = 0.022$), 2 组间 B 症状、Ann Arbor 分期、ECOG 评分、结外受累器官 > 1 、IPI 评分比较差异均无统计学意义。ALK⁺ ALCL 组一线化疗获得 CR 的比例显著高于 ALK⁻ ALCL 组 (85.7% vs 41.2%, $P = 0.003$) (表 1)。

表 1 ALK⁺与 ALK⁻ ALCL 患者临床特点比较
例(%)

临床特征	ALK ⁺	ALK ⁻	χ^2	P
	ALCL (14 例)	ALCL (34 例)		
中位年龄(范围)/岁	25 (13~66)	50 (22~79)		0.017
>60 岁	1(7.1)	12(35.3)	5.730	0.046
存在 B 症状	11(78.6)	22(64.7)	1.454	0.228
Ann Arbor 分期 III/IV	11(78.6)	27(79.4)	0.087	0.768
ECOG 评分 ≥ 2 分	4(28.6)	11(32.4)	0.011	0.917
LDH > 250 U/L	4(28.6)	22(64.7)	5.636	0.022
结外受累器官 > 1 个	7(50.0)	19(55.9)	0.022	0.883
IPI 评分 3~5 分	6(42.9)	20(58.8)	1.052	0.305
一线化疗获得 CR	12(85.7)	14(41.2)	4.741	0.003

2.3 治疗方案与疗效

本研究 48 例患者中 46 例接受初始化疗, 其中 6 例一线化疗方案采用 GDP-ML 方案, 27 例采用 CHOEP/CHOP 方案, 10 例采用西达本胺联合 CHOP/CHOEP 方案, 3 例患者采用 BV+CHP 方案化疗; 另外 2 例患者因起病时一般情况差且合并高乳酸血症、休克未接受化疗。46 例接受初始化疗的患者中 45 例行疗效评估(1 例因感染性休克死亡, 未行疗效评估)。一线化疗获得 CR 者 26 例

(包括应用 GDP-ML 方案 2 例, CHOP/CHOEP 方案 17 例、西达本胺+CHOP/CHOEP 方案 5 例、BV+CHP 方案 2 例), CR 率为 57.8%; 获得 PR 者 6 例(包括应用 GDP-ML 方案 1 例, CHOP/CHOEP 方案 3 例、西达本胺+CHOP/CHOEP 方案 2 例), ORR 为 71.1%(32/45)。3 例(6.7%)疗效评估为 SD, 10 例(22.2%)疗效评估为 PD(包括应用 GDP-ML 方案 3 例, CHOP/CHOEP 方案 4 例、西达本胺+CHOP/CHOEP 方案 2 例、BV+CHP 方案 1 例)。采用 CHOEP/CHOP 方案化疗患者的 CR 率和 ORR 分别为 63.0%和 74.1%, 采用西达本胺联合 CHOP/CHOEP 方案化疗患者的 CR 率和 ORR 分别为 50.0%和 70.0%, 2 组患者的 CR 率及 ORR 比较差异均无统计学意义($P = 0.476$ 和 0.804)。8 例患者一线化疗获得缓解后行自体造血干细胞移植(auto-HSCT)巩固, 包括 1 例 ALK⁺ ALCL 患者和 7 例 ALK⁻ ALCL 患者, 其中 6 例在 auto-HSCT 后仍出现疾病复发。4 例患者一线复发/进展后再次诱导缓解后行异基因造血干细胞移植, 此 4 例均为持续缓解状态。

2.4 总体生存分析

中位随访时间为 37(1~101)个月。截至随访时间, 48 例 ALCL 患者中 30 例存活, 18 例死亡, 其中 16 例死亡原因为疾病进展, 2 例死亡原因为化疗后骨髓抑制期出现重症肺炎和血流感染。整组患者中位 OS 为 82 个月, 1 年及 3 年 OS 率分别为 71.1%和 63.2%; 中位 PFS 为 9 个月, 1 年及 3 年 PFS 率均为 41.2%(图 1)。ALK⁺ ALCL 与 ALK⁻ ALCL 患者的 OS 比较差异有统计学意义($P = 0.040$), ALK⁺ ALCL 组 1 年及 3 年 OS 率均为 92.3%, 而 ALK⁻ ALCL 组 1 年及 3 年 OS 率分别为 62.1%和 51.8%(图 2)。即使仅纳入年龄 < 40 岁的患者, ALK⁺ ALCL 与 ALK⁻ ALCL 患者的 OS 比较差异亦有统计学意义($P = 0.002$)(图 3)。

