

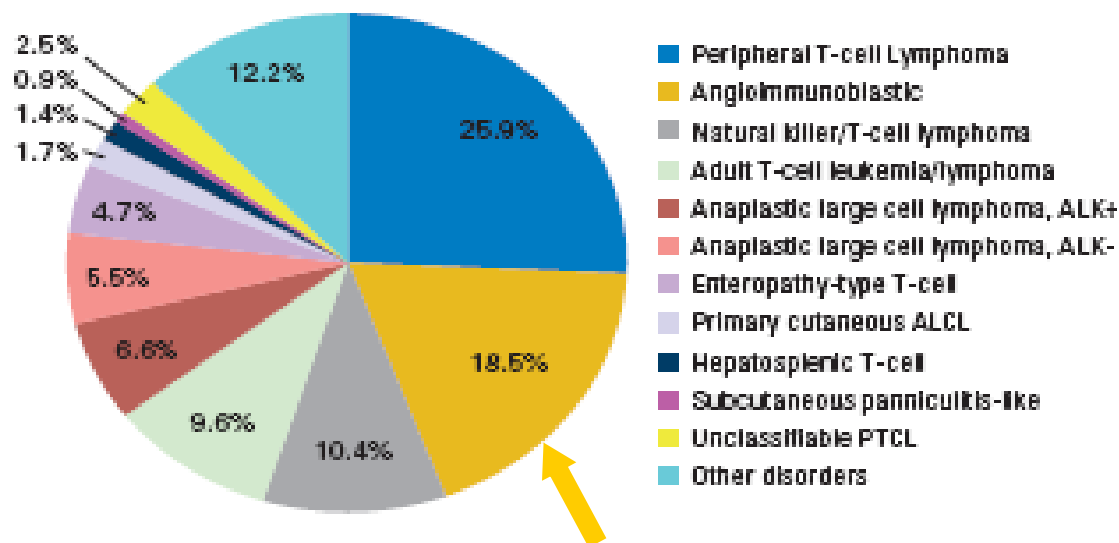
血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤 诊治进展

张伟京

军事医学科学院附属307医院淋巴瘤科



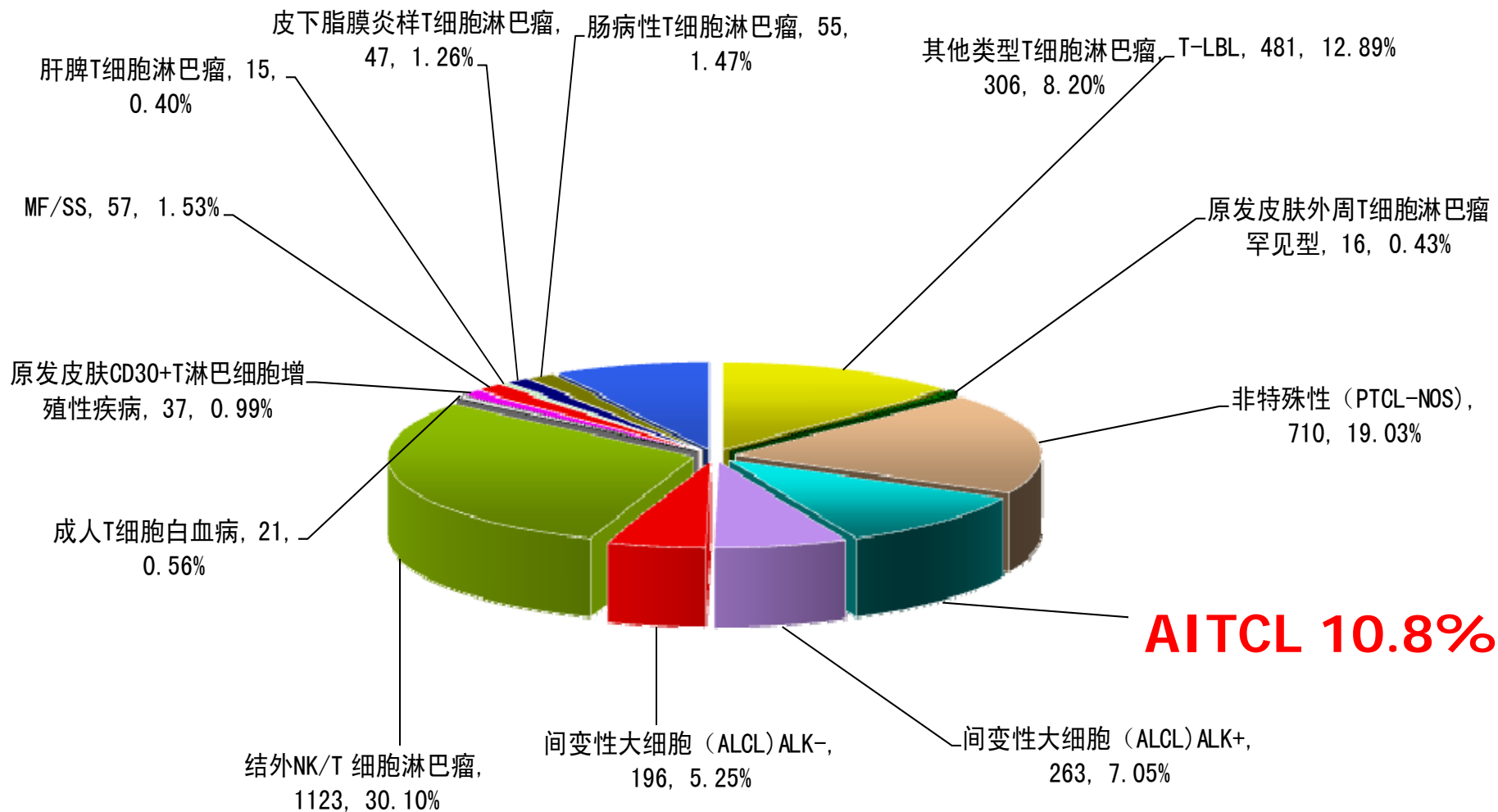
美国T细胞淋巴瘤发病情况



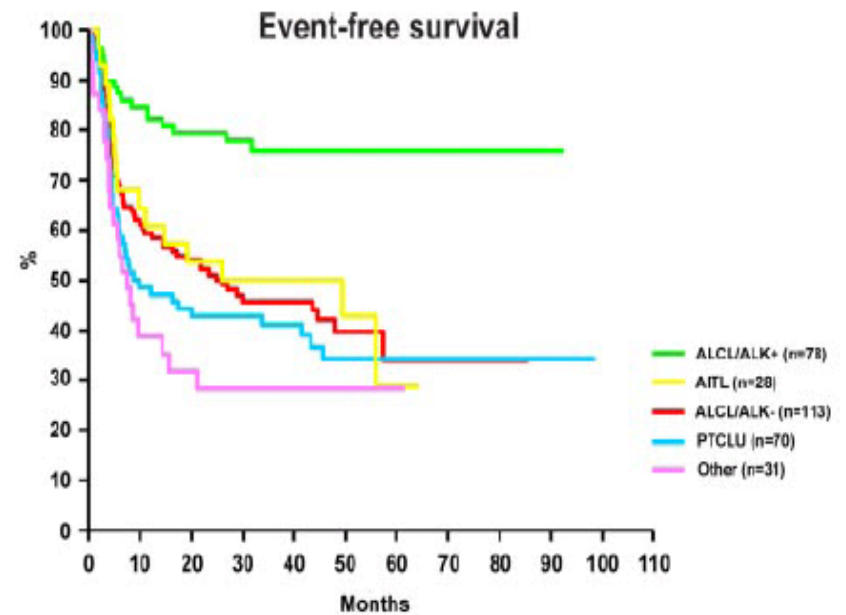
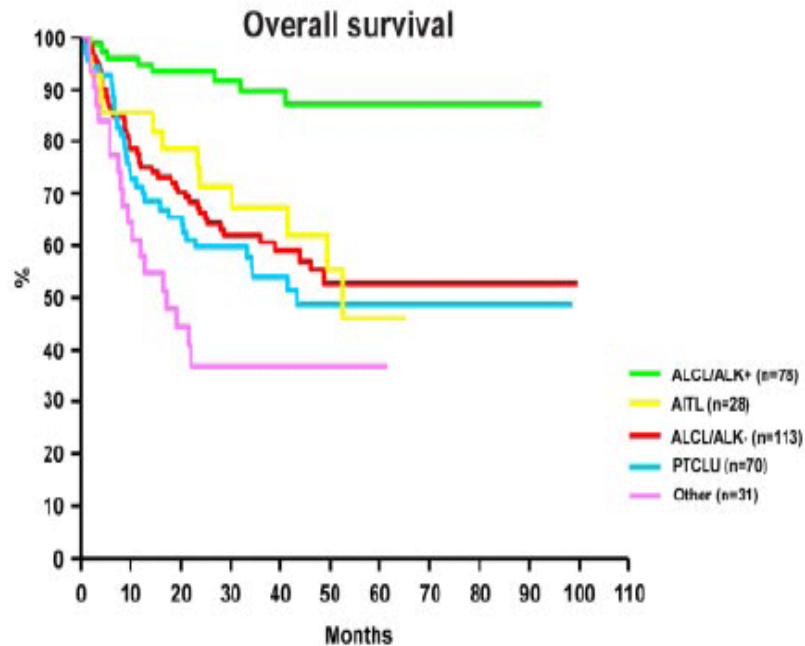
1314例T细胞淋巴瘤，AILT占**18.5%**

