

12 例间变性淋巴瘤激酶阳性间变性大细胞淋巴瘤临床分析*

李开然¹ 徐开林^{1,2} 朱锋^{1,2}

【摘要】 目的:分析间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)的临床特征,探讨治疗效果、预后影响因素及临床治疗方案。方法:收集2014年12月—2021年12月在徐州医科大学附属医院初治的12例ALK⁺ALCL患者的临床资料,回顾性分析其临床特点、治疗效果及预后生存情况。结果:12例患者的中位发病年龄为28(14~45)岁,其中男11例。11例(91.67%)患者初诊时评估晚期(Ⅲ~Ⅳ期),7例(58.33%)患者合并B症状,5例(41.67%)患者LDH升高,4例(33.33%)患者以浅表淋巴结肿大为首发部位,7例(58.33%)患者伴有腹腔淋巴结肿大。6例(50.00%)患者伴有结外侵犯,3例(25%)患者≥2个结外部位侵犯。2例(16.67%)患者IPI评分为高中危/高危组(3~5分);7例(58.33%)患者aaIPI评分为高中危/高危组(3~5分)。Ki-67≥80%、结外侵犯≥2处、aaIPI 3~5分、一线化疗方案是影响初始化疗后达CR的不良因素。CRP升高、结外侵犯≥2处、IPI 3~5分、aaIPI 3~5分、Ki-67≥80%、一线化疗方案是影响患者PFS的预后因素,IPI评分是影响OS的预后因素。3例患者联合自体造血干细胞移植后始终处于临床缓解状态。结论:ALK⁺ALCL多见于男性,发病年龄较早,大多数患者诊断时处于疾病晚期。一线化疗的选择,对ALK⁺ALCL患者初始CR率以及PFS均有影响;自体造血干细胞移植作为巩固疗效或复发患者选择的治疗方案疗效可观。

【关键词】 ALK 阳性间变性大细胞淋巴瘤;临床特征;预后因素

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.05.011

[中图分类号] R733.4 [文献标志码] A

Clinical analysis of 12 cases with ALK-positive anaplastic large cell lymphoma

LI Kairan¹ XU Kailin^{1,2} ZHU Feng^{1,2}

(¹Blood Disease Institute, Xuzhou Medical University, Xuzhou, 221004, China; ²Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University)

Corresponding author: ZHU Feng, E-mail: frankfeng_2004@126.com

Abstract Objective: To analyze the clinical characteristics of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma (ALCL), and to explore the treatment effect, prognostic factors and clinical treatment plan. **Methods:** The clinical data of 12 ALK⁺ALCL patients who were initially treated in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from December 2014 to December 2021 were collected. The clinical characteristics, therapeutic effect and prognosis were retrospectively analyzed. **Results:** The median age of the patients was 28 years(14-45 years), including 11 males. Eleven patients(91.67%) had advanced stage(Ⅲ-Ⅳ) at initial diagnosis, 7 patients(58.33%) had B symptoms, 5 patients(41.67%) had elevated LDH, 4 patients(33.33%) had superficial lymphadenopathy as the initial site, and 7 patients(58.33%) had abdominal lymphadenopathy. Six patients(50.00%) had extranodal invasion, and 3 patients(25.00%) had ≥2 extranodal invasion. According to IPI score, 2 patients (16.67%) were in intermediate-high risk/high risk group (3-5 points); According to aaIPI score, 7 patients (58.33%) were in intermediate-high risk/high risk group (3-5 points). Ki-67≥80%, extranodal invasion≥2, aaIPI 3-5, and first-line chemotherapy regimen were the adverse factors affecting CR after initial chemotherapy. Elevated CRP, extranodal invasion≥2, IPI score 3-5, aaIPI score 3-5, Ki-67≥80%, and first-line chemotherapy regimen are the prognostic factors for PFS, and IPI score was the prognostic factor for OS. Three patients remained in clinical remission after autologous hematopoietic stem cell transplantation. **Conclusion:** ALK⁺ALCL is more common in men, the age of onset is young, and most patients are in the late stage of disease when diagnosed. The choice of first-line chemotherapy has an impact on the initial CR rate and PFS of ALK⁺ALCL patients. ASCT is effective as the treatment of choice for consolidation or patients with recurrence.

