

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190004

系统性间变大细胞淋巴瘤临床特征及预后分析

顾史洋, 魏 征, 刘 澎*

复旦大学附属中山医院血液科, 上海 200032

[摘要] **目的:** 分析系统性间变大细胞淋巴瘤(systemic anaplastic large cell lymphoma, ALCL)的临床病理特征;探讨患者临床、病理特征,尤其是间变淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)是否表达与预后的关系。**方法:** 回顾性分析本院43例病理确诊为ALCL患者的临床病理特征、治疗及生存资料。**结果:** ALK阳性患者及ALK阴性患者在临床特征及治疗方案无显著差异,两组患者无进展生存期(progress free survival, PFS)及总生存期(overall survival, OS)无显著差异。单因素分析提示:患者是否合并噬血细胞综合征(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)是PFS及OS的影响因素($P < 0.05$);多因素分析提示:是否合并HLH仍为PFS的独立影响因素($P < 0.05$)。**结论:** ALK阳性及阴性ALCL患者生存无显著差异,发病时是否合并HLH是影响患者生存的预后因素。

[关键词] 间变大细胞淋巴瘤;间变淋巴瘤激酶;预后;生存

[中图分类号] R 552 **[文献标志码]** A

Clinical features and prognosis of patients with systemic anaplastic large cell lymphoma

GU Shi-yang, WEI Zheng, LIU Peng*

Department of Hematology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To analyze clinical features of systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL), and to explore the influence of clinical and pathological characteristics, especially anaplastic lymphoma kinase (ALK) expression status on the prognosis of ALCL patients. **Methods:** Totally, 43 patients were enrolled and their clinical and pathological characteristics, treatment and survival data were collected. **Results:** The clinical characteristics, treatment regimens, progress free survival (PFS), and overall survival (OS) had no statistical difference between the ALK positive and ALK negative groups. The univariate analysis indicated that patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) was a prognostic factor for both PFS and OS in ALCL patients ($P < 0.05$); and multivariate analysis indicated that HLH was an independent prognostic factor for PFS in those patients ($P < 0.05$). **Conclusions:** No statistical difference in PFS or OS was observed between the ALK positive and ALK negative groups of ALCL patients; HLH comorbidity is a prognostic factor affecting the survival of patients.

[Key Words] systemic anaplastic large cell lymphoma; anaplastic lymphoma kinase; prognosis; survival

系统性间变大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALCL)约占成人非霍奇金淋巴瘤的3%,其共同病理特征为肿瘤细胞呈间变型大细胞的形态学特点,伴CD30(Ki-1)高表达;根据间变淋巴瘤激酶(ALK)是否表达,病理亚型又可进一步区分为ALK阳性及ALK阴性ALCL。在2016年WHO淋巴造血系统肿瘤分类中,ALK阴性ALCL已被确立为独立亚型^[1]。ALCL异质性较大,依据病理亚型、临床特征及分子生物学标志的差异,其病程经过、治疗反应及预后差异较大^[2-5]。

ALCL为侵袭性T细胞淋巴瘤之一,治疗方案以CHOP样方案为基础的一线化疗居多。ALK状

态可能为其重要的预后因子,但ALK阳性及ALK阴性ALCL的生存分析结论不尽一致^[6-8]。ALCL作为侵袭性淋巴瘤,发病时部分患者可伴有HLH,但罕有文献统计分析ALCL患者是否存在HLH与预后的关系。本研究旨在重点探讨ALK阳性和ALK阴性患者的生存差异及预后因素分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究纳入复旦大学附属中山医院血液科自2007年1月至2018年9月经组织病理学确诊的系统性间变大细胞淋巴瘤患者。通过分析病例的临床病理及生存等数据,比较ALK阳性

[收稿日期] 2019-03-21

[接受日期] 2019-07-24

[作者简介] 顾史洋,硕士,主治医师. E-mail: gu.shiyang@zs-hospital.sh.cn

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: liu.peng@zs-hospital.sh.cn