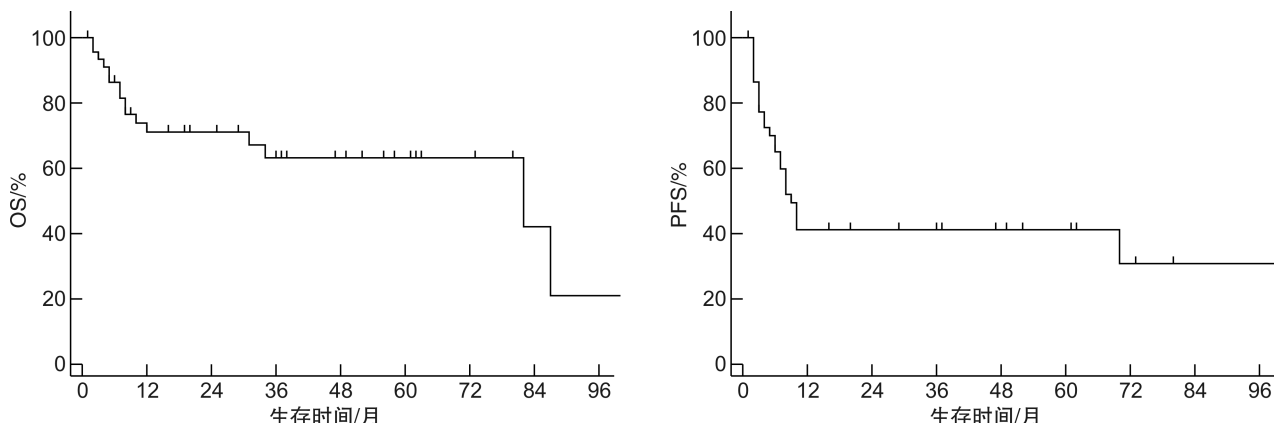


图 1 46 例 ALCL 患者的 OS 和 PFS 曲线

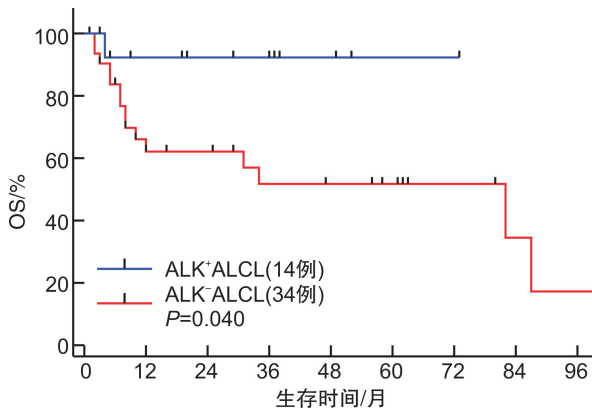


图 2 ALK⁺与 ALK⁻ALCL 患者的 OS 曲线

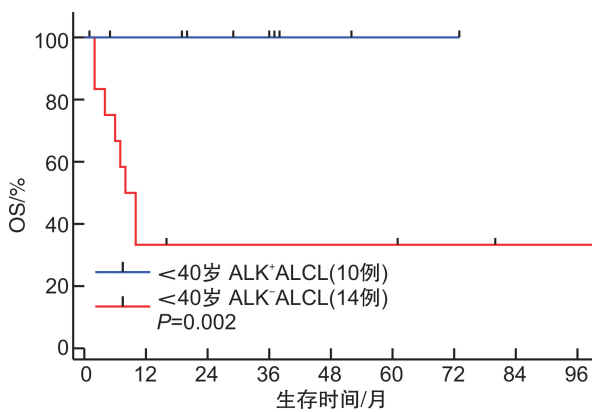


图 3 <40 岁的 ALK⁺与 ALK⁻ALCL 患者的 OS 曲线

2.5 影响 OS 的单因素及多因素预后分析

单因素分析显示,ALK 阳性、ECOG 评分 > 2 分、LDH 升高、肺受累、胸膜受累、IPI 评分中高危/高危和 PIT 评分中高危/高危为影响 OS 的预后因素 ($P < 0.05$)。将年龄 > 60 岁、ALK 阳性、ECOG 评分、LDH > 250 U/L、肺受累和胸膜受累纳入 Cox 回归模型进行多因素分析,结果显示,ALK 阳性、ECOG 评分和肺受累是影响 OS 的独立预后因素,ALK 阳性者预后较好,ECOG 评分升高及肺受累为独立不良预后因素(表 2)。肺受累患者一线化疗的 CR 率仅为 36.4%,中位 OS 仅为 8 个月,1 年及 3 年 OS 率分别为 46.7% 和 31.1%,其 OS 曲线与无肺部受累患者比较差异有统计学意义 ($P = 0.011$)(图 4),且研究中 2 例因感染死亡患者均为肺部受累的 ALK⁻ALCL 患者。

