

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.10.003

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.10.003>

TOP2A 和 PD-L1 在系统性间变性大细胞淋巴瘤中的表达和预后意义

钟礼花, 张文芳, 林蔚晴, 吴在增, 王健超, 陈刚

(福建医科大学肿瘤临床医学院, 福建省肿瘤医院病理科, 福州 350014)

[摘要] 目的: 探究人类拓扑异构酶II α (topoisomerases type II α , TOP2A)和细胞程序性死亡配体1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)在系统性间变性大细胞淋巴瘤(systemic anaplastic large cell lymphoma, sALCL)中的表达及其与临床病理特征之间的关系。方法: 应用免疫组织化学法检测2010年3月至2022年6月福建省肿瘤医院诊断的44例sALCL患者TOP2A与PD-L1的表达。采用电话的方式进行随访, 随访截至2022年4月15日。结果: 44例sALCL患者中, 男32例, 女12例, 年龄12~78(中位51)岁, 根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)分型间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)阳性患者17例, ALK阴性患者27例。TOP2A蛋白表达的阳性率为60.5%(26/43), PD-L1蛋白表达的阳性率为47.4%(18/38), TOP2A和PD-L1蛋白表达之间存在显著相关性($r=0.560$, $P=0.001$)。本组病例随访时间1~137个月, 单因素分析结果显示: TOP2A($P=0.017$)、PD-L1($P=0.025$)、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)表达水平($P=0.004$)、肝脾肿大($P=0.045$)是影响sALCL患者预后的因素。结论: TOP2A和PD-L1的表达在sALCL中呈正相关, 且TOP2A蛋白阴性和PD-L1蛋白阴性患者预后较阳性患者好, 可作为预测sALCL预后的重要指标。

[关键词] 间变性大细胞淋巴瘤; 人类拓扑异构酶II α ; 细胞程序性死亡配体1; 预后

Expression of TOP2A and PD-L1 in systemic anaplastic large cell lymphoma and their prognostic significance

ZHONG Lihua, ZHANG Wenfang, LIN Weiqing, WU Zaizeng, WANG Jianchao, CHEN Gang

(Department of Pathology, Clinical Oncology School of Fujian Medical University, Fujian Cancer Hospital, Fuzhou 350014, China)

Abstract **Objective:** To reveal the expression and clinicopathological significance of topoisomerases type II α (TOP2A) and programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) in systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL). **Methods:** Forty-four patients with sALCL diagnosed from March 2010 to June 2022 at Fujian Cancer Hospital were selected for the detection of TOP2A and PD-L1 by immunohistochemistry. Follow-up using telephone

收稿日期 (Date of reception): 2022-06-01

通信作者 (Corresponding author): 陈刚, Email: naichengang@126.com

基金项目 (Foundation item): 福建省卫生计生生医学创新课题 (2018-CX-10); 福建省科技创新联合资金 (2019Y9039)。This work was supported by the Fujian Provincial Health and Family Planning Research Talent Training Program (2018-CX-10) and the Joint Funds for the Innovation of Science and Technology Program, Fujian Province (2019Y9039), China.

interview was conducted to detect the survival of patients up to April 15, 2022. **Results:** Of the 44 sALCL patients, 32 were males, 12 were females, with a median age 51 years (ranging from 12 to 78 years). All 44 cases were divided into 2 types according to the World Health Organization (WHO) classification, namely, anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive ALAL ($n=17$) and ALK negative ALCL ($n=27$). The positive rates of TOP2A and PD-L1 were 60.5% (26/43) and 47.4% (18/38), respectively. According to the result of Spearman correlation analysis, the expression of TOP2A protein was associated with that of PD-L1 protein in sALCL. In addition, the follow-up time ranged from 1 to 137 months. As revealed by Kaplan-Meier survival analysis, the prognosis of patients was related to TOP2A ($P=0.017$), PD-L1 ($P=0.025$), lactic dehydrogenase (LDH) ($P=0.004$) and hepatosplenomegaly ($P=0.045$). **Conclusion:** The expression of TOP2A protein is associated with that of PD-L1 in sALCL, and that the negative expression of TOP2A and PD-L1 protein is better than that of patients with positive expression, which can be served as an effective prognostic biomarker of sALCL.

