

原发性皮肤间变大细胞淋巴瘤治疗进展

代湘云 综述, 吴 涛, 白 海 审校

(兰州军区兰州总医院全军血液病中心, 甘肃 兰州 730050)

摘要: 原发性皮肤间变大细胞淋巴瘤是间变大细胞性淋巴瘤的一种罕见类型, 多见于 50 岁以上成年男性, 临床上多以四肢单发或多发的实性结节、斑块和(或)肿块为首表现, 严重时破溃形成溃疡, 部分皮损可自行消退; 对于不能自愈而病灶局限者多选择手术切除或局部放疗; 累及全身皮肤或皮肤以外者, 多采用单药或联合化疗方案, 其 5~10 年缓解率约 90% 以上, 预后较好。全文就原发性皮肤间变大细胞淋巴瘤治疗进展进行综述。

主题词: 间变性大细胞淋巴瘤; 原发皮肤型; 补骨脂素; PUVA

中图分类号: R733 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)08-0711-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.08.B013

Progress in Treatment of Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma

DAI Xiang-yun, WU Tao, BAI Hai

(Department of Hematology, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Command of PLA, Lanzhou 730050, China)

Abstract: Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (PC-ALCL) is a rare type of anaplastic large cell lymphoma (ALCL), which is more likely to occur in men over the age of 50. PC-ALCL is clinically characterized by solid nodules, plaques, lumps at single or multiple limb for the first performance. Severe nodules within the plaques can form ulceration. Some lesions may subside spontaneously. Surgical resection or local radiotherapy are necessary for those which are localized or not self-healed. Multi-agent chemotherapy or mono-chemotherapy are applied for PC-ALCL involving the skin of whole body or other organs, and the 5~10 years remission rate would be 90% or more. In this article the recent progress in the treatment of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma is reviewed.

Subject words: anaplastic large cell lymphoma; primary cutaneous; psoralen; psoralen plus ultraviolet-A light

原发性皮肤间变大细胞淋巴瘤 (primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma, PC-ALCL) 是由 Beljaards 等^[1]在 1993 年首先提出的一种新的原发在皮肤的淋巴瘤类型, 它不同于原发在淋巴结内的间变性大细胞淋巴瘤, 发病机制尚不清楚, 是一种临床上极少见的侵袭性非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL)^[2]。病例收集困难, 国内对其报道更是甚少, 主要以个案报道为主^[3,4]。PC-ALCL 临床过程多为惰性, 预后较好。多篇文献报道该病经积极治疗后 5 年、10 年生存率可高达 90% 以上^[5,6]。因 PC-ALCL 引起的皮损以孤立性结节多见,

一些局部病灶可自行消退, 随访观察即可; 如果发现短期内未消退且有进展者, 可手术切除或局部放疗; 若出现全身广泛皮肤病变, 则多选择化疗或补骨脂素 (psoralen) 加长波紫外线 (ultraviolet-A light) 照射光化学疗法 (psoralen plus ultraviolet-A light, PUVA); 如出现皮肤以外病灶者可考虑联合化疗, 具体化疗方案根据病情不同而不同, 但化疗后易复发。因 PC-ALCL 发病率低, 未形成统一、规范化的治疗, 现就其治疗方面的研究进展做一综述。

1 常规治疗

1.1 无需治疗, 动态观察

根据 2005 年世界卫生组织 (World Health Or-

基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目 (145RJZA151)

通讯作者: 吴 涛, 副主任, 副主任医师, 博士; 兰州军区兰州总医院全军血液病中心, 甘肃省兰州市七里河区滨河南路 333 号 (730050); E-mail: wutaozhen@yeah.net

收稿日期: 2016-12-30; **修回日期:** 2017-01-16

ganization, WHO) 和欧洲癌症研究与治疗组织(European Organization for Research on Treatment of Cancer, EORTC) 的统一分类, PC-ALCL 属于原发皮肤的 CD30⁺淋巴细胞增殖性疾病中的一种亚型, 约占所有皮肤淋巴瘤的 1%~3%, 中位发病年龄为 60 岁, 通常病变仅局限在皮肤, 常发生于四肢, 表现为单发的皮肤或皮下紫红色结节, 多发结节少见^[2]。早在 2000 年 Stein 等^[7]研究中就报道约 25% 的患者出现部分或完全性自发性肿瘤消退; 同年 Bekkenk 等^[8]报道了 79 例 PC-ALCL 的治疗经验, 其中因疾病自发缓解而未治疗者占 15%。近几年也有多篇临床研究结果显示约 10%~28% 的 PC-ALCL 患者可自愈^[9,10]。由此可见对于确诊 PC-ALCL 的初发或早期患者, 若短期内病损表面无进一步恶变者, 可选择严密观察其自行愈合状况, 否则行手术切除和(或)局部放疗。