3 讨论

ALCL 是一种具有特征性病理表现的侵袭性 T 细胞淋巴瘤。ALCL 典型病理特征为肿瘤细胞大而不规则,伴马蹄形或肾形核仁,胞质丰富,CD30 弥漫强表达^[1]。如存在染色体易位导致 ALK 基因的重排及高表达,则为 ALK⁺ALCL。约 80% 的患者为经典的 t(2;5)(p23;q35) 形成 NPM1/ALK 融合基因,其他的伙伴基因包括

表 2 影响 ALCL 患者 OS 的 Cox 回归多因素分析

因素	HR	95%CI	P
年龄 > 60 岁			0.562
ECOG 评分 (每增加 1 分)	2.488	1.636~3.782	<0.001
ALK 阳性	0.108	0.014~0.825	0.032
LDH > 250 U/L			0.563
肺受累	3.370	1.118~10.155	0.031
胸膜受累			0.342

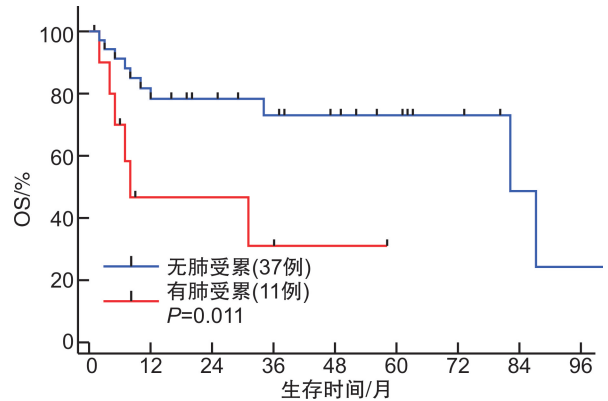


图 4 存在肺受累与不存在肺受累 ALCL 患者的 OS 曲线

TPM3、ATIC 和 TFG 等^[1,9]。既往研究显示,是否存在 ALK 基因的表达与预后密切相关。临床工作中发现该组患者存在一定的异质性,单纯依据 ALK 的表达情况评估预后远远不够,需从大量临床数据中总结特点、挖掘预后影响因素。

临床特征方面,本研究显示 ALCL 的发病男性多于女性,中位发病年龄为 37 岁。多数患者就诊时为疾病晚期,Ⅲ~Ⅳ期患者的比例近 80%,半数以上的患者存在 B 症状。结外器官受累常见,54.2% 的患者存在 2 个及以上结外病变,皮肤软组织、骨、肝脏、肺为最常见的结外累及部位。以上临床特点方面,本研究与既往研究报道相近。对比 ALK⁺与 ALK⁻ALCL 患者发现,ALK⁺ALCL 患者的发病年龄较 ALK⁻ALCL 患者更为年轻,2 组间发病年龄及 > 60 岁患者的比例差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。ALK⁻ALCL 组除 LDH 升高的比例显著高于 ALK⁺ALCL 组外,其余临床特征 2 组均较为相似。

ALK 表达与预后密切相关已得到广泛关注。大量回顾性研究表明,ALK⁺ALCL 患者的预后优于 ALK⁻ALCL 及其他类型 PTCL,ALK⁺ALCL 的 5 年 OS 率可达 70%~90%,而 ALK⁻ALCL 仅为 40%~60%^[10-13]。本研究同样发现,ALK⁺ALCL 组一线化疗获得 CR 率显著高于 ALK⁻ALCL 组(85.7% vs 41.2%, $P = 0.003$)。ALK⁺ALCL 组患者的生存亦显著优于 ALK⁻ALCL 组