Keywords anaplastic large cell lymphoma; topoisomerases type II α ; programmed cell death-ligand 1; prognosis

间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALCL)是一类CD30阳性的非霍奇金T细胞淋巴瘤^[1]。2016版世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将ALCL分为4种类型: 系统性ALK阳性ALCL, 系统性ALK阴性ALCL, 原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤(primary cutaneous ALCL, PC ALCL)及暂定分类的乳腺移植相关性间变性大细胞淋巴瘤(breast implant-associated ALCL, BI-ALCL)^[2-3]。系统性ALCL(systemic ALCL, sALCL)约占所有非霍奇金淋巴瘤的7%, 儿童非霍奇金淋巴瘤的20%~30%。约一半sALCL具有2号染色体ALK基因易位, 其预后较好, 5年总生存率(overall survival, OS)>70%, 而缺乏ALK基因重排的病例预后较差, 5年OS<50%^[4-5]。Zeng等^[4]在ALK阴性ALCL病例中发现30%病例具有双特异性磷酸酶22(dual specificity phosphatase 22, DUSP22)基因重排, 8%病例具有TP63基因重排, 其中DUSP22基因重排ALCL预后较好, 5年OS与ALK阳性ALCL相似, 高达90%, 而TP63基因重排ALCL预后较差, 5年OS仅为17%^[3]。研究^[3,6]表明: ALCL是一类异质性疾病, 具有不同的生物学行为, 因此深入探讨其发生发展及预后的分子机制, 寻找潜在治疗靶点尤为重要。

TOP2A是一种DNA拓扑异构酶, 在DNA复制及转录过程中控制并调节DNA拓扑结构的关键蛋白, 参与细胞的复制及转录等多种生命活动。TOP2A主要在细胞增殖中起重要作用, 主要发生在细胞周期的G₂和M期, 研究^[7]发现TOP2A酶蛋白与广泛用于增殖的标志物Ki-67呈正相关。TOP2A是阿霉素等蒽环类药物的靶点, 因此也被认为是化疗药物敏感标志物^[8]。TOP2A与肿瘤预后的关系也是目前研究的热点之一, 既往研究结果显示:

在套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)^[7]、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)^[9]、弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)^[10]等淋巴瘤中, TOP2A蛋白高表达患者生存期较短, 但TOP2A的表达与ALCL临床病理特征及预后的相关性目前尚不清楚。

程序性死亡受体1(programmed cell death 1, PD-1)/程序性死亡配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)免疫抑制剂有望成为血液系统恶性肿瘤有效的靶向药物。PD-L1在肿瘤细胞上的表达为PD-1/PD-L1阻断治疗提供了理论依据。目前, 使用PD-L1阻断抗体nivolumab治疗复发或难治性的经典霍奇金淋巴瘤具有显著的疗效^[11]。Iwafuchi等^[12]研究发现在ALK阳性ALCL中, 肿瘤中PD-L1的高表达与ALCL不良预后相关。也有研究^[13]表示PD-L1对预测系统性间变性大细胞淋巴瘤患者预后无显著意义。因此, PD-L1对ALCL的预后意义目前尚存争议。

本研究采用免疫组织化学的方法检测TOP2A蛋白和PD-L1蛋白在ALCL中的表达, 并对二者的相关性及其临床意义进行探究, 为ALCL的药物靶向设计和预后判断提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2010年3月至2022年6月福建省肿瘤医院病理科间变性大细胞淋巴瘤患者的临床病理特征并随访, 诊断标准参见WHO分类淋巴造血系统肿瘤中的sALCL的诊断标准, 并排除原发于皮肤ALCL病例, 最终确定44例ALCL病例纳入本组研究, 其中ALK阳性患者17例, ALK阴性患者27例。

本研究已获得患者知情同意, 经福建省肿瘤医院医学伦理委员会批准(审批号: 2017-055-01)。

1.2 方法

标本经10%中性甲醛溶液固定, 常规脱水、浸蜡、包埋、3~4 μm 厚切片、HE染色、镜下观察。免疫组织化学染色采用EnVision两步法, 所用一抗TOP2A、PD-L1、Ki-67均购自福州迈新公司。判读标准: TOP2A蛋白阳性定位于细胞核, 每例均随机选取5~10个高倍视野($\times 400$), 依照阳性细胞所占百分比及染色强度进行评判, 按阳性细胞数占肿瘤细胞的百分比 $<30\%$ 为阴性, $\geq 30\%$ 为阳性^[14]。PD-L1阳性定位于细胞膜, 依照阳性细胞数占肿瘤细胞的百分比 $<5\%$ 为阴性, $\geq 5\%$ 为阳性^[13]。Ki-67阳性定位于细胞核, 根据Ki-67的中位数将纳入病例分为Ki-67高表达组与Ki-67低表达组^[15]。