Key words ALK-positive anaplastic large cell lymphoma; clinical features; prognostic factors

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:82170187)

¹徐州医科大学血液病研究所(江苏徐州,221004)

²徐州医科大学附属医院血液科

通信作者:朱锋,E-mail:frankfeng_2004@126.com

间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALCL)是一种侵袭性外周T细胞淋巴瘤(peripheral T cell lymphoma, PTCL),也称Ki-1淋巴瘤,最早于1985年由德国病理学家Stein等^[1]报道,为一组由CD30(Ki-1)抗体阳性表达的大细胞为特征的肿瘤。其多含特殊的标志细胞,该细胞胞质丰富,核形态通常为马蹄形或肾形,因此被命名为ALCL,约占成人非霍奇金淋巴瘤的3%,占儿童淋巴瘤的10%~20%^[2]。该病发病率低,导致临床医生对此认识不足,容易造成误诊、漏诊,故将本院收治的12例ALK⁺ALCL患者临床资料总结如下,旨在为临床的诊断和治疗提供指导。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性收集2014年12月—2021年6月在徐州医科大学附属医院初治的12例ALK⁺ALCL患者的临床资料。纳入及诊断标准:所有入组患者均通过病灶活检送病理及免疫组织化学检查,或经体液细胞学(或)骨髓细胞学、分子生物学和(或)免疫表型确诊,依据2008年及2016年世界卫生组织(WHO)淋巴造血系统肿瘤分类标准确诊,按照Ann Arbor分期系统分期。排除标准:①患者治疗前临床基线资料及治疗资料不完整;②ALCL其他类型:乳房假体相关ALCL、原发皮肤型ALCL、ALK⁻ALCL;③ALK⁺ALCL鉴别疾病:经典型霍奇金淋巴瘤等。

1.2 指标

患者性别、年龄、病程、首发部位、初诊时淋巴结与结外病灶累及情况、美国东部肿瘤研究组(ECOG)评分、临床分期、分组、国际预后指数(international prognostic index, IPI)评分、经年龄校正的国际预后指数(aaIPI)评分、病理、血常规、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、 β 2-微球蛋白(β 2-microglobulin, β 2-MG)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等实验室检查结果;治疗方案及疗效,生存状况。

1.3 疗效评价

采用PET-CT和(或)CT进行疗效评价。参照2014年修订的Lugano分期和疗效评价标准,近期疗效分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progression disease, PD),以CR+PR计算客观缓解率(objective response rate, ORR)。

1.4 随访

根据患者住院病历、门诊就诊资料及电话咨询进行随访。随访截止时间为2022年5月1日。总生存(overall survival, OS)是指从疾病确诊至任何原因导致死亡的时间或随访截止时间;无进展生存

(progression free survival, PFS)是指从疾病确诊至PD或复发或任何原因导致死亡的时间或随访截止时间。

1.5 统计学方法

采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。采用Kaplan-Meier法计算PFS和OS并绘制生存曲线,单因素分析采用log-rank检验比较不同临床特征生存率,多因素分析采用Cox回归风险模型分析各临床因素对预后的影响,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

12例患者的中位发病年龄为28(14~45)岁,其中男11例,女1例。11例(91.67%)患者初诊时评估晚期(III~IV期),7例(58.33%)患者合并B症状,5例(41.67%)患者LDH升高,4例(33.33%)患者以浅表淋巴结肿大为首发部位,7例(58.33%)患者伴有腹腔淋巴结肿大。6例(50.00%)患者伴有结外侵犯,3例(25.00%)患者 ≥ 2 个结外部位侵犯,主要累及骨骼、软组织、肝、肺、胃肠道,无骨髓受累患者。完善危险度分层,依据IPI评分,10例(83.00%)患者为低危/低中危组(≤ 2 分),2例(16.67%)患者为高中危/高危组(3~5分)。因全组患者年龄均 < 60 岁,依据aaIPI评分,5例(41.67%)患者为低危/低中危组(≤ 2 分),7例(58.33%)患者为高中危/高危组(3~5分),见表1。