(3 年 OS 率 92.3% vs 51.8%, $P=0.040$)。亦有研究通过多因素分析发现, ALK 表达并非为 ALCL 的独立预后因素, 而是与 ALK⁺ ALCL 患者更为年轻相关^[10-11]。基于以上研究争议, 本研究对 <40 岁的 ALCL 进行亚组生存分析发现, 即使仅纳入 <40 岁的患者, ALK⁺ 与 ALK⁻ ALCL 患者的 OS 仍差异有统计学意义 ($P=0.002$)。多因素预后分析也进一步证实 ALK 表达为影响 OS 的独立良好预后因素。

除 ALK 表达可用于评判预后外, 既往研究发现 $\beta 2$ 微球蛋白升高、LDH 升高、贫血、体能状态评分 >2 分和结外器官受累数量 >1 等均提示不良预后^[10-11, 14], 但少有研究针对具体脏器受累情况进行预后分析。本研究通过多因素分析发现, 肺部受累为影响 ALCL 患者 OS 的独立不良预后因素。本研究中肺部受累的患者不仅化疗所获 CR 率低 (36.4%)、生存情况差 (中位 OS 为 8 个月, 3 年 OS 率为 31.1%), 且在治疗过程中易发生感染, 2 例治疗相关死亡患者均存在肺部受累。但由于本研究中患者数量较少, 肺部受累在 ALCL 中是否具有独立预后意义, 仍有待大规模研究进一步证实。

对于 ALK⁻ ALCL 患者, 可通过检测 DUSP22 和 TP63 重排进一步区分预后。Parrilla Castellar 等^[15] 研究发现, DUSP22 重排阳性的 ALK⁻ ALCL 患者的预后与 ALK⁺ ALCL 患者相近, TP63 重排阳性的患者预后最差, 无 DUSP22 和 TP63 重排的患者预后居于两者之间, 5 年 OS 率分别为 90% (DUSP22 重排阳性)、85% (ALK⁺ ALCL)、17% (TP63 重排阳性) 和 42% (DUSP22 及 TP63 重排阴性的 ALK⁻ ALCL)。对于 ALK⁺ ALCL 患者, 应用 IPI 评分可有效区分预后。在国际外周 T 细胞淋巴瘤项目组的报道中, 依据 IPI 评分将 ALK⁺ ALCL 分为低危 (0~1 分)、低中危 (2 分)、中高危 (3 分) 和高危 (4~5 分) 组, 对应的 5 年 OS 率分别为 90%、68%、23% 和 33%^[10]。综上, ALK⁺ ALCL 患者的预后并非绝对优于 ALK⁻ ALCL, 同一病理类型间仍存在明显的异质性, 需进一步通过检测 DUSP22 和 TP63 重排及 IPI 评分协助区分预后。

关于 ALCL 的治疗, 美国国立综合癌症网络 (NCCN) 指南推荐的治疗方案包括 BV 联合 CHP、CHOP、CHOEP 或剂量调整的 EPOCH 方案, 并将自体干细胞移植作为一线巩固方案。既往回顾性研究发现, 在 CHOP 方案的基础上添加依托泊苷组成 CHOEP 方案可提高较年轻患者 (≤ 60 岁) 的总反应率及延长无事件生存^[16]。新型药物联合 CHOP 类方案为目前 PTCL 的治疗趋势, 包括组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂、叶酸拮抗剂、ALK 抑制剂和 CD30 单抗等。BV 是 CD30 单抗与

微管蛋白修饰分子形成的免疫交联物, 通过抗有丝分裂机制靶向杀伤表达 CD30 的细胞。ECHELON-2 研究对比了 BV+CHP 方案与 CHOP 方案在 CD30 阳性 PTCL (其中 70% 为 ALCL) 的疗效和安全性, 结果发现相较于 CHOP 组, BV+CHP 组的疗效及生存均获明显改善 (ORR 为 79%、CR 率为 64%、3 年 PFS 率和 OS 率分别为 52.9% 和 73.1%), 且安全性可控^[17]。西达本胺为中国原研的新型 HDAC 抑制剂, 其联合化疗用于复发/难治性 PTCL 的 ORR 为 51.2%, 且该药为口服剂型, 可用于缓解后的维持治疗^[18]。造血干细胞移植作为 ALCL 的一线巩固治疗及移植时机仍有争议, 目前多数研究推荐 ALK⁻ 及高危 ALK⁺ ALCL 患者在 CR1 的状态下中行 auto-HSCT 巩固^[19-20]。本研究中依据患者的年龄、经济和身体条件采用个体化的治疗, ≤ 60 岁的患者采用 CHOEP 方案化疗, >60 岁的患者采用 CHOP 方案, 部分患者在化疗的基础上联合西达本胺或 BV 治疗, 高危 ALCL 患者在 CR1 后行 auto-HSCT 巩固, 复发的年轻患者再次诱导缓解后行异基因造血干细胞移植。整组 CR 率为 57.8%, 3 年 PFS 率及 OS 率分别为 41.2% 和 63.2%, 疗效与生存相对满意。

