

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.13.043

· 专论与综述 ·

间变大细胞淋巴瘤的临床进展*

侯宇航 周 晋[△] 赵艳红 韩雪英 刘旭军

(哈尔滨医科大学第一附属医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 间变大细胞淋巴瘤 (ALCL) 是一种临床上少见的恶性淋巴瘤。形态学存在着一种标志的 hall mark 细胞; 细胞免疫学上 CD30(Ki-1) 表达强阳性; 标志性的染色体异常 t(2;5)(p23;q35)。临床诊断时多为疾病晚期(III~IV 期), 并常伴有 B 症状。成人患者, 推荐采取放疗, 同时辅以联合化疗; 儿童患者病程类似 Burkitt 淋巴瘤, 治疗方案一般使用高强度的治疗淋巴瘤母细胞白血病或 Burkitt 淋巴瘤的方案。高危 ALCL、复发难治 ALCL 可应用 CD30 单克隆抗体和 ALK 蛋白抑制剂等。临床上报道较少, 对其认识仍有不足。近年来虽然对 ALCL 的研究取得了显著的进展, 但至今尚未形成成熟规范的治疗方案。未来研究有望最终寻找到 ALCL 的最优化治疗方案。现就其在免疫和遗传学、形态学、临床表现、治疗和预后等方面的研究进展作一综述。

关键词: 间变大细胞淋巴瘤; 间变性淋巴瘤激酶; CD30; 病理; 治疗

中图分类号: R733 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)13-2557-03

Anaplasia Large Cell Lymphoma Clinical Progress*

HOU Yu-hang, ZHOU Jin[△], ZHAO Yan-hong, HAN Xue-ying, LIU Xu-jun

(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Anaplasia large cell lymphoma (ALCL) is a clinically rare malignant lymphoma. There is a symbol existence, it is the hall mark cells; CD30 (Ki-1) is strongly expressed on Cells. The most frequent genetic alter-ation is a translocation, t (2;5)(p23;q35). Clinical diagnosis of more advanced disease (III ~ IV stage), and is often accompanied by B symptoms. The current ALCL treatment is based on radiotherapy combination chemotherapy in adult patients. Children patients with similar to the Burkitt lymphoma, treatment is generally used in the treatment of high strength lymphatic mother cell leukemia or lymphoma Burkitt program. High-risk ALCL, recurrence obstinacy ALCL can be used CD30 monoclonal antibody and ALK protein inhibitors, etc. Clinical reports less, the understanding is still insufficient. In recent years, although the research of ALCL made significant progress, but have not mature standard treatments. Future study is expected to finally find the ALCL optimization treatment. Now reviewed its progress in the study of immunity and genetics, morphology, clinical manifestations, treatment and prognosis.

Key words: Anaplasia large cell lymphoma; Anaplastic lymphomakinase; CD30; Pathological; Treatment

Chinese Library Classification(CLC): R733 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)13-2557-03

前言

间变大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALCL)是一种临床上比较少见的恶性肿瘤, 但近年来发病率逐年上升, 约占非霍奇金氏淋巴瘤的 2%~7%。最先由 Stein 等人^[1]于 1985 年对既往 45 例“恶组”重新研究把这种强烈表达 CD30 (Ki-1) 抗原的以多形性大细胞为特征的淋巴瘤, 命名为 ALCL。大部分 ALCL 肿瘤细胞为 T 细胞起源, 极少情况可能会显示 NK 细胞免疫^[2]。2008 年 WHO 分类确立 ALK 阳性的 ALCL 为独立类型, 是一种具有较强侵袭性的 T 细胞淋巴瘤。成人间变淋巴瘤由于发病率较低临床上相关报道较少, 患者常有结外表现, (如白细胞增高、发热等), 易于合并感染, 故患者常先就诊于感染科, 较易延误治疗, 因此有必要进行进一步的探讨分析。