1.3 统计学处理

应用SPSS 23.0统计学软件分析数据。组间比较采用 χ^2 检验、Fisher精确概率法; 两变量的相关性分析采用皮尔逊或斯皮尔曼等级分析; 应用Kaplan-Meier分析中的log-rank检验进行生存分析。

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

44例ALCL患者中ALK阳性患者17例, ALK阴性患者27例; 男32例, 女12例; 年龄12~78(中位51)岁; Ann Arbor I~II期14例, III~VI期22例; LDH ≤ 250 U/L 17例, > 250 U/L 16例; 原发在淋巴结内15例, 淋巴结外18例; 有临床B症状10例, 无临床B症状26例; 有肝脾肿大9例, 无肝脾肿大26例。

2.2 组织学和免疫表型

形态学上将本组病例分成4种亚型: 经典型41例(93.2%), 霍奇金型1例(2.3%), 小细胞型1例(2.3%), 少细胞型1例(2.3%)。免疫表型: 44例ALCL病例的肿瘤细胞均强表达CD30(100%), 70%(21/30)T细胞胞内抗原-1(T cell intracellular antigen-1, TIA-1)阳性, 81.25%(26/32)粒酶B阳性, 62.9%(22/35)CD2阳性, 45%(18/40)CD3阳性, 50%(19/38)CD5阳性(图1)。

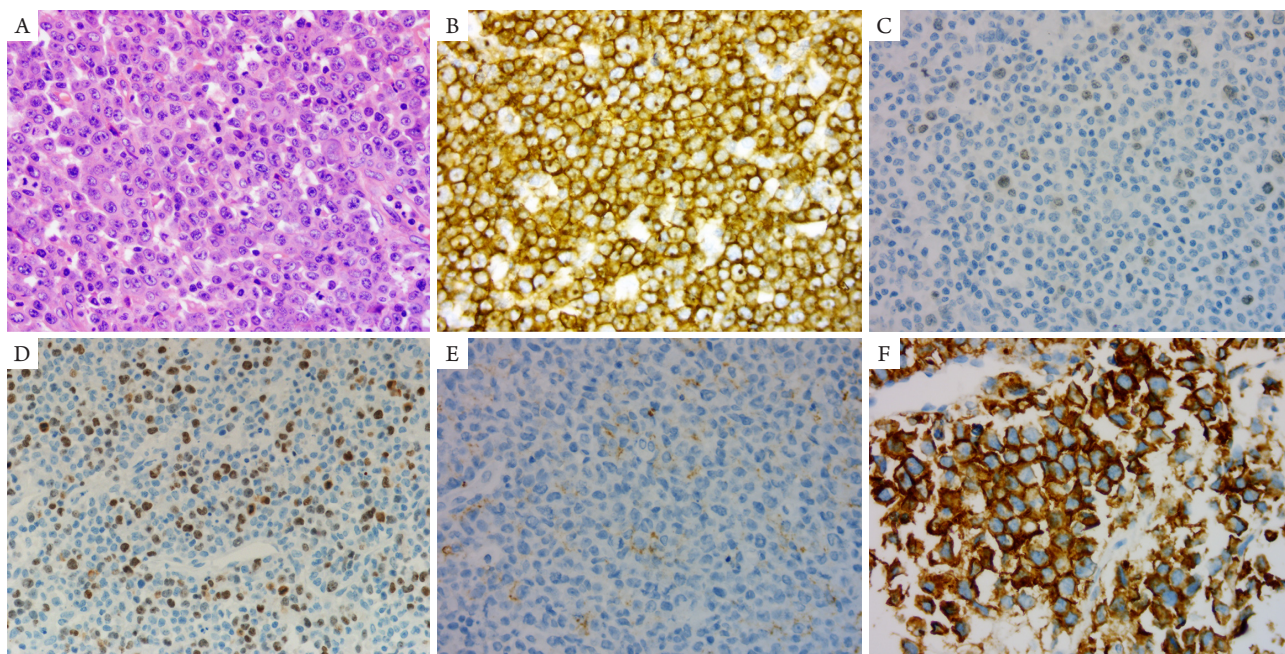


图1 ALCL的HE图片及免疫组织化学染色

Figure 1 HE staining and immunohistochemical staining of ALCL

(A)sALCL(HE, $\times 200$); (B)CD30弥漫阳性($\times 200$); (C)TOP2A阴性表达($\times 200$); (D)TOP2A阳性表达($\times 200$); (E)PD-L1阴性表达($\times 200$); (F)PD-L1阳性表达($\times 200$)。