2.2 免疫组织化学结果

病理结果显示所有患者CD30、ALK均为阳性,其中66.67%(6/9)患者CD2阳性,63.64%(7/11)CD3阳性,80.00%(8/10)CD5阳性,71.43%(5/7)TIAI阳性,100.00%(5/5)上皮抗原阳性,50.00%(6/12)Ki-67 $\geq 80\%$,无pax-5阳性,20.00%(1/5)CD56阳性。

2.3 治疗情况

7例(58.33%)患者首选CHOP方案,4例(33.33%)患者首选CHOPE方案,1例(8.33%)患者选择包含VP16其他方案。所有患者均接受规范治疗,其中7例经单纯化疗治疗,3例为化疗后自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT),1例为联合嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)治疗,1例为化疗结合放疗。

2.4 疗效分析

12例患者均接受了初始化疗,共有7例(58.33%)患者初始化疗后达CR, ORR为75.00%。单因素显示Ki-67 $\geq 80\%$ 、结外侵犯 ≥ 2 处、aaIPI 3~5分是影响初始化疗后达CR的危险因素($P < 0.05$)。本研究中,一线化疗方案可根据

是否包含 VP16 分为 2 组,应用 CHOP 作为初始化疗方案的患者 CR 率为 28.57%(2/7),含 VP16 化疗组的患者 CR 率为 100.0%(5/5),差异有统计学意义($P=0.028$),见表 2。CHOP 化疗组 Ki-67 \geq

80%占 85.71%(6/7),含 VP16 化疗组 Ki-67 $<$ 80%占 100.0%(5/5),2 种化疗方案中 Ki-67 表达强弱差异有统计学意义($P=0.015$)。

表 1 12 例患者临床特征

患者序列	性别	年龄/岁	CRP	LDH	B 症状	结外侵犯 \geq 2 处	分期	初始治疗后达 CR	生存状态
1	男	45	升高	正常	是	是	IV	否	生存
2	男	35	正常	正常	否	否	I	是	生存
3	男	24	正常	正常	否	否	IV	是	生存
4	男	28	正常	升高	是	否	IV	是	生存
5	男	38	正常	正常	否	否	III	是	生存
6	男	26	正常	正常	是	否	III	否	生存
7	男	38	升高	正常	是	否	IV	否	死亡
8	男	36	升高	升高	否	是	IV	否	生存
9	女	15	正常	升高	是	是	III	否	生存
10	男	42	升高	升高	否	否	III	是	生存
11	男	19	正常	正常	是	否	IV	是	生存
12	男	14	正常	升高	是	否	III	是	生存

表 2 影响 12 例患者初始化疗 CR 的单因素分析

临床因素	例数	初始治疗后达 CR	P	临床因素	例数	初始治疗后达 CR	P
年龄/岁			1.000	结外侵犯 \geq 2 处			0.045
\leq 30	6	4(66.7)		否	9	7(77.8)	
$>$ 30	6	3(50.0)		是	3	0	
B 症状			0.293	Ki-67/%			0.015
是	7	3(42.9)		$<$ 80	6	6(100.0)	
否	5	4(80.0)		\geq 80	6	1(16.7)	
血沉/(mm/h)			0.576	IPI 评分			0.152
$<$ 50	8	4(50.0)		低危/低中危组	10	7(70.0)	
\geq 50	4	3(75.0)		高中危/高危组	2	0	
CRP			0.072	aaIPI 评分			0.028
正常	7	6(85.7)		低危/低中危组	5	5(100.0)	
升高	5	1(20.0)		高中危/高危组	7	2(28.6)	
LDH			0.558	治疗含 VP16			0.028
正常	7	5(71.4)		否	7	2(28.6)	
升高	5	2(40.0)		是	5	5(100.0)	

2.5 生存分析

12 例患者中位随访时间为 21(4~88)个月,5 年 PFS 率、OS 率分别为 60%、92%(图 1)。仅 1 例病情进展迅速,化疗 4 个周期后死亡;6 例仅单纯化疗始终处于临床缓解状态;3 例联合 ASCT 后始终处于临床缓解状态;1 例联合 CAR-T 后疗效评估达 SD。单因素分析发现,CRP 升高($P=0.011$)、Ki-67 \geq 80%($P=0.01$)、结外侵犯 \geq 2 处($P=0.025$)、IPI 3~5 分($P<0.001$)、aaIPI 3~5 分($P=0.022$)、一线化疗方案($P=0.047$)是影响 PFS 的预后因素,差异有统计学意义,仅 IPI 3~5 分($P=0.025$)是影响 OS 的预后因素。Cox 回归进行多因素分析各临床因素对 PFS、OS 的影响,差异无统计学意义。