中国85家医院上传淋巴瘤病例26224例

09年8月-10年08月份NHL-T亚型分类数量比例图



AITL预后相对较差



343例T细胞淋巴瘤，6~8周期CHOP/CHOEP方案

AITL 5y OS < 45%, 5y EFS < 30%



认识AITL-螺旋式上升

- * 1974年Frizzera, 血管免疫母细胞淋巴结病伴异常蛋白血症
(angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia, AIL-D)
 - * 1975年Lukes, 血管免疫母细胞性淋巴结病
(immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia, AILD)
 - * 1979年Lennert, 淋巴肉芽肿病X(lymphogranulomatosis X)
 - * 1992年Kiel分类, 被称为AILD型T细胞淋巴瘤
 - * 1994年REAL分类, 正式命名 AITL
 - * 2001年WHO分类, 采纳 AITL 名称
-

内容提要

- 病因学
 - 病理学
 - 临床特征
 - 治疗策略
 - 联合化疗/靶向免疫治疗/干细胞移植
 - 307医院淋巴瘤科的经验
 - 问题与展望
-

病因学、病理学特点



AITL致病因素

- * 药物史：尤其抗生素

- * 感染因素：细菌、真菌、病毒感染

如结核、隐球菌、EBV、HHV-6/-7/-8、人类T淋巴细胞病毒等

EBV： > 95%与EBV感染密切相关

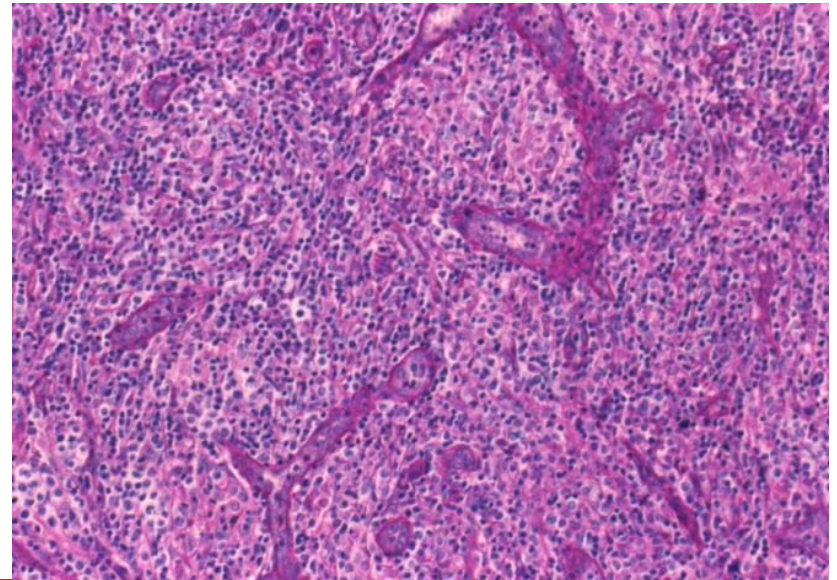
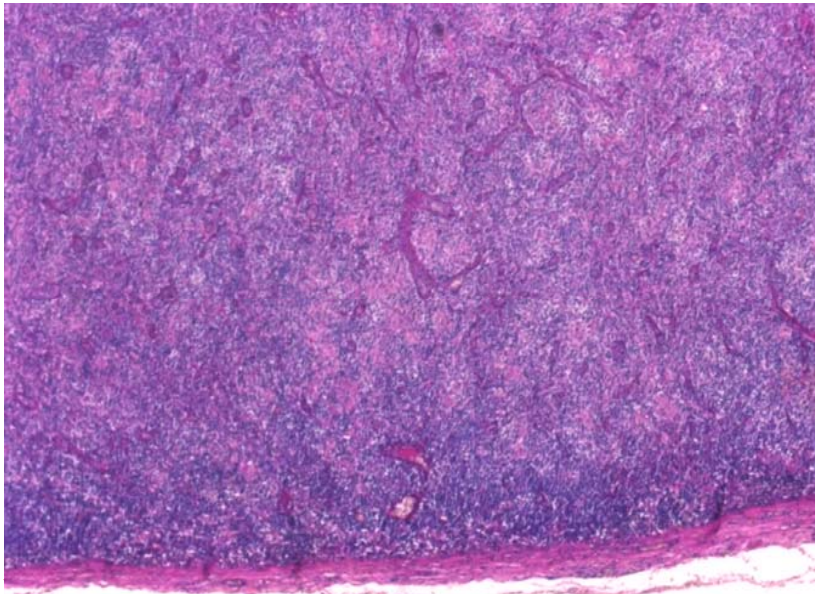
HHV-6： 非直接致病因素

HHV-8： 与AITL无因果关系

- * 机体免疫功能：AITL本身免疫功能缺陷，易继发感染

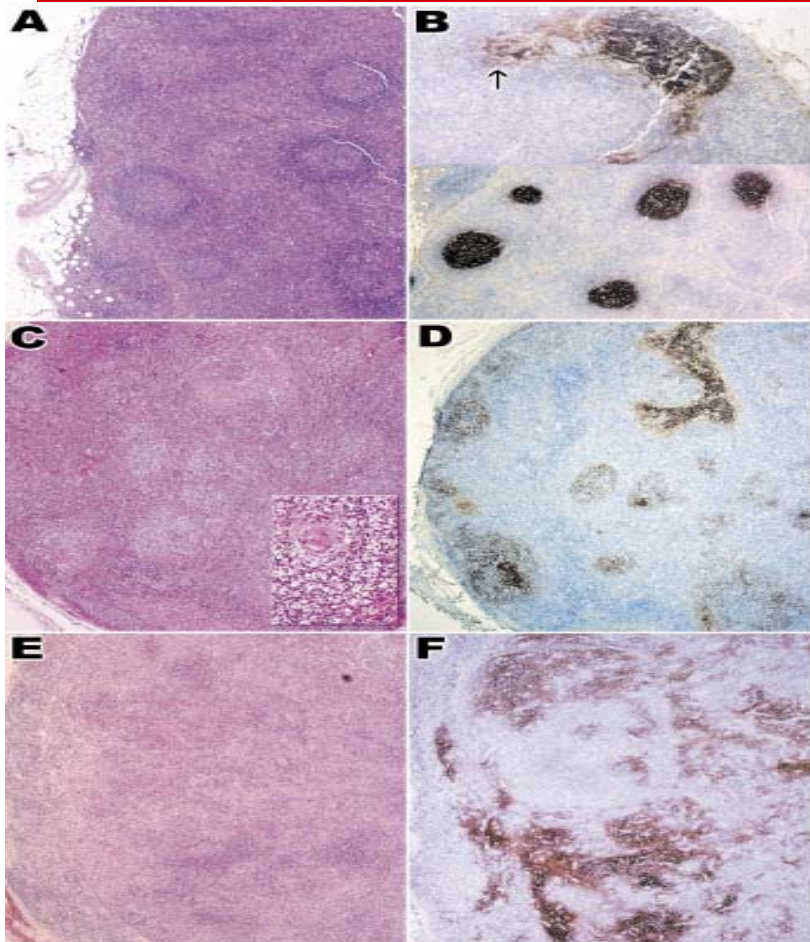
AITL病理学：起源于生发中心辅助T细胞

- * 淋巴结结构部分破坏
- * **血管**：树枝状，高内皮静脉增生
- * 血管周围单形性/多形性**T细胞浸润**
- * CD21⁺CD35⁺滤泡树突状细胞（**FDC**）增生
- * 多克隆性B细胞增生
- * 上皮样细胞、嗜酸粒细胞、浆细胞等浸润