(A) Systemic ALCL (HE, $\times 200$); (B) Permeated strong positive expression of CD30 ($\times 200$); (C) Negative expression of TOP2A ($\times 200$); (D) Positive expression of TOP2A ($\times 200$); (E) Negative expression of PD-L1 ($\times 200$); (F) Positive expression of PD-L1 ($\times 200$).

2.3 TOP2A 蛋白、PD-L1 蛋白、ALK 的表达与患者临床病理特征的相关性

TOP2A、PD-L1、ALK 阳性率分别为 60.5%(26/43)、47.7%(18/38)、38.6%(17/44), 通过与 ALCL 的临床病理特征的相关性分析结果显示: TOP2A、PD-L1、ALK 与患者年龄、性别、Ann Arbor 分期、LDH 水平、B 症状、有无结外累

及、Ki-67 增殖指数、肝脾肿大均无相关性(表 1)。

2.4 TOP2A 蛋白及 PD-L1 蛋白的相关性分析

Spearman 等级相关分析显示: TOP2A 蛋白表达与 PD-L1 蛋白表达呈正相关($P=0.001$, $r=0.560$), 即 TOP2A 蛋白表达越高, PD-L1 蛋白表达程度越强。

表 1 TOP2A 蛋白及 PD-L1 蛋白与间变性大细胞淋巴瘤临床病理特征的相关性

Table 1 Relationship between the expression of TOP2A, PD-L1 and the clinicopathological characteristics of anaplastic large cell lymphoma

参数	n	TOP2A			PD-L1			ALK		
		阳性	阴性	P	阳性	阴性	P	表达	不表达	P
年龄/岁				0.230			1.000			0.455
>60	8	3	5		3	4		2	6	
≤60	36	23	12		15	16		15	21	
性别				0.735			0.260			0.489
男	32	18	13		12	17		11	21	
女	12	8	4		6	3		6	6	
Ann Arbor 分期				0.721			0.441			0.267
I+II	14	9	5		6	5		3	9	
III+IV	22	15	6		6	11		10	10	
LDH 水平				0.450			0.089			1.000
正常	17	13	4		11	5		6	11	
高于正常	16	9	6		3	10		6	10	
B 症状				0.227			0.712			1.000
有	10	5	5		5	5		3	7	
无	26	19	6		9	13		9	17	
结外累及				0.465			0.710			0.731
有	18	13	5		9	8		6	12	
无	15	8	6		5	7		6	9	
Ki-67				0.150			0.416			0.721
高表达	29	19	9		12	13		12	17	
低表达	10	4	6		2	6		5	5	
肝脾肿大				0.311			0.615			1.000
有	9	3	3		1	4		5	2	
无	26	17	5		9	11		14	8	

2.5 临床病理参数与临床预后的相关性分析

随访截至2022年4月15日。44例ALCL患者中，41例患者获得完整的随访资料，随访时间1~137(中位68)个月。单因素生存分析结果显示：TOP2A蛋白阳性患者平均生存期为38.07个月，TOP2A蛋白阴性患者平均生存期为65.64个月。单因素分析结果显示：TOP2A蛋白阴性患者的预后好于TOP2A蛋白阳性组，且差异有统计学意义($P=0.017$ ，图2A)。进一步分析显示ALK阳性ALCL中TOP2A蛋白阴性患者有预后较好的趋势，但差异无统计学意义($P=0.134$)；在ALK阴性ALCL患者中，TOP2A蛋白与患者预后无相关性。PD-L1蛋白阳性患者平均生存期为40.61个月，PD-L1蛋白阴性