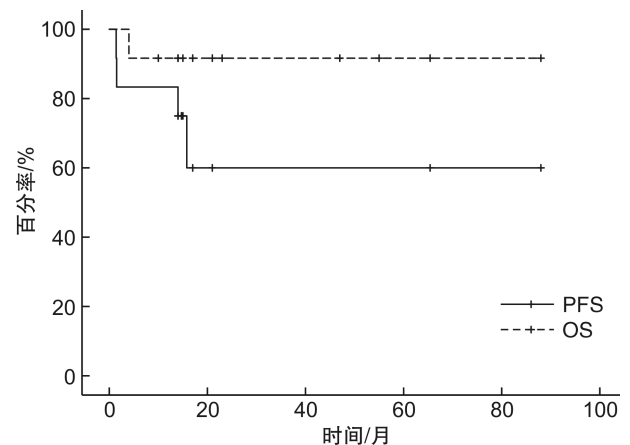


图 1 患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

ALCL 约占 PTCL 的 7%, 北美比欧洲常见, 但在亚洲则很少见^[3]。该疾病是一种 T/Null 细胞淋巴瘤, 典型表现是 CD30 的表达^[4]。2p23 处的 ALK 基因与 5q35 处的核磷酸蛋白 (nucleolar phosphate protein, NPM) 基因融合, 是 ALK⁺ ALCL 的特征性遗传改变^[5]。约 80% 的患者 NPM-ALK 融合蛋白表达阳性, 故 2008 年 WHO 恶性淋巴瘤分类将 ALK⁺ ALCL 定义为一个独立类型^[6]。大多数 ALK⁺ ALCL 患者的 EMA 和细胞毒性标记物 (TIA1、颗粒酶 B 和穿孔素) 具有免疫反应性, 并且表达一种或更多的 T 细胞表面抗原 (最常表达 CD2 和 CD5), 然而也有丢失 T 细胞表面抗原呈裸细胞表型^[7]。尽管存在罕见的 CD8 阳性患者, 但大多数 PAX5、EBV、CD56 和 CD15 呈阴性 (已经报道了一些 CD15 和 CD56 可变表达的患者^[8-9])。临床上 ALK⁺ ALCL 患者以男性为主, 大多数患者 < 60 岁, 成年人发病中位年龄在 30 岁左右, 儿童多在 10 岁以下^[4]。临床表现为晚期疾病 (III/IV 期), 伴随 B 症状, 常表现为淋巴结肿大, 约 20% 的患者可见结外受累, 受累部位以皮肤 (8%~21%)、软组织 (17%~21%)、骨骼 (12%~17%)、肝脏 (3%~17%) 和骨髓 (0~16%) 常见^[10-11]。其临床预后较好, 5 年 OS 率可达 70%~90%^[12]。在本研究中, 结果与上述 ALK⁺ ALCL 特征相符。

关于 ALCL 患者预后因素的报道相对较少, ALK 的表达与较好的预后相关已被广泛认可^[13], IPI 评分被认为是预测 ALK⁺ ALCL 的有效工具, 但一定程度上是基于包括 ALK⁺ 和 ALK⁻ 患者的结果。德国高级非霍奇金淋巴瘤研究组 Sibon 等^[14]报道, IPI 评分仍是一个强有力的独立预后因子, 并证明将 VP16 纳入诱导化疗可显著改善 PFS 和 OS, 而与 IPI 和年龄无关。鉴于 IPI 的年龄截止值为 60 岁, Cederleuf 等^[15]认为它可能不太适合相对年轻的 ALK⁺ ALCL 患者。正如本研究中根据 IPI 和 aaIPI 对危险度分层的界定, IPI 评分中 16.67% 的患者为高中危/高危组, 而依据 aaIPI 评分, 高中危/高危组占 58.33%。有关免疫标志物对 ALK⁺ ALCL 预后影响的报道更少。Yu 等^[8]发现 ALK⁺ ALCL 中 CD56 表达约占 20.00%, 13 例患者中, CD56⁺ 患者分期明显早于 CD56⁻ 患者 ($P = 0.015$)。CD56⁺ 患者的 3 年 OS 率为 92.00%, 而 CD56⁻ 患者为 73.00%, 但 2 组的 OS 率差异无统计学意义。也有相关报道称 CD56⁺ 患者 OS 率较 CD56⁻ 患者差^[9], 上述报道存在矛盾, 表明 CD56 表达在预测 ALCL 的预后价值中似乎很难说明且复杂。本研究中 CD56 阳性表达率也为 20.00%, 但仅 1 例患者, 无法进行相关预后分