AITL淋巴结结构破坏程度分为3型



* I型 (图A-B)： 占20%

淋巴结结构保留，FDC局灶性增生

* II型 (图C-D)： 占30%

淋巴结正常结构消失，部分滤泡FDC增生明显

* III型 (图E-F)： 占50%

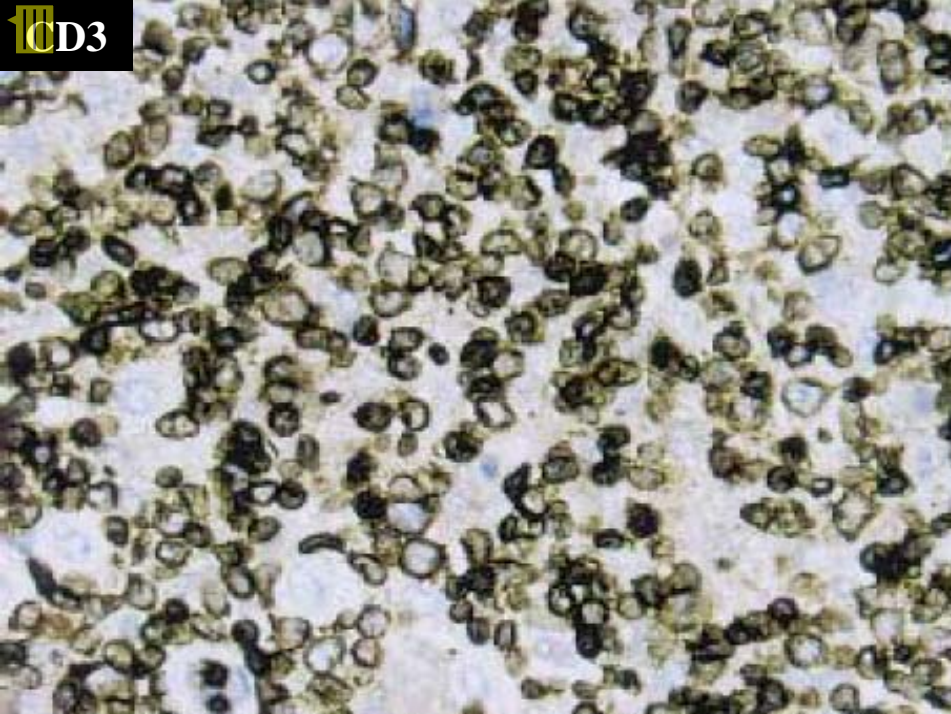
淋巴结正常结构完全消失，FDC不规则增生



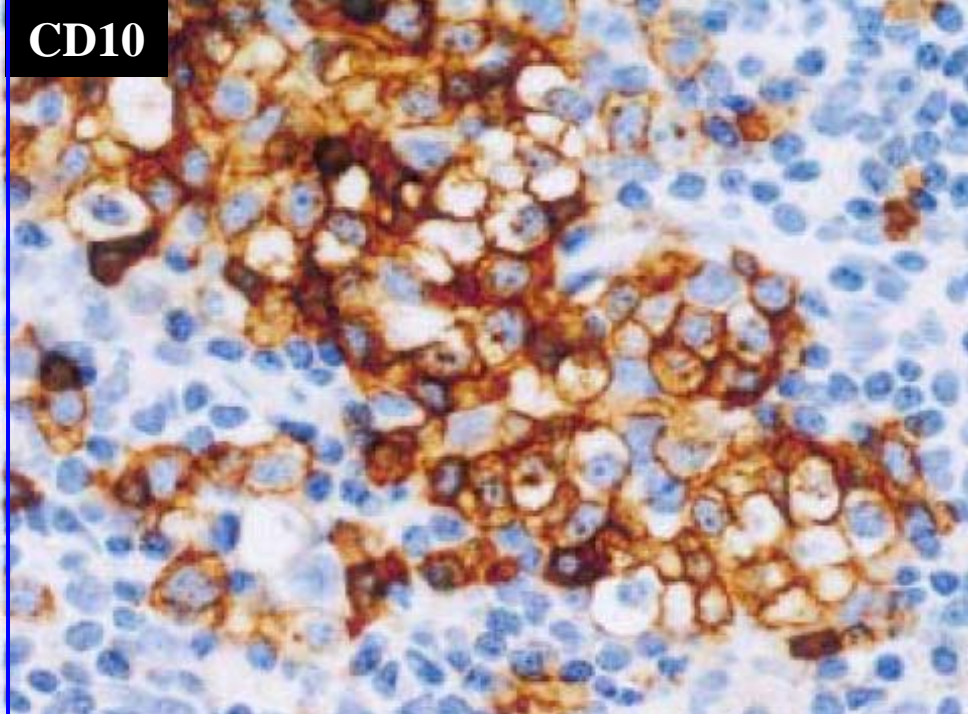
AITL免疫组化特征

- * 免疫组化：CD3、CD45RO、CD10、BCL6、CXCL13、CD21、CD20、PD-1和Ki-67
 - * 独特特征：表达滤泡树突状细胞标记CD21、CD23或CD35
 - * CD10：确诊AITL客观标准，与其他T细胞疾病鉴别
- 正常外周T细胞、反应性增生淋巴细胞、结节性外周T细胞淋巴瘤细胞不表达
- * CXCL13：仅表达于生发中心辅助性T细胞，支持AITL来自T辅助细胞
 - * 程序死亡蛋白-1（PD-1）：CD28受体家族成员，调节细胞免疫，高表达
-