患者平均生存期为62.15个月，单因素生存分析结果显示：PD-L1蛋白阴性组的预后好于PD-L1蛋白阳性组，两组间的差异有统计学意义($P=0.025$ ，图2B)。单因素生存分析影响ALCL患者生存时间的其他相关因素，结果显示：LDH水平正常的ALCL患者较LDH水平升高的患者预后好($P=0.004$)，无肝脾肿大患者预后较好($P=0.045$)，而年龄、性别、分期、B症状、有无结外累及、Ki-67增殖指数与预后均无统计学意义(均 $P>0.05$)。本研究中ALK阳性的患者5年生存率为52.9%，ALK阴性的患者5年生存率为25.9%，其预后差异无统计学意义($P=0.064$ ，表2)。COX多因素分析结果显示LDH是ALCL的独立预后因素。

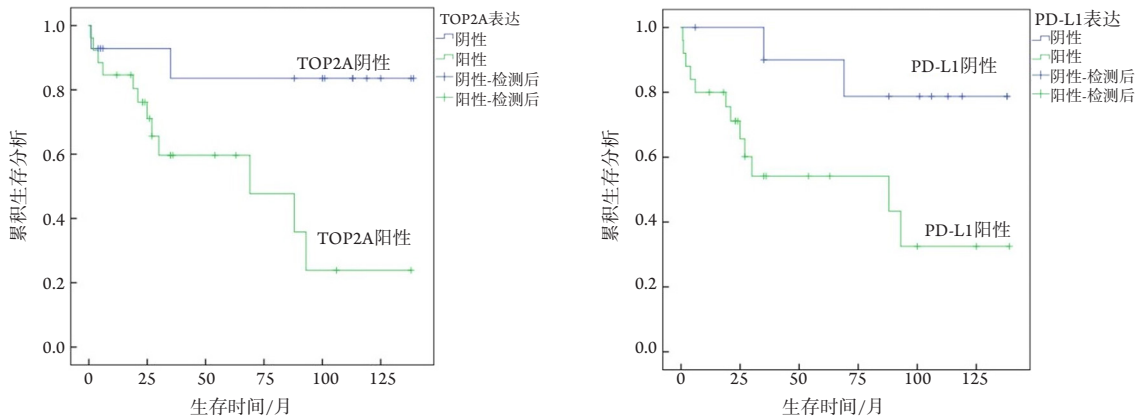


图2 生存曲线分析

Figure 2 ROC curve analysis

表2 44例间变性大细胞淋巴瘤患者预后的单因素生存分析

Table 2 Univariate survival analysis of 44 patients with anaplastic large cell lymphoma

参数	n	单因素分析	
		χ^2	P
年龄/岁		0.021	0.886
>60	8		
≤60	36		
性别		0.033	0.856
男	32		
女	12		
Ann Arbor分期		2.763	0.096
I+II	14		
III+IV	22		

续表2

参数	n	单因素分析	
		χ^2	P
LDH水平		8.491	0.004
正常	17		
高于正常	16		
B症状		0.015	0.901
有	10		
无	26		
结外累及		0.257	0.612
有	18		
无	15		
Ki-67		1.709	0.191
高表达	29		
低表达	10		
肝脾肿大		4.024	0.045
有	9		
无	26		
TOP2A		5.711	0.017
阳性($\geq 30\%$)	26		
阴性($< 30\%$)	17		
PD-L1		5.047	0.025
阳性($\geq 5\%$)	18		
阴性($< 5\%$)	20		
ALK		3.431	0.064
表达	17		
不表达	27		

3 讨论

sALCL是一组异质性疾病, 具有不同的生物学特征。ALK阳性ALCL好发于儿童及青年人, 预后较好, 5年OS $\geq 70\%$, 而ALK阴性ALCL好发于老年人, 预后较差, 5年OS $< 50\%$ ^[5]。约30%的ALK阴性ALCL病例具有DUSP22基因分离, 约8%的病例具有TP63基因分离, 而具有DUSP22基因分离的病例预后较好, 5年OS为90%, 与ALK阳性ALCL预后相似, 而具有TP63基因分离的病例预后最差, 5年OS仅为17%, 缺乏ALK、DUSP22及TP63基因分离的三阴性病例, 预后介于ALK阳性病例和TP63