1 形态学特征

ALCL 在组织病理上主要表现为淋巴结副皮质区或淋巴结窦的浸润, 并可在窦状隙内播散。在细胞形态上根据世界卫生组织分类, 将其分为普通型(60%)、淋巴组织细胞型(10%)、小细胞型(5-10%)和霍奇金样(3%)变异型以及混合型(15%), 其中以普通型最为常见。据报道, ALCL 也可有明显浆细胞形态特征改变。各种类型中普遍存在着一种“标志”细胞(hall mark cell), 其特点为细胞核呈偏心性, 形状似马蹄形、肾形或花环状, 其生长具有内聚性。ALCL 细胞胞体大、形态不规则多变, 极易误诊为“霍奇金淋巴瘤”及“恶性组织细胞病”等。仅依靠形态学诊断准确率不高, 依靠细胞免疫学等支持手段协助诊治十分必要。

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(208731111)

作者简介: 侯宇航(1985-)男, 硕士, 主要研究方向: 白血病的基础与临床, E-mail: houyuhang2010 @126.com

△ 通讯作者: 周晋, E-mail: 371891809@qq.com

(收稿日期: 2013-05-16 接受日期: 2013-06-12)

2 细胞免疫学特征

ALCL 主要为 T 细胞或裸细胞型(Null 型,非 T 非 B 细胞)起源的一类肿瘤,以前者为主。主要特征为胞膜和高尔基器(Golgi)区域 CD30(Ki-1)表达强阳性,系统型 ALCL(sALCL)表达间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphomakinase, ALK) ALK 是一种酪氨酸激酶受体,属于胰岛素受体超家族^[9]。此 ALK 基因种位于人染色体 2p23^[4]。大多数的患者表达 EMA 和 1 个或 1 个以上 T 细胞相关抗原^[5,6],尤其以 CD30 为著,以及 CD43, CD45RO 等,而 B 细胞抗原 CD20, CD15 多为阴性。此外 60% ~ 70% 的 sALCL 表达上皮膜抗原和细胞毒性颗粒, 85% ~ 90% 的 ALCL 发生 TCR β 克隆性重排。在 ALK⁺ 的 ALCL 患者中, CD99 表达占 70% ~ 80%, 表达 CD13 或 CD33 占 90% 以上。

3 遗传学改变

ALK⁺ 的 ALCL 标志性的染色体异常 t(2;5)(p23;q35), 即 2 号染色体上的 ALK 基因与 5 号染色体上的 NPM 基因相融合产生了融合癌基因: NPM—ALK, NPM—ALK 融合蛋白的表达和激活导致了肿瘤的发生。具有此染色体易位的肿瘤细胞胞浆和胞核 ALK 表达呈强阳性。除此之外, ALCL 还有其他一些染色体易位, 包括 t(1;2)(q21;p23), t(2;3)(p23;q21), inv(2)(p23;q35), t(2;22)(p23;q11), 以及 t(X;2)(q11—12;p23), 这些都不存在 NPM—ALK 融合基因, 肿瘤细胞只在胞浆中表达 ALK, 研究者发现在大约 60-85% 的 ALCL 病例有反常 ALK 蛋白的表达。

4 临床分类及特征

ALCL 临床病理分型分为 ALK⁺ 的原发性 sALCL、ALK⁻ 的原发性 sALCL、原发皮肤型 ALCL(cutaneous anaplastic large-cell lymphoma, cALCL), cALCL 基本不表达 ALK。ALCL 在临床可分为原发性和继发性两种类型, 多为原发性。不同类型的 ALCL 临床特征的表现各不相同。