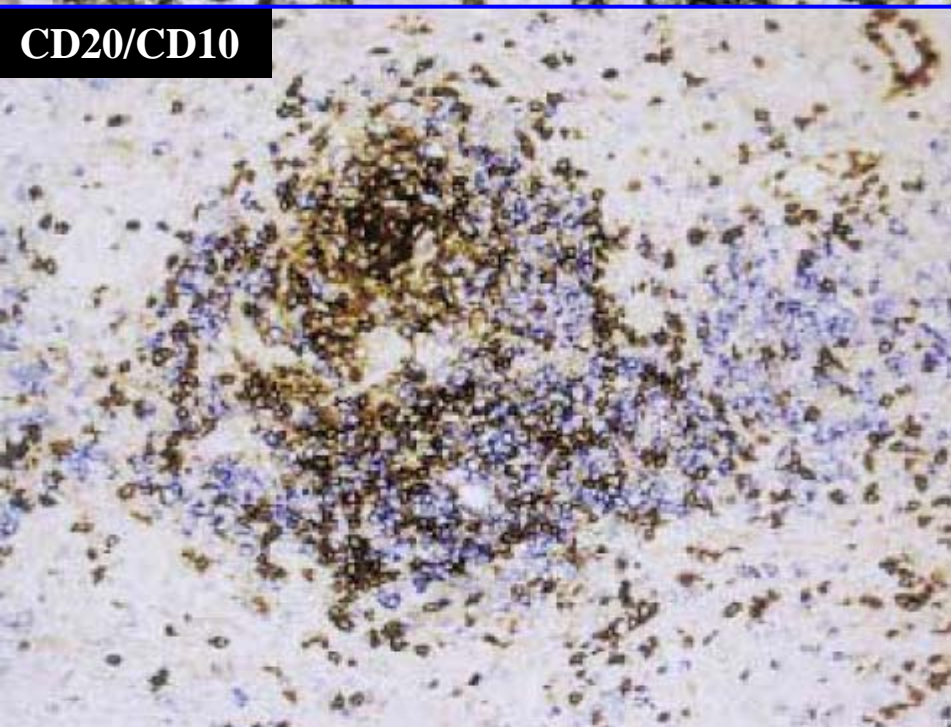
CD3



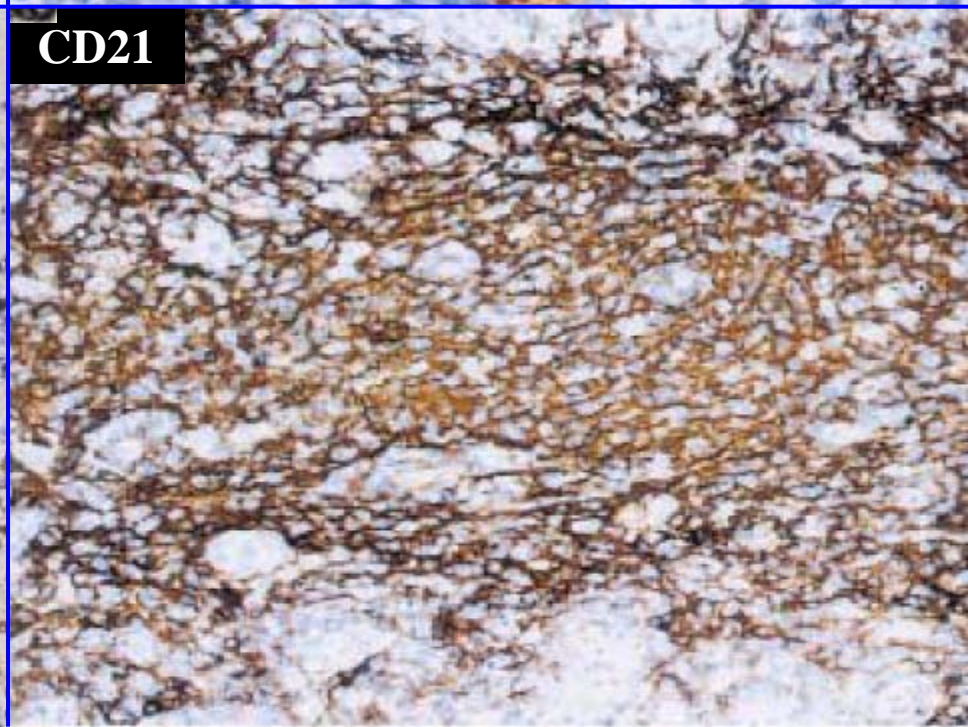
CD10



CD20/CD10



CD21





AITL: CXCL13的意义

* 特性：化学趋化因子

由正常滤泡内辅助T细胞通过CD28和TCR共刺激作用产生

* 作用机制：

1. 刺激高内皮静脉捕获B细胞，动员B细胞进入淋巴结生发中心
2. 诱导滤泡树突状细胞（FDC）增生和B细胞活化

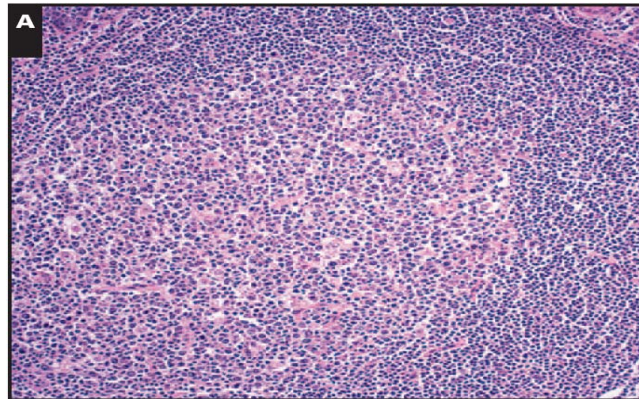
* 意义：

1. 解释了AITL特征性改变：FDC网状增生、多克隆性B细胞增生、异常蛋白血症
 2. CXCL13与PD-1共表达：提示AITL瘤细胞起源于生发中心T辅助细胞
-

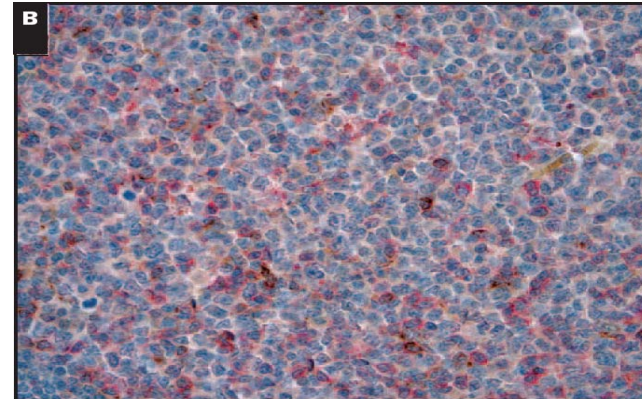


AITL: CXCL13的意义

疾病	例数	PD-1(+)例数	CXCL13(+)例数
AITL	22	22(100 %)	22(100 %)
ALCL	12	0(0)	1(8 %)
PTCLu	10	1(10 %)	0(0)
NK/T	7	0(0)	1(14 %)



Tonsil with follicular hyperplasia and germinal center formation.



Double immunostaining for CXCL13 (brown) and PD-1 (red).

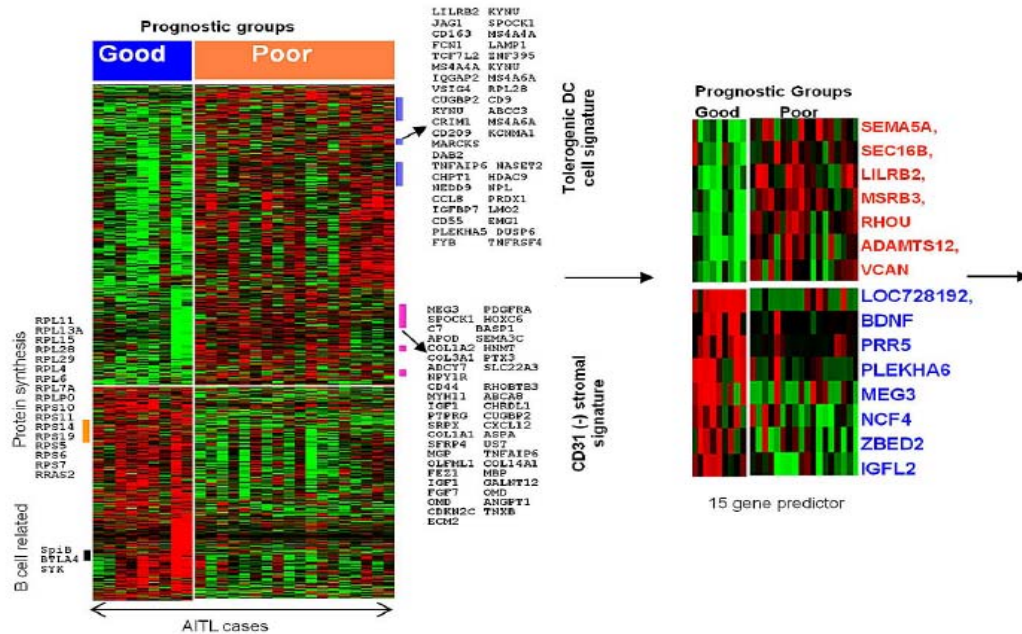


AITL分子遗传学特征

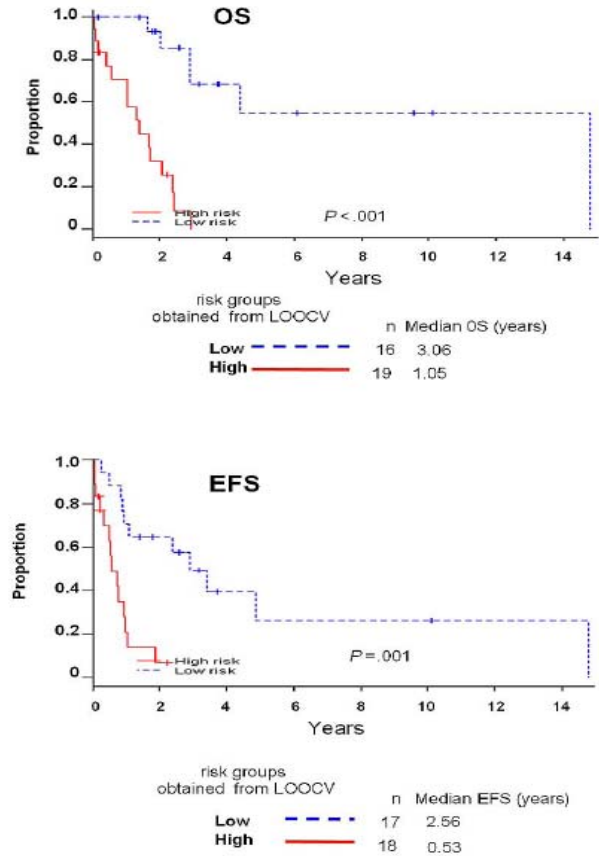
- * 50% ~ 75%病例 EBER (+)
 - * TCR- γ 基因克隆性重排 (83%)
 - * 多克隆性IgH基因重排 (30%)
-