析。近些年来, 关于 ALCL 的免疫表型及遗传分子学的研究逐渐深入, 涉及 MYC 的机制也可能在 ALCL 中发挥重要作用^[16]。Chen 等^[17]表明 c-MYC 是 ALCL 患者 PFS 和 OS 的重要独立预后因素, 可预测 ALCL 患者较差的生存期。有研究报道, 在初次诊断时采用 PCR 方法来检测骨髓或外周血中是否存在肿瘤微小病灶, 以及初次治疗后的肿瘤微小残留病灶^[18-20]。上述研究进一步发现肿瘤微小病灶阳性患者疾病复发的风险明显高于阴性患者, 在一个疗程的化疗后检测到肿瘤微小残留病灶会带来非常高的复发风险。Mussiolin 等^[21]还研究了 ALK 抗体滴度水平, 同时结合肿瘤微小病灶对疾病进行分层。以上研究报道提示临床特征、病理结果、医疗决策均可能影响患者的预后, 探索更精准的分子学指标的预后因子对疾病进行更精准的危险分层, 有助于指导临床医生选择更佳的治疗方案。

针对 ALK⁺ ALCL 患者的标准治疗方案尚未统一。多项研究发现, 对于初治患者含蒽环类药物的多药治疗方案仍然是金标准^[14, 22-24]。对于年轻的 ALK⁺ ALCL 患者, 初始治疗应选择 CHOPE, 而对于年龄较大或体质较差的患者, 不建议接受 VP16 的治疗, 因其会增加毒性作用^[25]。本研究表明一线化疗方案的选择对初始 CR 率以及 PFS 都有影响, 且 2 种化疗方案中 Ki-67 表达强弱差异有统计学意义, 初始化疗疗效提示 Ki-67 $\geq 80\%$ 的患者选择含 VP16 的一线化疗方案更有利。这可能是因为, Ki-67 指数反映肿瘤细胞增殖的活跃程度, VP16 是拓扑异构酶 II 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。随着生物医学和肿瘤治疗的发展, 靶向治疗和免疫治疗逐渐成为治疗研究的重点。美国食品和药物管理局 2011 年 8 月已批准 CD30 单抗维布妥昔单抗 (brentuximab vedotin, BV) 用于至少一次一线多药化疗失败的 ALCL 患者的治疗, 更新的 2021 年美国国家综合癌症网络指南已调整 BV 联合 CHP 为 ALCL 首选一线治疗方案^[26]。

虽然 ALCL 患者较其他 PTCL 预后良好, 大部分患者通过化疗即可获得 CR 乃至治愈, 但大多数 ALCL 诊断时即为晚期, 后续复发率高 (30%~40%), 需要强有力的后续治疗巩固疗效。Corradini 等^[27]研究表明在 ALK⁺ ALCL 患者中前期采取大剂量化疗联合 ASCT 是可行的, 但只能诱导较高的长期 CR 率, 同时在移植前实现 CR 是更好生存的有力预测因素。也有相关报道难治高危患者行异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 可能受益更大^[28-29]。欧洲血液和骨髓移植学会进行的 2 项回顾性分析, 一项研究共纳入 65 例 ALCL 患者 (其中