与 ALK 阴性患者的临床病理特征及生存等差异,进而探讨影响患者生存的可能影响因素。

入选标准:(1)满足淋巴瘤诊断标准,并经本院病理科医师诊断或会诊证实为 ALCL;(2)患者治疗前临床基线资料及治疗资料完整;(3)随访期不少于 3 月。

1.2 临床资料采集 溯源和收集患者下列资料:

(1)基于 WHO 2016 淋巴造血系统肿瘤分类的病理亚型,包括 ALK 阳性、ALK 阴性及其他少见类型(原发皮肤间变大淋巴瘤以及隆胸相关型)间变大淋巴瘤。(2)患者基线资料,如年龄、性别、发病时有无 B 组症状、发病时有无噬血细胞综合征(HLH)、临床分期、T 细胞淋巴瘤预后指数(PIT)评分、国际预后指数(IPI)评分、病程中是否累及中枢浸润等。(3)患者的治疗资料包括:一线治疗方案,包括 CHOP/CHOPE 方案或高强度治疗方案(BFM90/DA-EPOCH/HyperCVAD)。(4)患者的生存资料,包括无进展生存(PFS)及总生存(OS)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行。基线资料采用描述性统计学(均值、中位数等)分析。对于组或亚组间连续性变量的比较,满足正态分布的(如年龄)予以参数检验,如 Student t (2 组间)或 one-way ANOVA 检验(3 组及以上);不服从正态分布的使用秩和检验。组间或亚组间分类变量的比较则使用 Pearson χ^2 检验。无进展生存期(PFS):定义为自治疗之日,至任何有书面记录的疾病进展,或任何原因导致的死亡的时间间隔。总生存期(OS):定义为自治疗之日,至有书面记录的任何原因导致的死亡的时间间隔。“复发后 PFS”特指自临床客观证实的复发之日,至任何有书面记录的疾病再次进展或任何原因导致的死亡的时间间隔。“复发后 OS”特指自临床证实的复发之日至有记录的任何原因导致的死亡的时间间隔。在生存分析中,采取 Kaplan-Meier 生存曲线及 log-rank 检验进行单因素分析,采用 Cox 回归进行多因素分析。观察结束而对象仍未发生疾病进展或死亡、或观察对象在随访过程中失访均作为截尾数据(censored)处理。上述检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线及治疗数据 该研究共纳入 43 例患者,所有患者均经过 2 名病理科医师根据 WHO 2016 淋巴造血系统肿瘤分类确诊为间变大细胞淋巴瘤,其中 ALK 阳性 21 例,ALK 阴性 22 例。

ALK 阳性患者与 ALK 阴性患者间的基线特征无显著差异(表 1)。本研究结果显示,CHOP/CHOPE 为患者一线治疗的主要方案,占 37 例,其中有 7 例患者使用高强度一线方案如 HyperCVAD、BFM90 或 DA-EPOCH 方案。仅 1 例患者病程中出现中枢神经系统累及(表 2)。统计分析示 ALK 阳性和阴性患者治疗一线方案、中枢复发比例等差异均无统计学意义。

表 1 ALCL 患者基线资料

指标	ALK 阳性 ALCL	ALK 阴性 ALCL	P
男	13/21	13/22	0.85
年龄/岁	42(16-69)	44(18-74)	0.788
>60 岁	4	5	0.767
B 组症状	14/21	13/22	0.607
HLH	4/21	3/22	0.631
PIT 评分			0.953
0	7	8	
1	6	5	
2	6	6	
3/4	2	3	
IPI 评分			0.881
0~1	5	4	
2	4	6	
3	8	7	
4/5	4	5	

ALCL:间变大细胞淋巴瘤;ALK:间变淋巴瘤激酶;HLH:噬血细胞综合征;PIT:T 细胞淋巴瘤预后指数;IPI:国际预后指数

表 2 ALCL 患者治疗情况

治疗情况	ALK 阳性 ALCL	ALK 阴性 ALCL	P
一线化疗方案			0.631
CHOP/CHOPE	17/21	19/22	
高强度方案(BFM90/DA-EPOCH/hyperCVAD)	4/21	3/22	
中枢复发患者比例	0/21	1/22	0.323