AITL基因表达谱-可评估预后

A



B Kaplan-Meier curves for risk groups



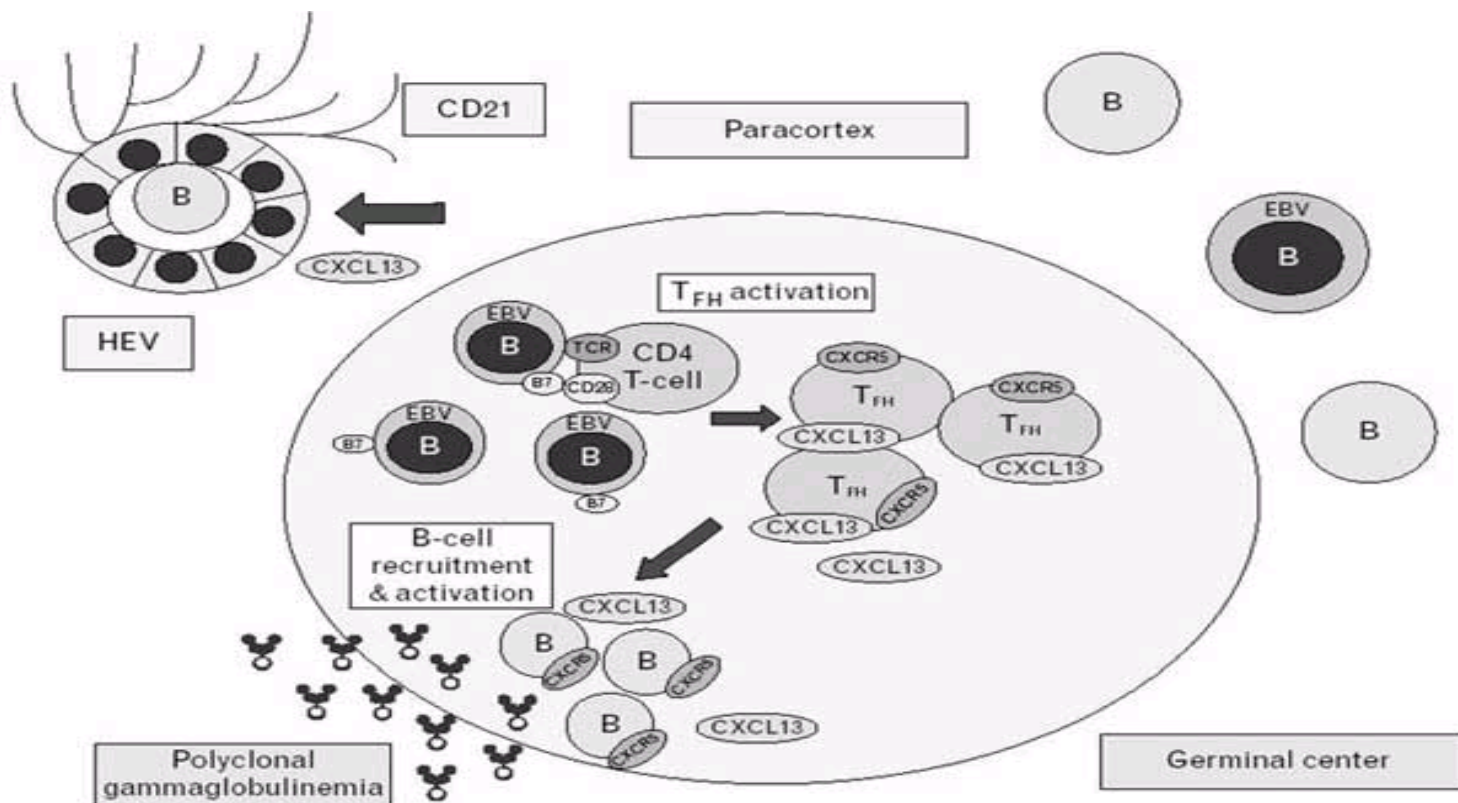
Evaluation of a prognosticator in AITL. (A) Differentially expressed genes between the good (3y OS) and poor (3y OS) prognostic groups of AITL.(B) Kaplan-Meier plots for AITL risk groups using the 15-gene predictor.

EBV与人类肿瘤

- * **EBV: 嗜淋巴细胞的DNA疱疹病毒**
与B细胞膜上**CD21**结合感染B细胞
 - * **与EBV相关的人类肿瘤:**
 - 鼻咽癌
 - 霍奇金淋巴瘤
 - 非洲型Burkitt's淋巴瘤
 - 鼻型NK/T细胞淋巴瘤
 - AITL
-

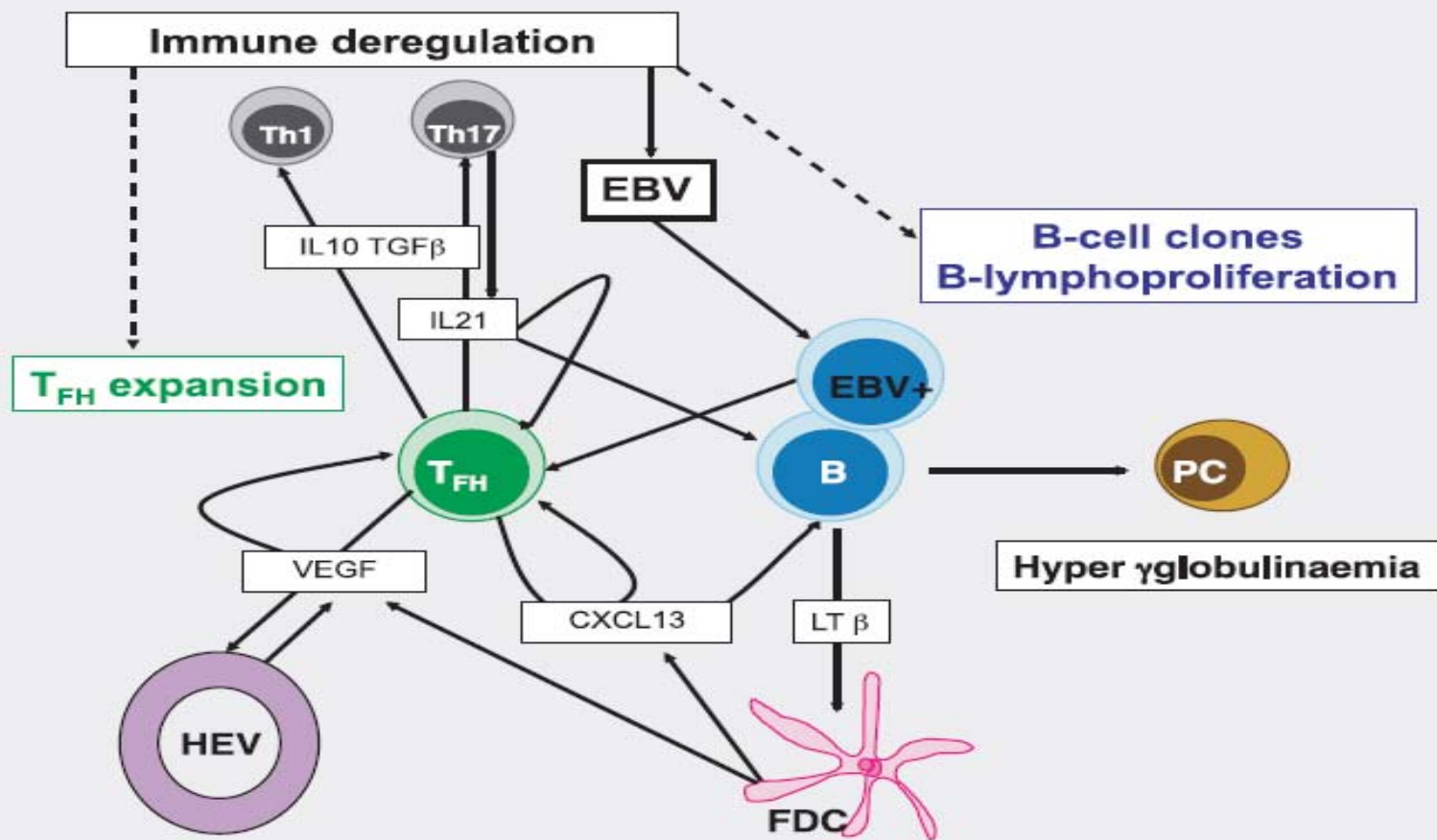


AITL病理发生的可能机制-EBV致病假说





AITL发病机制-肿瘤细胞与微环境

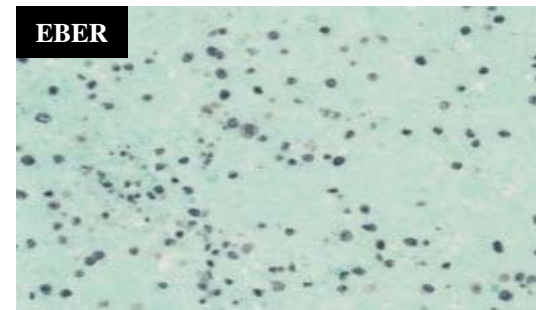
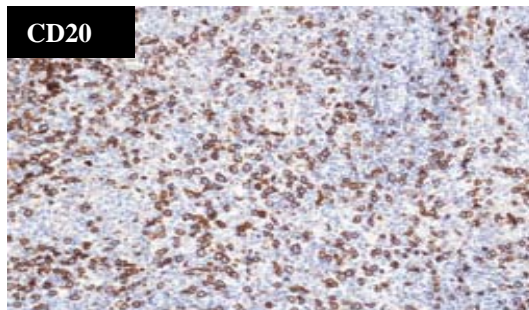


关注：EBV+AITL相关B细胞淋巴瘤

作者	病例
1998年 Matsue	2例：合并大B细胞淋巴瘤，1例EBER(+)，1例EBER(-)
2002年Park s	1例：自体移植1y后，EBV相关B细胞淋巴瘤，RCHOP×4周期，CR
2006年 Haley	1例：确诊AITL 56m后发现DLBCL
2007年Attyalle	7/31例（23%）：EBV相关B细胞淋巴瘤（5例DLBCL，2例经典型HD）
2008年Weisel	1例：阿仑单抗、氟达拉滨治疗后，合并EBV相关DLBCL
2008年 Zettl	170例：10例伴EBV(+)大B细胞增生，仅3例继发EBV相关B细胞淋巴瘤
2010 Takahashi	1例：化疗2周期后SD，全血细胞减少，2年后小肠DLBCL