ALK⁺ 的 ALCL 临床特征为: 常发于儿童及年轻人, 多在 30 岁以内, 尤其多见于 10 岁左右男童^[7,8], 约占成人 NHL 的 5%, 占儿童 NHL 的 10% ~ 30%, 男性多见, 男女比例 6.5:1。目前临床上大多常表现为外周或腹部淋巴结肿大^[8,9]。25% 的患者有脾肿大, 约 40% 的儿童患者伴有腹股沟淋巴结肿大。结外侵犯多见(60%), 约 40% 患者有 2 个或 2 个以上结外病变, 累及部位比例为皮肤最高占 21%, 骨占 17%, 软组织占 17%, 肺占 11%, 肝脏占 8%, 肠道和中枢神经系统罕见。有报道^[10], 肿瘤细胞可在脊柱的硬膜内积聚, 临床诊断时多为疾病晚期(III ~ IV 期), 并常伴有 B 症状(特别是高热等), 骨髓和皮下组织侵犯均较 ALK⁻ 的 ALCL 多见。形态学和免疫组化显示骨髓累及分别约占 10% 和 30%, 如果采用分子学检测, 小细胞型 ALCL 中有 61% 的病例出现骨髓累及^[11], 此类患者预后较差。

ALK⁻ 的 ALCL 临床表现基本与 ALK⁺ 的 ALCL 相似, 主要区别在如下方面: ① 多见于 40 ~ 65 岁的中、老年男性。霍奇金样 ALCL 常见于年轻人, 85% 是 II A 期的 ALK-ALCL, 结外累及较 ALK⁺ 的 ALCL 少见。

cALCL 在皮肤 T 细胞淋巴瘤中列居第二, 约占 10%, 常见于 50 ~ 60 岁的老年男性患者。病灶多为单发、无症状的皮肤或

皮下紫红色结节, 表面可出现溃疡, 多发结节少见, 常发生于四肢和躯干。约 25% 的病人可出现部分或完全性自发性肿瘤消退。弥漫性的多发病灶更易复发, 更易皮肤外侵犯, 单发病灶的患者有较长的无病生存期比多重病灶后, 可化疗或放疗结合手术切除治疗, 多发性病变不能治愈^[12]。约 30% 在器官移植后的 2 ~ 10 年发病, 病灶处多有 EB 病毒的表达^[13]。原发性皮肤 CD30⁺ 间变性大细胞淋巴瘤(C-ALCL)有惰性的临床表现, 估计 5 年生存率达 95% 以上, 但复发较高需要密切观察随访^[14]。

继发性 ALCL 多见于老年, 一般由其他进展性淋巴细胞增殖性疾病如蕈样霉菌病、外周 T 细胞淋巴瘤、HD 或淋巴瘤样丘疹病发生间变转化而来, 预后较差。FDA 详尽综述了 1997 年 1 月至 2010 年 5 月发表的科学文献, 发现全球总共约有 60 例隆胸女性发生 ALCL 的病例报道, 并发布通讯告知医疗机构及公众: 乳房假体可能与一种间变性大细胞淋巴瘤相关。但随后的综述报道^[15-17], 没有找到乳房植入物和 ALCL 之间的关联的证据, 还需要进一步研究确认二者关系。

5 治疗和预后

多项研究结果表明, ALK 表达和国际预后指数(International Prognostic Index, IPI)评分可将 ALCL 患者分为不同危险度的亚型, 为临床选择治疗策略和评估预后提供依据。ALK⁺ 的患者预后好于 ALK⁻ 的患者。2008 年的一项调查结果显示, 在年龄(40 岁以上)、分期因素相似的情况下, ALK⁺ 和 ALK⁻ 的预后并无明显差异^[18]。IPI 评分是判断 ALCL 预后的一项重要独立因素评分越高则预后越差。同时 Caspase 3 活性明显增强、抗凋亡蛋白 P19 或 Bcl-2 高表达等, 均提示预后不良^[19]。在相同的标准化疗方案下, 约 90% 的 ALK⁺ 的 ALCL 达到完全缓解(complete remission, CR), 70% ~ 80% 能被治愈, ALK⁻ 的 ALCL 的疗效相对较差, CR 率只有 30% ~ 50%。