38 例 ALK⁺, 24 例 ALK⁻), ALK⁺ 和 ALK⁻ 患者 ASCT 治疗后的 OS 和 PFS 差异无统计学意义^[30]。另一项研究探索 allo-HSCT 对 44 例复发难治性 ALCL 患者的影响, 发现 ALK⁺ ALCL 患者的慢性移植抗宿主反应发生率较低, 且 OS 较好^[31]。美国血液和骨移植指南委员会的临床实践建议对于复发敏感的 ALCL 患者进行 ASCT 不受 ALK 状态的影响, 对于初次难治复发的 ALCL 可进行 allo-HSCT^[32]。在本研究中, 3 例联合 ASCT 的患者, 均 aaIPI 评分 3~5 分、Ki-67 \geq 80%、临床分期为晚期, 1 例为初次化疗达 CR、2 例为 PR 后 PD, 目前均处于临床缓解状态, 表明 ASCT 作为巩固疗效或复发患者选择的治疗方案疗效可观。但移植时机的选择及自体或异体移植的权衡仍有待进一步探索。

CAR-T 细胞疗法作为免疫治疗方法的一种, 已成为复发或难治性血液恶性肿瘤患者很有前景的治疗方法^[33-35]。2015 年 Ramos 等^[36]首次报道关于 CD30 CAR-T 治疗淋巴瘤的临床试验, 其中 2 例为复发难治 CD30⁺ ALCL 患者。结果发现所有患者对 CAR-T 细胞输注均具有良好的耐受性, 并且没有产生可归因于治疗的不良事件, 其中 1 例 ALK⁺ ALCL 在第 1 次抗 CD30 CAR-T 细胞输注后反应显著, 在第 4 次输注后达到了维持 9 个月的 CR。重要的是, 治疗 6 周后仍可检测到 CD30 CAR-T, 表明 CAR-T 治疗具有持续的抗肿瘤作用。Wu 等^[37]证实了 CAR-T 细胞疗法是一种治疗 CD30 阳性复发难治性 PTCL 有效的方法。本研究中 1 例晚期患者在 2 个周期 CHOP 方案化疗后提示 PD, 予调整治疗方案为 GDP(吉西他滨、顺铂、地塞米松)联合 ALK 抑制剂(克唑替尼), 病情仍控制不佳, 该患者于确诊 6 个月后予 CD30 CAR-T 治疗, 同时联合替雷利珠单抗巩固疗效, 治疗 4 周后患者因发热再次入院, 予 BV 治疗, 现患者治疗结束 7 个月, 评估疗效达 SD。

本研究结果显示 ALK⁺ ALCL 作为一个预后相对较好的 PTCL 类型, CHOPE 方案疗效优于 CHOP 方案, ASCT 作为巩固疗效或复发患者选择的治疗方案疗效可观, CD30 CAR-T 治疗复发或难治性 ALCL 是一个有希望的方案, 新型药物的研发为复发难治性患者提供了更多潜在的选择。但本研究为样本量较少的单中心回顾性分析, 研究结论需要更大样本及前瞻性研究验证, 以探索更精准的预后因素, 指导更加有效的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Stein H, Mason DY, Gerdes J, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells [J]. *Blood*, 1985, 66(4):848-858.
- [2] Turner SD, Lamant L, Kenner L, et al. Anaplastic large cell lymphoma in paediatric and young adult patients[J]. *Br J Haematol*, 2016, 173(4):560-572.
- [3] de Leval L. Approach to nodal-based T-cell lymphomas[J]. *Pathology*, 2020, 52(1):78-99.
- [4] Shustov A, Soma L. Anaplastic Large Cell Lymphoma: Contemporary Concepts and Optimal Management[J]. *Cancer Treat Res*, 2019, 176:127-144.
- [5] Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Science*, 1995, 267(5196):316-317.
- [6] Delsol G. The 2008 WHO lymphoma classification [J]. *Ann Pathol*, 2008, 1(1):S20-24.
- [7] Leventaki V, Bhattacharyya S, Lim MS. Pathology and genetics of anaplastic large cell lymphoma[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2020, 37(1):57-71.
- [8] Yu BH, Zhang Y, Xue T, et al. The clinicopathological relevance of uniform CD56 expression in anaplastic large cell lymphoma: a retrospective analysis of 18 cases[J]. *Diagn Pathol*, 2021, 16(1):1.
- [9] Suzuki R, Kagami Y, Takeuchi K, et al. Prognostic significance of CD56 expression for ALK-positive and ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma of T/null cell phenotype [J]. *Blood*, 2000, 96(9):2993-3000.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Eisfeld H, Kircher S, Rosenwald A, et al. Revealing the true face behind the mask of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma (ALCL) [J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(4):1107-1109.
- [13] 魏冲, 赵丹青, 张炎, 等. 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 [J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(1):52-57.
- [14] Sibon D, Nguyen DP, Schmitz N, et al. ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma in adults: an individual patient data pooled analysis of 263 patients [J]. *Haematologica*, 2019, 104(12):e562-e565.
- [15] Cederleuf H, Bjerregård Pedersen M, Jerkeman M, et al. The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK⁺ adult anaplastic large cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group