EBV+AITL相关B细胞淋巴瘤的特点

- * 发病率：很低，目前世界报道18例
- * 发生于：结内/结外
- * 警惕：大细胞转化时**是否合并EBV-相关B细胞淋巴瘤！**
- * 原因：本身免疫功能异常，化疗后免疫抑制
- * 治疗：应用美罗华有效，尚待研究



AITL rich in B-cell blasts highlighted by CD20 immunostaining

showing EBV infection (EBER in situ hybridization)

鉴别： AITL与PTCLu

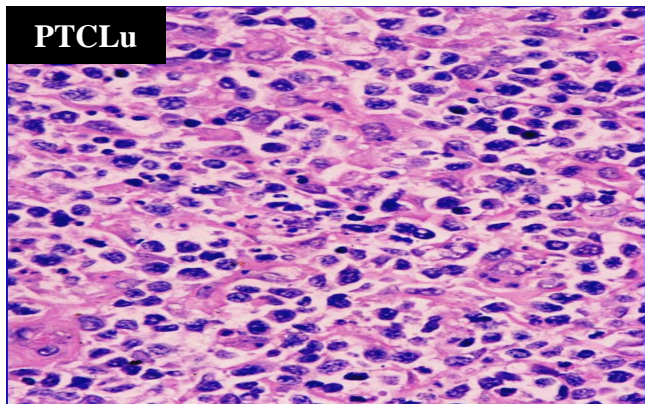
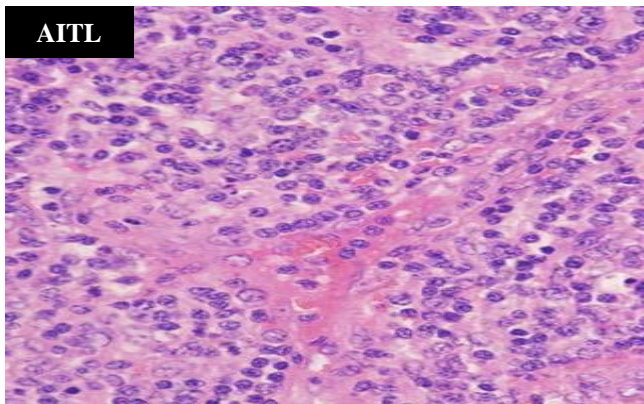
形态学：

- * 结构的破坏对鉴别无意义
 - * 内皮肿胀的增生血管较重要
 - * 透明细胞： 45.2% vs 40%
 - * 背景细胞的差异： 嗜酸粒细胞
 - * 免疫表型： CXCL13、 CD10、 BCL-6
-

鉴别：AITL与PTCLu

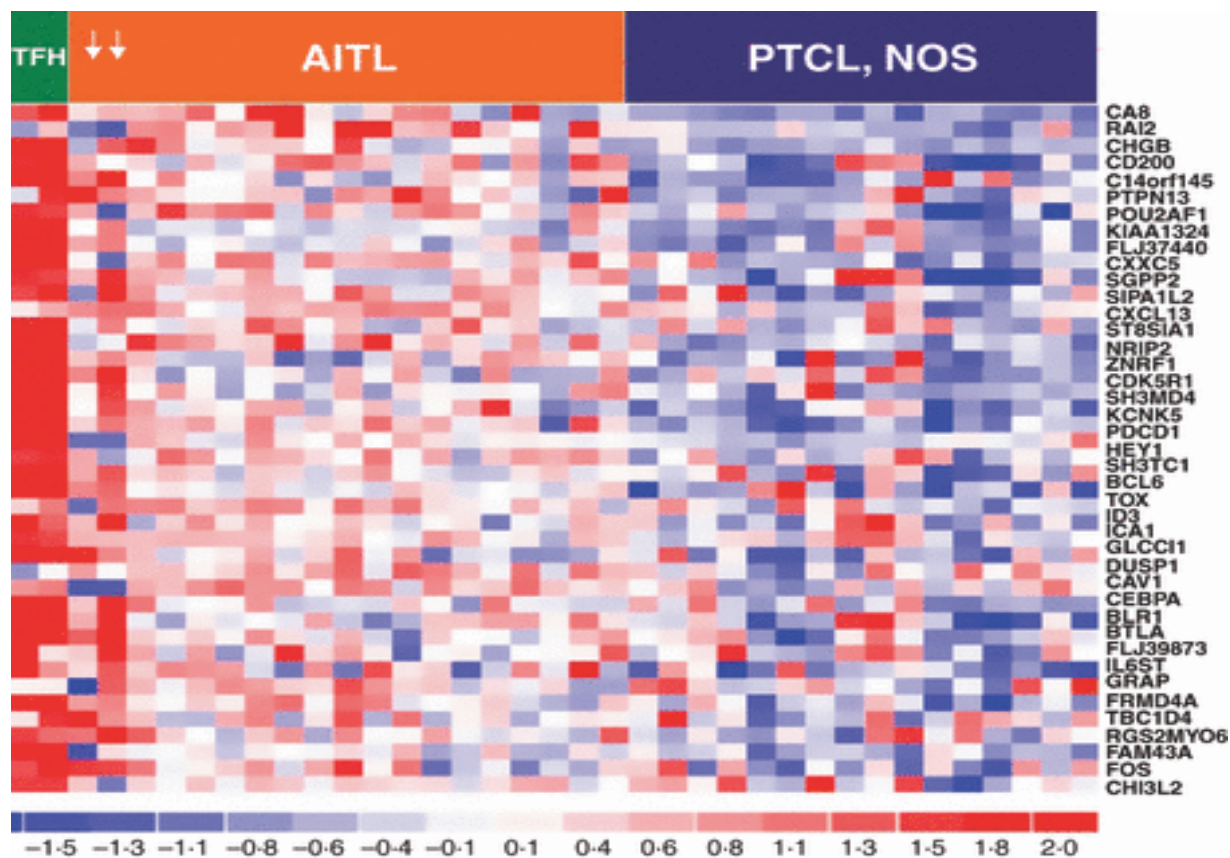
免疫表型:

	AITL n=115		PTCL n=30		P值
	阳性例数	阳性率 (%)	阳性例数	阳性率 (%)	
CXCL13	111	96.5	8	26.7	0.000
CD10	58	50.4	1	3.3	0.000
BCL-6	90	78.3	1	3.3	0.000