目前 sALCL 常规治疗大多采用以蒽环类为主的多药联合化疗方案, 但标准尚未统一。对于成人患者, 推荐采取放疗, 同时辅以联合化疗。可用中高度非霍奇金淋巴瘤治疗方案(多采用含有阿霉素方案如 CHOP 和 MACOP-B 等)治疗疗效好。儿童患者病程类似 Burkitt 淋巴瘤, 治疗方案一般使用高强度的治疗淋巴瘤母细胞白血病和(或)淋巴瘤或 Burkitt 淋巴瘤的方案, 并需预防中枢神经系统侵犯。cALCL 治疗以局部治疗为主, 手术切除或活检后局部放射治疗, 治疗效果良好, 必要时可每周用甲氨蝶呤 (10 ~ 25) mg / 周治疗, 5 年 OS 率达 90% ~ 100%, 但复发率也有 30% ~ 40%^[20]。多发病灶时预后相对较差。

对于预后不良(IPI $\geq$ 2 分)、复发难治的患者, 若有条件行高剂量化疗则可予以二线方案治疗(如 DHAP、ESHAP、ICE、miniBEAM 和 MINE 等方案), 待获得 CR 后行自体造血干细胞移植(autologous stem cell transplantation, ASCT)或异基因造血干细胞移植; 若无法获得 CR, 则给予支持治疗或姑息放疗。若患者不适宜接受高剂量化疗, 则给予二线方案治疗或姑息治疗(单用地尼白介素、吉西他滨、阿仑单抗治疗或采用 GDP 方案等)。

近年来出现了多种针对 ALCL 的新型药物, 如 CD30 单克隆抗体和 ALK 蛋白抑制剂等, 给高危 ALCL、复发难治 ALCL 患者带来了福音。近来多项研究报告^[21], 关于 Brentuximab vedotin(SGN-35)这种新型靶向抗体-药物偶联物, 此药在 2011

年8月正式被FDA批准应用。它通过化学方法将CD30抗体和一种人工合成的抗微管蛋白剂单甲基 auristatin E 结合到一起。该药进入肿瘤细胞能激活抗有丝分裂的机制,靶向性地治疗CD30⁺的肿瘤细胞。在一项58例ALCL患者的II期临床试验中,53%的患者获得完全缓解(CR),29%获得部分缓解,总体客观应答率为86%,中位疗程为12.6个月,中位无进展生存期为13个月^[21]。在之后的单中心24例复发/难治ALCL患者试验中60%的患者获得CR,总体客观应答率为60%,中位无进展生存期为5.1个月,大于四分之一的难治患者获得补救治疗^[22]。近期有报道^[23],克卓替尼(crizotinib)是一种ALK抑制剂,不仅对非小细胞肺癌有效,对复发难治的ALK⁺的ALCL也同样有效。

6 小结

ALCL是一种发病率低的恶性淋巴瘤。既往文献报道较少,形态学难于区分,免疫及染色体报告的相对具有延误性,患者临床诊断时多为疾病晚期(III~IV期),易经血循环及淋巴管扩散进展快,风险较高,及早诊断预治疗十分必要。Chang I-W等报道间变淋巴瘤可释放肿瘤坏死因子,粒细胞刺激因子引发副肿瘤性高白细胞血症^[24]。治疗中白细胞的破坏或可加重患者高白反应并出现肿瘤溶解综合症,故未确诊时预治疗及早期对患者或可进行白细胞单采及血液净化减轻患者高白反应,防治患者白细胞淤滞综合症或有一定疗效。随着CD30单克隆抗体问世,未来或可形成与类似弥漫大B细胞淋巴瘤R-CHOP方案类似的Brentuximab vedotin联合化疗方案。

虽然近年来对ALCL的研究取得了显著的进展,但至今未形成规范成熟的治疗方案。未来有望最终解决ALCL最优优化治疗方案的问题。

参考文献(References)