基因分离病例之间, 5年OS约为42%^[3-4]。在本组病例中, ALK阳性患者有预后较好的趋势, 但差异无统计学意义。分析可能有以下2个方面的原因: 第一, 本研究所纳入的样本仅有44个, 样本量较小; 第二, 本组病例ALK阳性病例中III~VI期(Ann Arbor分期)所占比例较高, 导致其5年OS低于既往文献[5]报道。既往研究^[13]结果显示影响ALCL的其他预后因素包括Ann Arbor分期、年龄、LDH水平、MYC、国际预后指数(International Prognostic Index, IPI)评分。针对临床中部分病例治疗效果差, 发病进程快, 生存期短等问题, 寻找和探索新的预后及治疗相关的标志物尤为重要。

TOP2A主要在细胞的有丝分裂中高度表达,越来越多的文献对TOP2A在肿瘤中的表达情况进行了分析,如乳腺癌^[16]、胰腺癌^[17]、宫颈癌^[18]等。国内外也有较多关于TOP2A蛋白在淋巴瘤中的报道, Schrader等^[7]的研究结果显示TOP2A蛋白在MCL中的表达率为50.5%^[7]; Chen等^[10]对DLBCL中TOP2A蛋白的表达情况进行分析,结果显示TOP2A蛋白在DLBCL中的表达率为50%,在生发中心型DLBCL的表达率为28%,在非生发中心型的表达率为57%; Huang等^[14]研究发现TOP2A蛋白在外周T细胞淋巴瘤中的表达率为53%。在本组研究中, TOP2A蛋白在ALCL中的表达率为60.5%,在ALK阳性的ALCL中的表达率为56%,在ALK阴性的ALCL中的表达率为63%,该研究结果与Huang等^[14]的研究结果基本一致。

在恶性肿瘤中, TOP2A可能成为影响其预后的标志物, Kou等^[19]使用蛋白质印迹法对肺腺癌中TOP2A进行检测,发现细胞周期素B1(recombinant cyclin B1, CCNB1)和细胞周期素B2(recombinant cyclin B2, CCNB2)具有调节TOP2A表达的作用,且这种调节作用可以促进肿瘤的增殖的转移,且TOP2A高表达的患者预后较差。目前TOP2A在淋巴瘤中的预后意义尚存争议, Chen等^[7,10,15]的研究结果显示:在MCL、HL、DLBCL中, TOP2A蛋白阳性患者生存期较短。仅有少数研究^[9]认为TOP2A是淋巴瘤预后好的指标, Provencio等^[9]对42例进展期HL中TOP2A蛋白的表达情况进行分析,结果显示TOP2A蛋白高表达的患者预后较好。当前关于TOP2A蛋白在ALCL中的预后意义,国内外尚无相关文献报道。本研究对44例ALCL中TOP2A蛋白表达进行分析,结果显示TOP2A蛋白阳性患者平均生存期为38.07个月, TOP2A蛋白阴性患者平均生存期为65.64个月,本研究分析结果显示TOP2A蛋白阴性患者预后较好。Doussis-Anagnostopoulou等^[15]研究结果认为TOP2A蛋白在患者预后中可能发挥了类似于Ki-67增殖指数的作用,因此TOP2A蛋白高表达的患者预后较差。虽然在本研究中, TOP2A蛋白与Ki-67的表达无相关性,但TOP2A蛋白阳性的患者有83%(19/23)的病例Ki-67高表达($\geq 80\%$),而TOP2A蛋白阴性的患者有60%(9/15)的病例Ki-67高表达($\geq 80\%$),这也提示TOP2A蛋白有促进ALCL增殖活性的可能性。

当前,有越来越多文献对PD-L1在淋巴瘤中的预后意义进行研究,尤其是在HL和DLBCL中,但目前仅有少数文献对PD-L1蛋白与ALCL患者预后的相关性进行探究。Shen等^[13]对ALCL中PD-L1的

表达情况进行分析,结果显示PD-L1表达与ALCL患者预后无相关性。在本组病例中, PD-L1蛋白阳性患者平均生存期为40.61个月, PD-L1蛋白阴性患者平均生存期为62.15个月,生存分析结果显示PD-L1蛋白阴性患者的预后好于PD-L1蛋白阳性患者,这提示PD-L1蛋白可能是ALCL预后较差的因素。同时,本研究中TOP2A蛋白表达与PD-L1蛋白表达呈正相关,提示TOP2A蛋白可促进PD-L1蛋白表达,因此推测ALCL中TOP2A蛋白的表达可能对ALCL免疫微环境有正向刺激作用。