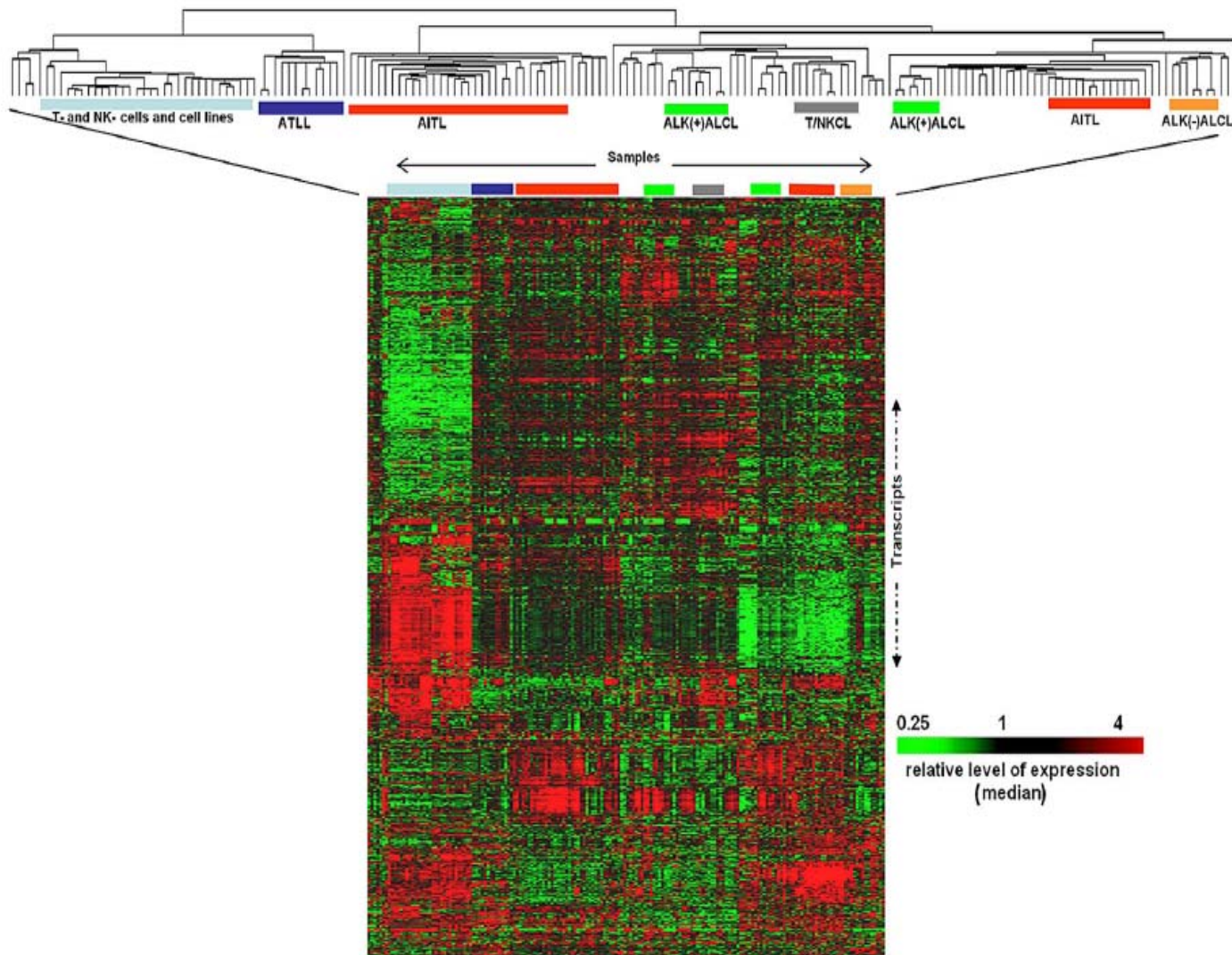




AITL和PTCL-NOS的基因特征不同



AITL基因表达谱-PTCL及NKCL 144例，其中AITL36例



Normal T and NK cells, cell lines, and PTCL cases classified by unsupervised hierarchical clustering:
Major entities of PTCL form tight clusters with cases of PTCL-NOS and other rare entities interspersed.

[Blood, 2010, 115: 1026-1036.](#)

临床特征

AITL临床特征

- * **老年：** 60 ~ 70岁， 男:女 = 1.3 ~ 0.7:1
- * **少发：** 占NHL 1% ~ 2%
占PTCL 10% ~ 20%
- * **预后差：** 中位生存 < 3y
5y OS 30% ~ 35%， CR < 50%
- * **典型症状：** 淋巴结肿大， 皮疹，
B症状， 肝脾大， 浆膜腔积液等

特征	发生率 (%)
Ann Arbor stage III ~ IV	81 ~ 97
B组症状	64 ~ 85
ECOG评分 ≥ 2	46 ~ 72
大肿块 (≥ 10cm)	26
多关节炎/关节痛	12 ~ 18
结外受侵	
脾受侵/肿大	55 ~ 73
肝脏受侵/肿大	25 ~ 72
骨髓受侵	47 ~ 61
皮肤受侵/皮疹	21 ~ 58
>1个结外	46
胸水/腹水	26 ~ 42
孤立的结外病变	1

AITL实验室检查

实验室检查	发生率 (%)
LDH升高	66 ~ 76
β_2 -MG升高	66
高丙种球蛋白血症	50 ~ 83
ESR增快	45
贫血	40 ~ 65
血小板减少	20
淋巴细胞减少	42 ~ 49
低白蛋白血症	50
嗜伊红细胞增多症	32 ~ 39
Coombs试验 (+)	9 ~ 33
单克隆丙种球蛋白病	8

常规化疗

- 蒽环类药物为基础
- 尚无标准方案



2008年Alizadeh 常规化疗总结

作者	方案	治疗时间	AITL/total	ORR/CR(%)	随访(m)	疗效
Pangalis	COP/COPP/B-COP	1 st & ≥ 2 nd line	13/13	100/77	60	OS 60m
Sigert	COPBLAM/IMVP16	1 st line	11/11	91/64	28	3y OS 28%
	Pred ± CT	1 st & ≥ 2 nd line	28/28	86/29	28	OS 11m
Pautier	CHOP-like	1 st & ≥ 2 nd line	33/33	NA/60	46	5y OS 36%
Sallah	Cladribine	≥ 2 nd line	7/7	57/29	12	NA
Kadia	CHOP-like	1 st line	25/25	92/68	38	3y OS 57%
Arkenau	GEM-P	≥ 2 nd line	5/16	69/19	17	1y OS 68%
Park	Anthracycline based	1 st line	65/65	86/65	NA	5y OS 25%
Mourad	CHOP-like	1 st line	157/157	NA/46	68	5y OS 33%
Schmitz	CHOP/CHOPE	1 st line	28/28	NA	43.8	3y OS 67.5%
lin	CHOP	1 st line	31/31	NA/25	NA	2y OS29%

含蒽环类化疗，中位生存 3y，5y OS 30%

2008年LNH87/LNH93GEL试验：化疗治疗 中/高度恶性 NHL 6700例

* 其中 **AITL 157例**

III ~ IV期 81%， ≥ 2 个结外病变 21%

* **CHOP样方案：**

CHOP、mBACOD、ACVBP、ACVM等

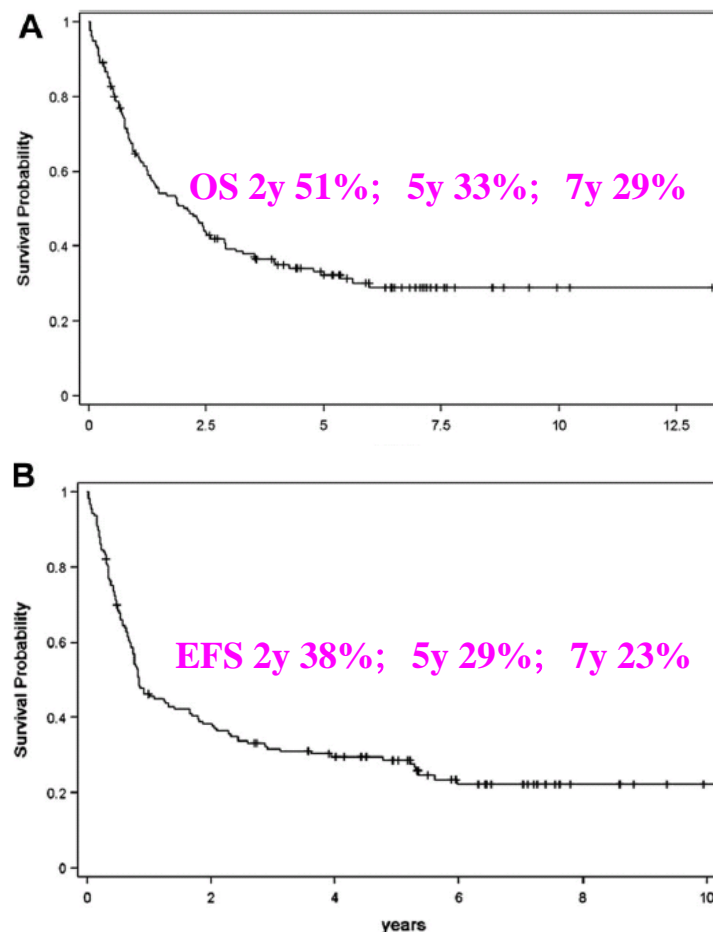
* 随访：68m（4 ~ 161）

* 疗效：CR/Cru 46%，RR/PD 42%

死亡：68%（107例）

死因：57%肿瘤、7%化疗毒性、7%感染

* **结论：**强化方案疗效未优于CHOP方案





AITL常规化疗小结

- * 尚无标准方案

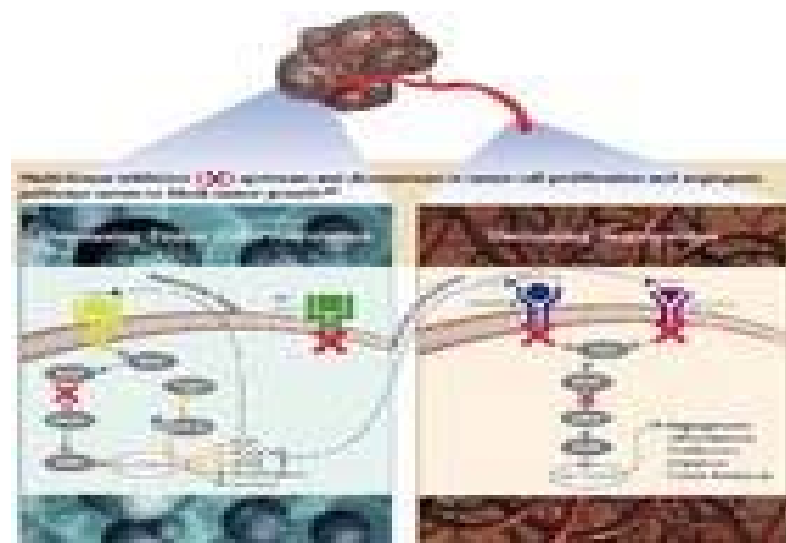
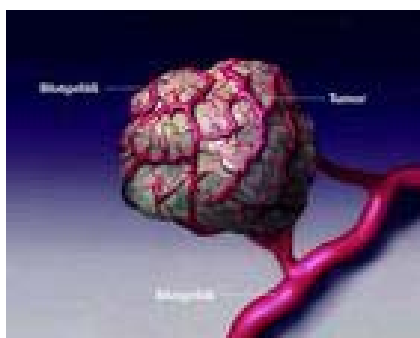
- * 含蒽环类联合化疗，暂获较高CR