2.2 生存分析 本研究 43 例患者中位随访 39.8 个月,范围在(3.2~126.8)个月;失访 3 例。当以 ALK 阳性,ALK 阴性病理亚型分组后,组间 PFS($P=0.257$)、OS($P=0.242$)亦未显示出统计学差异,ALK 阳性估计的中位 OS 为 54.4 个月,ALK 阴性估计的中位 OS 为 55.7 个月(图 1)。

2.3 复发患者生存情况 本研究中,ALK 阳性及 ALK 阴性 ALCL 患者复发比例分别为 7/21、7/22,复发后的中位 PFS 分别是 7.2 个月、5.9 个月,复发后的中位 OS 分别为 9.8 个月、9.2 个月。生存分析显示,无论是复发后组间 PFS($P=0.621$),或复发后组间 OS($P=0.813$),差异均无统计学意义。

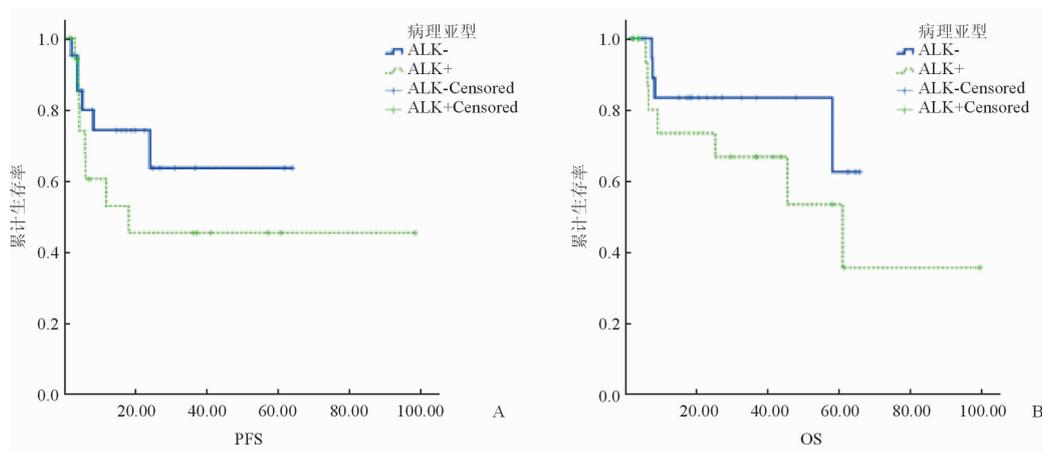


图1 ALK阳性及ALK阴性ALCL患者PFS及OS分析

A: PFS; B: OS

2.4 单因素及多因素分析 将总体患者群以各基线临床因子分层后,单因素生存分析提示:仅在患者发病时是否存在噬血细胞综合征(HLH),PFS及OS差异存在统计学意义。发病时不伴HLH的患者,中位PFS为67.03个月,中位OS为73.59个月;而伴HLH者,中位PFS仅为8.58个月,中位OS仅为28.08个月(PFS: $P = 0.005$; OS: $P = 0.018$),见图2。而以其他各基线因素分层后,组间生存仍均无统计学差异。以治疗资料分层后,无论

是总体或ALK阳性/阴性组间比较,其是否使用高强度治疗的一线方案、是否中枢累及的患者,其PFS及OS亦无统计学的显著差异。

组间生存数据的多因素分析结果示,发病时是否伴HLH为影响PFS之独立预后因子($P = 0.013$),但非影响OS之独立预后因子($P = 0.228$)。其他临床基线因素及治疗方案的不同,在多因素分析中,均未显示出统计学意义(表3)。