综上, ALCL 是一种具有明显异质性的 PTCL 类型, 较其他类型 PTCL 预后相对良好。ALK⁺ ALCL 虽临床特征与 ALK⁻ ALCL 相近, 但其化疗的有效率和生存均明显优于 ALK⁻ ALCL。除 ALK 表达提示良好预后外, 本研究发现 ECOG 评分和肺部受累为影响 ALCL 患者 OS 的独立不良预后因素。在 CHOP 或 CHOEP 化疗的基础上联合 BV、HDAC 抑制剂等新药为目前 PTCL 的治疗趋势。本研究为单中心回顾性分析, 样本量较少, 预后因素及新药联合化疗的探索有待多中心协作或前瞻性研究验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Sun J, Yang Q, Lu Z, et al. Distribution of lymphoid neoplasms in China: analysis of 4,638 cases according to the World Health Organization classification [J]. *Am J Clin Pathol*, 2012, 138 (3): 429-434.
- [3] Cao C, Feng J, Gu H, et al. Distribution of lymphoid neoplasms in Northwest China: Analysis of 3244 cases according to WHO classification in a single institution [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2018, 34: 60-65.
- [4] Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes [J]. *J Clin Oncol*,

- 2008,26(25):4124-4130.
- [5] International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(14):987-994.
- [6] Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified(PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study[J]. *Blood*, 2004, 103(7):2474-2479.
- [7] Zhang Y, Zhang W, Li J, et al. Gemcitabine, cisplatin, and dexamethasone(GDP) in combination with methotrexate and pegaspargase is active in newly diagnosed peripheral T cell lymphoma patients; a phase 2, single-center, open-label study in China[J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(1):143-150.
- [8] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27):3059-3068.
- [9] Tsuyama N, Sakamoto K, Sakata S, et al. Anaplastic large cell lymphoma: pathology, genetics, and clinical aspects[J]. *J Clin Exp Hematop*, 2017, 57(3):120-142.
- [10] Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified; report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project[J]. *Blood*, 2008, 111(12):5496-5504.
- [11] Sibon D, Fournier M, Brière J, et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(32):3939-3946.
- [12] Armitage JO. The aggressive peripheral T-cell lymphomas; 2017[J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(7):706-715.
- [13] Liu W, Ji X, Song Y, et al. Improving survival of 3760 patients with lymphoma: Experience of an academic center over two decades[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(11):3765-3774.
- [14] 陈英坤, 俞文娟, 刘辉, 等. 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[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(3):222-227.
- [15] Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes[J]. *Blood*, 2014, 124(9):1473-1480.
- [16] 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.
- [17] Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma(ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10168):229-240.
- [18] Shi Y, Jia B, Xu W, et al. Chidamide in relapsed or refractory peripheral T cell lymphoma: a multicenter real-world study in China[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1):69.
- [19] Park SI, Horwitz SM, Foss FM, et al. COMPLETE Investigators. The role of autologous stem cell transplantation in patients with nodal peripheral T-cell lymphomas in first complete remission: Report from COMPLETE, a prospective, multicenter cohort study[J]. *Cancer*, 2019, 125(9):1507-1517.
- [20] 卢柠, 李晓帆, 董玉君, 等. 造血干细胞移植治疗间变性大细胞淋巴瘤的临床分析[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(2):117-122.

(收稿日期:2021-09-08)

(上接第 51 页)

- [20] Zhu W, Chen W. Bortezomib-based treatment for multiple myeloma patients with renal impairment: A systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(46):e5202.
- [21] 何孜岩. 探究硼替佐米对新发骨髓瘤患者肾功能的影响[J]. *黑龙江医药*, 2016, 29(3):471-473.
- [22] Stansborough RL, Gibson RJ. Proteasome inhibitor-induced gastrointestinal toxicity[J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2017, 11(2):133-137.
- [23] 叶宇凡, 张林娜, 陈晓玲, 等. 真实世界国产硼替佐米治疗初诊多发性骨髓瘤疗效评价[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(5):327-331.

(收稿日期:2021-07-30)