1.2 手术切除和(或)局部放疗

Bekkenk 等^[8]报道了 79 例 PC-ALCL 患者的治疗总结, 其中: 孤立病灶的 PC-ALCL 患者 42 例, 局限于 1 个解剖区域(不超过 15cm×15cm)的有 20 例, 初始手术切除者为 22%, 应用放疗者为 47%; 总的 CR 率为 99%, PR 率为 1%。随访结束时患者生存状态: 总的无病生存者 51 例(65%), 带瘤生存者 13 例(16%), 死亡 4 例(5%), 这与 Liu 等^[11]报道的 16 例 PC-ALCL 的治疗结果以及 Yu 等^[12]报道的结果相似。可见, 单纯手术切除、放疗或活检后局部放疗的治疗方法可取得较好的治疗效果, 为一线治疗手段。吕铮等^[13]报道 6 例局限病灶的患者在手术切除后又进行了化疗, 这些患者的 CR 率与国外报道相符, 1 例复发, 由于病例数较少, 尚不能明确化疗能够降低复发率。鉴于大量研究均提示 PC-ALCL 拥有 90% 以上的 5~10 年生存率, 故对于局限性病变患者的治疗应推荐手术或放疗等局部治疗方法。但对于如何针对具体病情首选手术或放疗方案, 目前为止还没有专门的研究。但尊重患者及家属的意愿是一个重要的影响因素, 除此之外, 患者的年龄、性别、种族, 病损部位、大小、范围、原发皮损类型、对治疗的反应及实施治疗的难易程度等因素也不容忽视。

1.3 单纯/联合化疗或 PUVA

对于出现全身皮肤广泛病损或皮肤以外侵犯或病情进展迅速及以上治疗无效者, 则应考虑选择以阿霉素和长春新碱为主的化疗方案。成人 PC-ALCL

可选择的治疗方案有 CHOP、MACOP-B、F-MACHOP 或 PUVA 治疗等, 以 CHOP 方案为主^[14,15]。也有学者认为如低剂量甲氨蝶呤、干扰素、足叶乙甙、免疫调节剂咪喹莫特和沙立度胺、贝沙罗汀、脂质体阿霉素等单药治疗广泛病变的 PC-ALCL 患者, 效果并不比联合化疗差, 但是目前标准的化疗方案仍无定论^[16,17]。国外文献报道广泛 PC-ALCL 采用多药化疗, 完全缓解率达 92%, 但复发率达 62%。采用 CHOP 方案化疗后完全缓解率为 85%, 复发率 71%^[18]。但孔蕴毅等^[19]的研究显示: PC-ALCL 联合化疗组和局部治疗组的复发率差异无统计学意义, 提示化疗可能与疾病复发无关。对于化疗抗拒的 PC-ALCL 患者, 可尝试用维生素 A 酸治疗。鉴于化疗后复发的情况各研究数据不尽相同, 后期仍需临床研究数据进一步证实。

2 复发及难治 PC-ALCL 的治疗

根据以上研究可以看出, 无论局部病灶手术切除、放疗或全身皮肤及以外广泛病损者化疗, PC-ALCL 的缓解率均较高, 但仍有一部分患者在治疗缓解后再次复发。Kinney 等^[20]研究表明, 局部病变经手术切除或活检后局部放射治疗可取得较好的治疗效果, 但复发率约 30%~40%, 且病灶较广泛或已有皮肤外表现者, 化疗后更易复发。但缓解后 PC-ALCL 的患者复发部位多在原位, 对补救治疗方案仍然敏感, 可获得较高的缓解率。一般选择与原治疗无交叉耐药的二线方案治疗或姑息治疗, 如: 单纯地尼白介素、吉西他滨、阿仑单抗治疗或采用 GDP 方案等^[16]。而对于复发难治或首次治疗缓解率低的患者, 可行高剂量化疗(highdose therapy, HDT), 如: DHAP、ESHAP、ICE、miniBEAM 和 MINE 等方案。若对化疗敏感且生存率高, 缓解后并不推荐行自体造血干细胞移植 (autologous stem cell transplantation, ASCT)。而对化疗不敏感者, 可在获得缓解后行 ASCT 或异基因造血干细胞移植。有研究发现对于复发难治患者 HDT-ASCT 的效果优于常规化疗, 治疗后仍可有 30%~60% 的缓解率^[21], 如果经 HDT 及 ASCT 治疗后仍不能获得缓解, 则给予支持治疗或姑息放疗。