- study[J]. *Br J Haematol*, 2017, 178(5): 739-746.
- [16] Zhang XR, Chien PN, Nam SY, et al. Anaplastic Large Cell Lymphoma: Molecular Pathogenesis and Treatment[J]. *Cancers(Basel)*, 2022, 14(7): 1650.
- [17] Chen Z, Chai F, Xi Y, et al. Aberrant expression and genetic alteration of c-MYC in anaplastic large cell lymphoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148(1): 267-278.
- [18] Damm-Welk C, Mussolin L, Zimmermann M, et al. Early assessment of minimal residual disease identifies patients at very high relapse risk in NPM-ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2014, 123(3): 334-337.
- [19] Rigaud C, Abbas R, Grand D, et al. Should treatment of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma be stratified according to minimal residual disease? [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68(6): e28982.
- [20] Damm-Welk C, Lovisa F, Contarini G, et al. Quantification of Minimal Disease by Digital PCR in ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Step towards Risk Stratification in International Trials? [J]. *Cancers(Basel)*, 2022, 14(7): 1703.
- [21] Minard-Colin V, Brugières L, Reiter A, et al. Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(27): 2963-2974.
- [22] 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.
- [23] Piccaluga PP, Fuligni F, De Leo A, et al. Molecular profiling improves classification and prognostication of nodal peripheral T-cell lymphomas: results of a phase III diagnostic accuracy study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(24): 3019-3025.
- [24] 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.
- [25] Sun X, Fang X, Li Y, et al. Traditional and emerging therapies for anaplastic large cell lymphoma(Review) [J]. *Int J Oncol*, 2021, 59(1): 52.
- [26] Horwitz SM, Ansell S, Ai WZ, et al. NCCN Guidelines Insights: T-Cell Lymphomas, Version 1. 2021 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(11): 1460-1467.
- [27] Corradini P, Tarella C, Zallio F, et al. Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation [J]. *Leukemia*, 2006, 20(9): 1533-1538.
- [28] Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A, et al. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(14): 2264-2271.
- [29] Miyazaki M, Ichikawa S, Onishi Y, et al. Long-term remission of primary refractory ALK-positive anaplastic large cell lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *J Clin Exp Hematop*, 2022, 62(3): 164-168.
- [30] Domingo-Domènech E, Boumendil A, Climent F, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. A retrospective analysis of the lymphoma working party(LWP) of the EBMT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(4): 796-803.
- [31] Domingo-Domènech E, Boumendil A, Climent F, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. A retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(3): 633-640.
- [32] Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, et al. Clinical Practice Recommendations on Indication and Timing of Hematopoietic Cell Transplantation in Mature T Cell and NK/T Cell Lymphomas: An International Collaborative Effort on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(11): 1826-1838.
- [33] Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989, 86(24): 10024-10028.
- [34] 董斐斐,傅维佳,秦永文,等. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗的心血管毒性 [J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(1): 83-85.
- [35] 茆诗源,马瑞聪,聂山林,等. CART 细胞治疗患者住院期间心血管不良事件发生的危险因素分析 [J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(12): 1106-1111.
- [36] Ramos CA, Ballard B, Zhang H, et al. Clinical and immunological responses after CD30-specific chimeric antigen receptor-redirected lymphocytes [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(9): 3462-3471.
- [37] Wu Y, Chen D, Lu Y, et al. A new immunotherapy strategy targeted CD30 in peripheral T-cell lymphomas: CAR-modified T-cell therapy based on CD30 mAb [J]. *Cancer Gene Ther*, 2022, 29(2): 167-177.

(收稿日期: 2022-09-15)