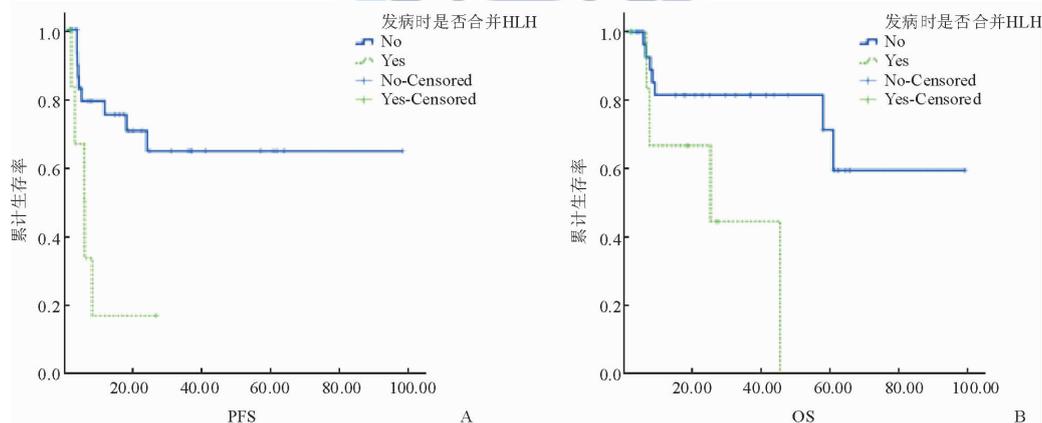


图2 患者发病时HLH状态的生存分析

A: PFS; B: OS

表3 影响ALCL患者生存的多因素Cox回归分析

临床特征	PFS			OS		
	P值	HR(95%CI)		P值	HR(95%CI)	
性别	0.621	0.421	2.742	0.704	0.221	4.251
年龄	0.587	0.351	3.787	0.514	0.467	8.528
临床分期	0.668	0.300	2.161	0.838	0.219	3.423
骨髓累及与否	0.193	0.214	12.374	0.280	0.174	5.992
结外受累≥2处	0.687	0.140	2.825	0.389	0.070	2.335
ECOG评分	0.307	0.463	5.219	0.521	0.214	3.277
乳酸脱氢酶	0.596	0.262	7.240	0.391	0.171	1.909
B组症状与否	0.140	0.012	1.864	0.668	0.022	11.632
HLH与否	0.013*	1.767	132.691	0.228	0.463	25.280
一线治疗方案	0.595	0.244	2.248	0.788	0.205	3.328

3 讨论

本中心 43 例患者基线特征示, ALK 阴性患者 22 例, ALK 阳性患者 21 例, 分别占同期收治所有淋巴瘤患者的 1.72% 和 1.64%。回顾文献, 李小秋等^[4]对国内多中心 10 002 例淋巴瘤亚型分布统计提示, ALK 阳性患者占 157 例(1.57%), ALK 阴性患者占 90 例(0.90%), 本中心 ALK 阴性 ALCL 患者比例较文献报道稍高。既往文献提示^[2-3, 5], ALK 阴性的 ALCL 患者其年龄较 ALK 阳性患者高, 而本中心数据显示, ALK 阳性或阴性患者的年龄分布并无统计学上的显著性差异。本中心上述基线数据能否反映中国 ALCL 患者人群的特征, 尚待更大样本的研究进一步证实。