综上, TOP2A蛋白、PD-L1蛋白可以作为评估ALCL预后预测的标志物,但本研究仍存在较大的局限性:首先, ALCL在临床工作中较为少见,本研究中仅收集到44例病例;其次,有部分标本由于时间跨度较大,导致病例的临床病理数据缺失。后续本研究将收集更多的病例,进一步研究预测ALCL预后的指标,并对其作用机制进行探究。

参考文献

1. Stein H, Foss HD, Dürkop H, et al. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features[J]. *Blood*, 2000, 96(12): 3681-3695.
2. 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.
3. 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.
4. Zeng Y, Feldman AL. Genetics of anaplastic large cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(1): 21-27.
5. Lobello C, Tichy B, Bystry V, et al. STAT3 and TP53 mutations associate with poor prognosis in anaplastic large cell lymphoma[J]. *Leukemia*, 2021, 35(5): 1500-1505.
6. 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.
7. Schrader C, Meusers P, Brittinger G, et al. Topoisomerase IIalpha expression in mantle cell lymphoma: a marker of cell proliferation and a prognostic factor for clinical outcome[J]. *Leukemia*, 2004, 18(7): 1200-1206.
8. Di Leo A, Desmedt C, Bartlett JM, et al. HER2 and TOP2A as predictive markers for anthracycline-containing chemotherapy

- regimens as adjuvant treatment of breast cancer: a meta-analysis of individual patient data[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(12): 1134-1142.
9. Provencio M, Corbacho C, Salas C, et al. The topoisomerase IIalpha expression correlates with survival in patients with advanced Hodgkin's lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(4): 1406-1411.
 10. Chen Z, Wang J, Zhang H, et al. Topo II α gene alterations correlated with survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Eur J Clin Invest*, 2012, 42(3): 310-320.
 11. Kasamon YL, de Claro RA, Wang Y, et al. FDA approval summary: nivolumab for the treatment of relapsed or progressive classical hodgkin lymphoma[J]. *Oncologist*, 2017, 22(5): 585-591.
 12. Iwafuchi H, Nakazawa A, Sekimizu M, et al. Clinicopathological features and prognostic significance of programmed death ligand 1 in pediatric ALK-positive anaplastic large cell lymphoma: results of the ALCL99 treatment in Japan[J]. *Hum Pathol*, 2021, 116: 112-121.
 13. Shen J, Li S, Medeiros LJ, et al. PD-L1 expression is associated with ALK positivity and STAT3 activation, but not outcome in patients with systemic anaplastic large cell lymphoma[J]. *Mod Pathol*, 2020, 33(3): 324-333.
 14. Huang W, Cao Z, Zeng L, et al. nm23, TOP2A and VEGF expression: potential prognostic biologic factors in peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(4): 3803-3810.
 15. Doussis-Anagnostopoulou IA, Vassilakopoulos TP, Thymara I, et al. Topoisomerase IIalpha expression as an independent prognostic factor in Hodgkin's lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(6): 1759-1766.
 16. Schindlbeck C, Mayr D, Olivier C, et al. Topoisomerase IIalpha expression rather than gene amplification predicts responsiveness of adjuvant anthracycline-based chemotherapy in women with primary breast cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136(7): 1029-1037.
 17. Pei YF, Yin XM, Liu XQ. TOP2A induces malignant character of pancreatic cancer through activating β -catenin signaling pathway[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(1): 197-207.
 18. Wang B, Shen Y, Zou Y, et al. TOP2A promotes cell migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition in cervical cancer via activating the PI3K/AKT signaling[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 3807-3814.
 19. Kou F, Sun H, Wu L, et al. TOP2A promotes lung adenocarcinoma cells' malignant progression and predicts poor prognosis in lung adenocarcinoma[J]. *J Cancer*, 2020, 11(9): 2496-2508.

本文引用: 钟礼花, 张文芳, 林蔚晴, 吴在增, 王健超, 陈刚. TOP2A和PD-L1在系统性间变性大细胞淋巴瘤中的表达和预后意义[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(10): 2342-2349. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.10.003

Cite this article as: ZHONG Lihua, ZHANG Wenfang, LIN Weiqing, WU Zaizeng, WANG Jianchao, CHEN Gang. Expression of TOP2A and PD-L1 in systemic anaplastic large cell lymphoma and their prognostic significance[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(10): 2342-2349. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.10.003