3 其他治疗

PC-ALCL 为发病率较低的恶性淋巴瘤,但在儿童期有一个发病高峰,占儿童大细胞淋巴瘤的 15%~30%。在治疗上,有研究报道认为大多数患儿在确诊 PC-ALCL 时已有全身广泛皮肤受损或皮肤外其他病变^[22]。根据患儿具体年龄、病情选择不同 HDT 方案,疗效较好,但复发率仍较高,行再次化疗或化疗后联合骨髓或干细胞移植可增加缓解率,但缺乏具体的统计结果。除此之外,对于 PC-ALCL 患者的治疗,新的治疗策略如:单克隆抗体、基因治疗、相关免疫毒素及维甲酸等治疗也是不错的选择^[23]。

4 结语与展望

综上所述,PC-ALCL 作为一种发病率低、低度恶性非霍奇金淋巴瘤,病变部位主要在皮肤,且以局限性多见,少数可发生全身皮肤或皮肤以外病变。临床上对于皮损能自行消退的患者可不予以任何特殊处理;对于不能自愈的孤立性病变一般采用肿块切除和(或)放疗;累及全身皮肤或以外者,根据患者具体情况,可酌情采用化疗单药或联合化疗方案,其 5~10 年缓解率约 90%以上,预后较好。但因 PC-ALCL 发病率低,个案报道多见,缺乏大宗数据的综合分析研究,故仍存在很多问题尚未明确,尤其是治疗上需要较大规模的前瞻性临床研究加以证实,更进一步的 PC-ALCL 治疗仍需探索。

参考文献:

- [1] Willemze R, Meijer CJ. Primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2003, 17(6): 1319-1332.
- [2] Kinney MC, Higgins RA, Medina EA. Anaplastic large cell lymphoma: twenty-five years of discovery[J]. Arch Pathol Lab Med, 2011, 135: 19-43.
- [3] Dai XY, Wu T, Lu XY, et al. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a case report [J]. Journal of Chinese Physician, 2016, 9 (18): 1415-1416. [代湘云, 吴涛, 陆小亚, 等. 原发性皮肤型间变性大细胞淋巴瘤一例[J]. 中国医师杂志, 2016, 9 (18): 1415-1416.]
- [4] Fan N, Long TF, Deng MJ, et al. Primary cutaneous ALK negative anaplastic large cell lymphoma: a case report and

literature review [J]. Journal of Dermatology and Venereology, 2016, 2(38): 148-150. [樊娜, 龙庭凤, 邓明佳, 等. 原发性皮肤 ALK 阴性间变性大细胞淋巴瘤 1 例并文献复习[J]. 皮肤病与性病, 2016, 2 (38): 148-150.]