- [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] Foss HD, Anagnostopoulos I, Araujo I, et al. Anaplastic large-cell lymphomas of T-cell and null-cell phenotype express cytotoxic molecules[J]. *Blood*, 1996, 88: 4005-4011
- [3] Morris SW, Naeve C, Mathew P, et al. ALK, the chromosome 2 gene locus altered by the t (2;5) in nonHodgkin's lymphoma, encodes a novel neural receptor tyrosine kinase that is highly related to leukocyte tyrosine kinase (LTK)[J]. *Oncogene*, 1997,14: 2175-2188
- [4] 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*, 1994,263: 1281-1284
- [5] Medeiros LJ, Elenitoba-Johnson KS. Anaplastic Large Cell Lymphoma[J]. *Am J Clin Pathol*, 2007,127: 707-722
- [6] Delsol G, Al Saati T, Gatter KC, et al. Coexpression of epithelial membrane antigen (EMA), Ki-1, and interleukin-2 receptor by anaplastic large cell lymphomas. Diagnostic value in so-called malignant histiocytosis[J]. *Am J Pathol*, 1988,130: 59
- [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: 539-547
- [8] Falini B, Pileri S, Zinzani PL, et al. ALK⁺ lymphoma: clinico-pathological findings and outcome [J]. *Blood*, 1999,93: 2697-2706
- [9] Stein H, Foss HD, Durkop H, et al. CD30 (+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features[J]. *Blood*, 2000,96: 3681-3695
- [10] Novello M, Lauriola L, Della Pepa GM, et al. ALK-positive anaplastic large cell lymphoma presenting as intradural spinal mass: First reported case and review of literature[J]. *Neuropathology*, 2012
- [11] Mussolin L, Pillon Mt d Amore ES, et al. Prevalence and clinical implications of bone marrow involvement in pediatric anaplastic large cell lymphoma[J]. *Kukemia*, 2005, 19(9): 1643-1647
- [12] Lü Z, Shi YK, He XH, et al. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: clinical presentation, therapy and prognosis study of 10 cases[J]. *Chinese*, 2010,90(18):1247-1250
- [13] Ravat FE, Spittle MF, Russell Jones R. Primary cutaneous T-cell lymphoma occurring after organ transplantation [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2006, 54(4): 668-675
- [14] Bookin N, Goerdt S, Klemke CD, et al. Clinical spectrum of primary cutaneous CD30-positive anaplastic large cell lymphoma: an analysis of the Mannheim Cutaneous Lymphoma Registry [J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2012
- [15] Jewell M, Spear SL, Largent J, et al. Anaplastic large T-cell lymphoma and breast implants: a review of the literature [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2011,128(3):651-661
- [16] Mychaluk J, Perignon D, Qassem Y, et al. Sinna R Breast implants and anaplastic large cell lymphoma: What do we know [J]. *Ann Chir Plast Esthet*, 2012,57(1):1-8
- [17] Aladily TN, Medeiros LJ, Amin MB, et al. Anaplastic large cell lymphoma associated with breast implants: a report of 13 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2012,36(7):1000-1008
- [18] Esl 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 I report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project[J]. *Blood*, 2008,111(12):5496-5504
- [19] Palmer RH, Vemersson E, Grabbe C, et al. Anaplastic lymphoma kinase, signalling in development and disease [J]. *Biochem J*, 2009, 420(3):345-361
- [20] 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
- [21] FDA approves brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large-cell lymphoma [J]. *Ontology (Williston Park)*, 2011, 25(10):904
- [22] Adam Gibb I, Craig Jones, Adrian Bloor, et al. Brentuximab vedotin in refractory CD30⁺ lymphomas: a bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK centre Haematologica, 2012
- [23] Kimura H, Nakajima T, Takeuchi K, et al. ALK fusion gene positive lung cancer and 3 cases treated with an inhibitor for ALK kinase activity[J]. *Lung Cancer*, 2012, 75(1): 66-72
- [24] Chang I-W, Chen H-K, Ma M-C, et al. Anaplastic large cell lymphoma with paraneoplastic leukocytosis: a clinicopathological analysis of 7 cases[J]. *APMIS*, 2011,119: 794-801