已有较多文献探索了 ALK 状态与 ALCL 患者预后的关系: Hapgood 等^[6]曾报道, ALK 阳性 ALCL 患者的预后显著优于 ALK 阴性患者, 其 5 年 OS 分别为: 70%~89% 及 15%~58%。但亦有研究展示了不同的结论: Savage 的一项纳入了来自北美、欧洲、亚洲等 22 个研究机构的 1 314 例患者的回顾性研究^[7]示, 当年龄(40 岁以上)、分期等因素相似的前提下, ALK 阳性患者和 ALK 阴性患者的预后无显著差异。法国 GELA 研究^[8]显示, 小于 40 岁患者亚组中, ALK 阳性及 ALK 阴性患者的 8 年 OS 分别为 81% 及 88%, 无统计学上的显著性差异。在本组患者中的分析显示, ALK 阳性 ALCL 预期中位 OS 为 54.4 个月, 而 ALK 阴性 ALCL 的预期中位 OS 为 55.7 个月, 两者间无统计学显著差异($P=0.242$)。组间复发病例的比例, 以及两组病例复发后 PFS 及 OS 亦未达到统计学上的显著性差异。在不同的性别、年龄、临床分期、PIT 积分、IPI 积分, 有无 B 组症状及一线治疗方案分层中, ALK 阳性 ALCL 与 ALK 阴性 ALCL 总生存及复发后生存均无统计学上的显著性差异。

在本研究中, 有 7 例患者发病时伴 HLH。发病时伴 HLH 的 ALCL 患者预计中位生存时间仅 28.08 个月, 与发病时不伴 HLH 的患者相比(预计中位生存时间 73.59 个月), 其差异有统计学意义($P=0.018$)。既往对于 ALCL 合并 HLH 虽有个例报告^[9], 但罕有研究报告分析发病时是否合并 HLH 与 ALCL 生存及预后的相关性。本研究单因素分析提示, 发病时伴 HLH 与否是 PFS 及 OS 的影响因素; 多因素分析提示发病时伴 HLH 是 PFS 的独立预后不良影响因素。进一步分析合并 HLH 亚组患者的资料, 提示该组患者中位年龄为 48 岁; 女性 2 例, 男性 5 例; ALK 阳性患者 4 例, ALK 阴性患者 3 例; 分期 III 期 2 例, IV 期 5 例; PIT 积分 2

分 2 例, 3 分 3 例, 4 分 2 例; IPI 评分 2 分 1 例, 3 分 2 例, 4 分 4 例。治疗方案均为 CHOP/CHOPE 方案。伴 HLH 患者上述基线临床及治疗特征与不伴 HLH 患者间均衡可比($P>0.05$), 提示了排除了混杂因素后, HLH 可能仍为影响患者生存的独立预后因素。该推论尚需更大样本量的数据以及多中心数据进一步加以验证, 并须进一步探索 HLH 影响患者预后可能的病理生理及分子生物学机制。

本中心对 2007 年 1 月~2018 年 9 月 43 例 ALCL 患者的病理、临床及生存等资料进行分析后发现: ALK 阳性及 ALK 阴性 ALCL 患者生存无显著差异; 单因素及多因素分析提示发病时是否存在 HLH 可能是影响患者生存的预后因素。上述推论尚须积累更多的临床数据进一步分析或佐证, 并可进一步探索相关分子标志物与预后的关系。

参考文献

- [1] SWERDLOW S H, CAMPO E, PILER S A, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2375-2390.
- [2] PALMER R H, VEMERSSON E, GRABBE C, et al. Anaplastic lymphoma kinase, signalling in development and disease[J]. *Biochem J*, 2009, 420(3): 345-361.
- [3] 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.
- [4] 李小秋, 李甘地, 高子芬, 等. 中国淋巴瘤亚型分布: 国内多中心病例 10002 例分析[J]. *诊断学理论与实践*, 2012, 11(2): 111-115.
- [5] STEIN H, FOSS H D, DURKOP H, et al. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features[J]. *Blood*, 2000, 96(12): 3681-3695.
- [6] HAPGOOD G, SAVAGE K J. The biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma[J]. *Blood*, 2015, 126(1): 17-25.
- [7] SAVAGE K J, HARRIS N L, VOSE J M, 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.
- [8] SIBON D, FOURNIER M, BRIERE 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.
- [9] 王丙然, 郭智, 何学鹏, 等. 间变大细胞淋巴瘤合并噬血 1 例分析及文献复习[J]. *实用癌症杂志*, 2010, 25(6): 648-651.