- [5] Oliveira LS, Nobrega MP, Monteiro MG, et al. Primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma—case report[J]. An Bras Dermatol, 2013, 88 (6 Suppl 1): 132-135.
- [6] Fu XH, Huang H, Wang B, et al. Clinical and pathological analysis of primary cutaneous metastatic large cell [J]. Guangdong Medical Journal, 2016, 2 (37): 250-254. [付晓红, 黄河, 汪波, 等. 原发性皮肤间变大细胞淋巴瘤临床及病理分析[J]. 广东医学, 2016, 2 (37): 250-254.]
- [7] Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, et al. Primary and secondary cutaneous CD30 (+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment [J]. Blood, 2000, 95(12): 3653-3661.
- [8] 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.
- [9] Yu Q, Liu HF. Clinical features and clinicopathological analysis of 1371 cases of lymphoma [J]. Internal Medicine, 2011, 6(2): 104-107. [余谦, 刘汉锋. 1371 例淋巴瘤临床特点及临床病理分析 [J]. 内科, 2011, 6(2): 104-107.]
- [10] Patsinakidis N, Kreuter A, Moritz RK, et al. Complete remission of refractory, ulcerated, primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma following brentuximab vedotin therapy[J]. Acta Derm Venerol, 2015, 95(2): 233-234.
- [11] Liu HL, Hoppe RT, Kohr S, et al. CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: the Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma [J]. J Am Acad Dermatol, 2003, 49(6): 1049-1058.
- [12] Yu JB, Mcniff JM, Lund MW, et al. Treatment of primary cutaneous CD30+ anaplastic large-cell lymphoma with radiation therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 70 (5): 1542-1545.
- [13] Lv Z, Shi YK, He XH. Clinical analysis of primary cutaneous metastatic large cell lymphoma[J]. National Medical Journal of China, 2010, 18 (90): 1247-1250. [吕铮, 石远凯, 何小惠. 原发性皮肤间变大细胞淋巴瘤临床诊治分析[J]. 中华医学杂志, 2010, 18(90): 1247-1250.]
- [14] Zhou Y, Yu GS. Crizotinib for anaplastic large-cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a case report[J]. Chinese Journal of Oncology, 2016, 38(6):

- 479–480.[周颖,余更生.克唑替尼治疗移植后复发间变性大细胞淋巴瘤一例 [J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(6): 479–480.]
- [15] Wang XX, Huang HQ. Recent advances of Brentuximab vedotin(SGN35) in the treatment of CD30 positive relapsed and refractory lymphoma[J]. Guangdong Medical Journal, 2013, 34 (3):470–472.[王潇潇, 黄慧强. Brentuximab vedotin (SGN35)治疗 CD30 阳性复发难治淋巴瘤的最新进展[J]. 广东医学, 2013, 34(3):470–472.]
- [16] Li B, Zhang XM, Xu LM, et al. Clinical treatment of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2013, (22): 1391–1394.[李博, 张希梅, 徐利明, 等. 原发皮肤间变大细胞淋巴瘤临床治疗探讨[J]. 中国肿瘤临床, 2013, (22): 1391–1394.]
- [17] Xing X, Feldman AL. Anaplastic large cell lymphomas: ALK positive, ALK negative, and primary cutaneous [J]. Adv Anat Pathol, 2015, 22(1): 29–49.
- [18] Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, et al. EORTC, ISCL, and US-CLC consensus recommendation for the treatment of primary cutaneous CD30-positive Lymphoproliferative disorders Lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell Lymphoma [J]. Blood, 2011, 118(15): 4024–4035.
- [19] Kong YY, Wang J, Shu MJ, et al. Gene rearrangement in T-cell receptor γ and immunoglobulin heavy chain for primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma[J]. Journal of Clinical Dermatology, 2005, 34(1): 3–6.[孔蕴毅, 王坚, 束木娟, 等. 原发性皮肤间变大细胞性淋巴瘤 T 细胞 γ 受体 IgH 基因重排[J]. 临床皮肤病学杂志, 2005, 34(1): 3–6.]
- [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] Woessmann W, Zimmermann M, Lenhard M, et al. Relapsed or refractory anaplastic large-cell lymphoma in children and adolescents after Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM)-type firstline therapy: a BFM-group study [J]. Clin Oncol, 2011, 29(22): 3065–3071.
- [22] Tabbo F, Barreia A, Piva R, et al. ALK signaling and target therapy in anaplastic large Cell Lymphoma [J]. Front Oncol, 2012, 2(41): 1–12.
- [23] Yang J, Jin L, Zhen HY, et al. Clinical features and therapeutic effect of 38 children with anaplastic large cell lymphoma [J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2012, 3(50): 223–226.[杨菁, 金玲, 郑胡镛, 等. 儿童间变性大细胞淋巴瘤 38 例临床特征及疗效观察 [J]. 中华儿科杂志, 2012, 3(50): 223–226.]

作者/通讯作者校对文稿须知

作者/通讯作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通讯作者务必按以下要求进行校对:

1. 首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须予以改正或解释。

2. 所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。

3. 文题、作者、单位名称、邮政编码、通讯作者等信息,务必确认无误。

4. 对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。

5. 参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。

6. 校对完毕请作者/通讯作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。

7. 由于出版周期的限制,如作者/通讯作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。