但疗效持续时间短、复发率高，5年OS 30%±

- * 强化治疗较CHOP样方案并未进一步提高疗效

- * 需要探索新方案

靶向治疗的探索





AITL靶向免疫治疗-环孢霉素A

机理： 结合T细胞亲环素，阻止活化T细胞核因子的转录效应，而改善AITL免疫异常

作者	年龄/性别	发热	淋巴结病	肝脾大	贫血	既往治疗	CSA疗效
1992年 Murayama T	62/F	+	+	+	-	Pred,CVP,CHOP, pred+IFO,VM-26, CTX,VDS,INF	CR
1992年 Murayama T	54/F	+	+	+	轻度	--	CR
1996年 Yamamura M	68/M	+	+	+/-	-	VCR,CTX,pred, ADM,MTX,VP-16	CR
1997年 Advani R	47/F	+	+	-	重度	pred,VCR, IgG	CR



AITL靶向免疫治疗-环孢霉素A

2007年Advani 报道: AITL 12例

- * 激素/CHOP失败10例, 高龄/并发症未治疗2例
- * CSA: 3 ~ 5mg/kg Bid po. 6 ~ 8w → 逐渐减量 → 50 ~ 100mg维持量
- * 疗效: 随访 2 ~ 120m, ORR 67% (CR 3例, PR 5例)

1例CR持续 > 10y, 其他患者疗效持续2 ~ 44m

- * 不良反应: 肾功不全3例, 感染2例, 疲乏2例, 高血压1例

警惕: CSA抑制免疫功能可能同时加重EBV感染

AITL靶向免疫治疗-抗血管生成

机理： VEGF-A在AITL肿瘤细胞中高表达，其定量与不良预后密切相关

作者	方案	治疗时间	例数	疗效
2006年 Ramasamy	沙利度胺+Dex	2 nd line	1	CR > 28m
2005年Bruns	贝伐单抗5mg/kg/14d × 8周期	2 nd line	1	CR > 6m
2008年 Bujanda	贝伐单抗 10mg/kg/14d +Pred × 3周期	2 nd line	1	CR 10m 复发，死亡

初步结论： 传统化疗耐药者，贝伐单抗可诱导长期缓解

AITL靶向免疫治疗

- * 利妥昔单抗：CD20⁺ B免疫母细胞增生与疾病进展、IgH克隆性重排密切相关，因此靶向治疗 B 细胞对AITL可能有效；
- * 阿仑单抗（Alemtuzumab）：恶性T细胞高表达CD52，约500000个分子/个细胞，因此抗CD52抗体可能有效；
- * Zanolimumab（HuMax-CD4）：人源化抗CD4单克隆抗体；
- * 地尼白介素一毒素连接物(denileukin difitox,ONTAK)：白喉毒素蛋白片段与IL-2 的重组融合蛋白，与T细胞的IL-2受体(CD25)结合诱导凋亡；
- * Lenalidomide：抑制VEGF抑制肿瘤血管生成，也可直接抑制肿瘤细胞增生。

目前靶向免疫治疗是否优于传统化疗，并未达到共识！



AITL靶向免疫治疗

作者	方案	治疗时间	AITL/total	ORR/CR(%)	随访(m)	疗效
Pangalis	Pred	1 st & ≥ 2 nd line	16/16	100/56	60	OS 20m
Siebert	INF α	1 st & ≥ 2 nd line	12/12	67/33	NA	PFS 3.5m
Joly	R-CHOP	1 st line	9/9	100/89	12	NA
Advani	CSA	≥ 2 nd line	12/12	67/25	9	NA
d'Amore	Zanolimumab	≥ 2 nd line	9/21	33/11	NA	NA
Foss	Denileukin difitox-CHOP	1 st line	9/31	100/89	NA	PFS 13m
Reiman	Lenalidomide	1 st & ≥ 2 nd line	4/10	50/NA	NA	NA
Weidmann	Alemtuzumab- FCD	1 st & ≥ 2 nd line	9/30	1 st line 63/58 ≥ 2 nd line 45/27	NA	NA
Amengual	Alemtuzumab	≥ 2 nd line	3/3	100/100	NA	CR 21, 24, 33m
Nelemans	Alemtuzumab +CHOP	1 st line	6/20	100/NA	29	2y OS, 83%

Clinical Advances in Hematology & Oncology,2008,899;899-908.

Journal of Clinical Oncology, 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings.

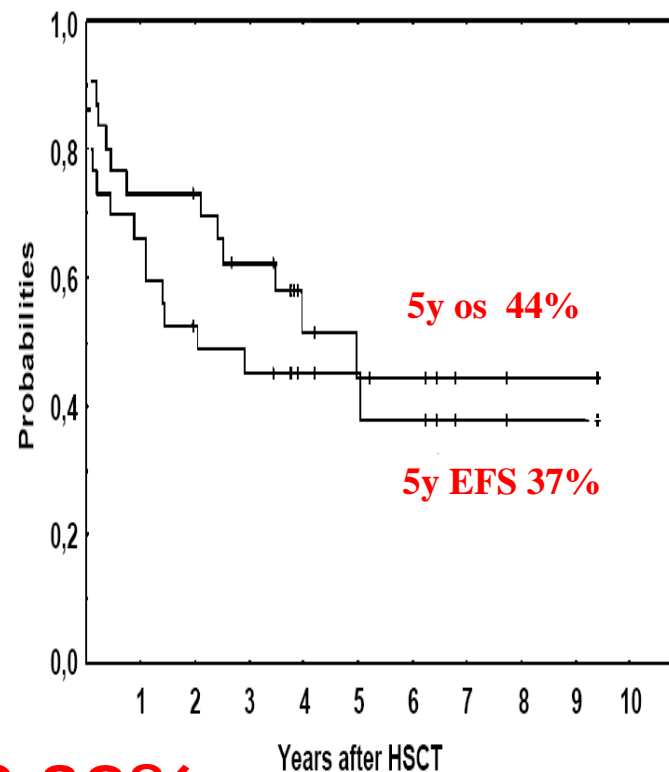
造血干细胞移植在AITL治疗中的应用



AITL自体移植-EBMT

- * 1992 ~ 1998年16个EBMT中心: 29例
- * III ~ IV期97%
- 移植前CR **45%**, PR 38%, SD/PD 17%
- * 随访: 5y (2.5 ~ 10)
- * 结果:

5y OS		5y EFS	
HDCT 1 st	60%	HDCT 1 st	37%
HDCT 2 nd /3 rd	44%	HDCT 2 nd /3 rd	39%

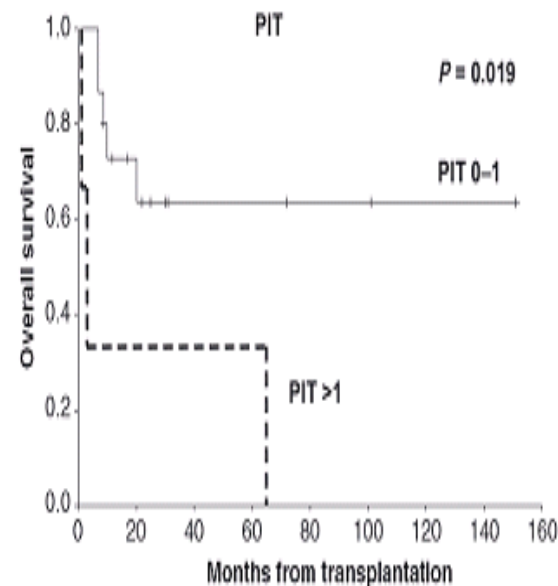
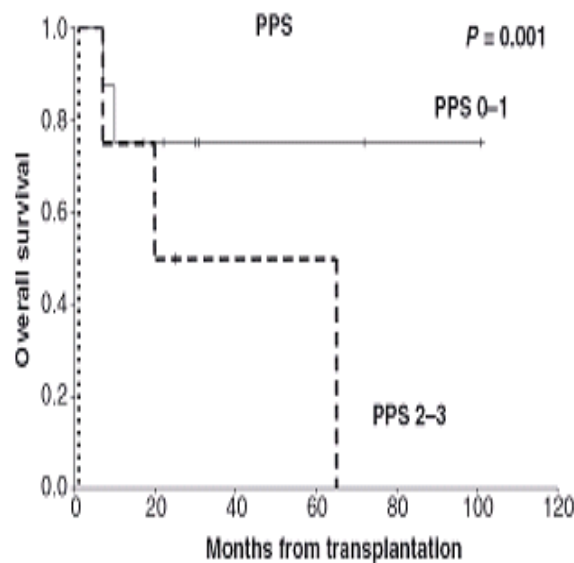
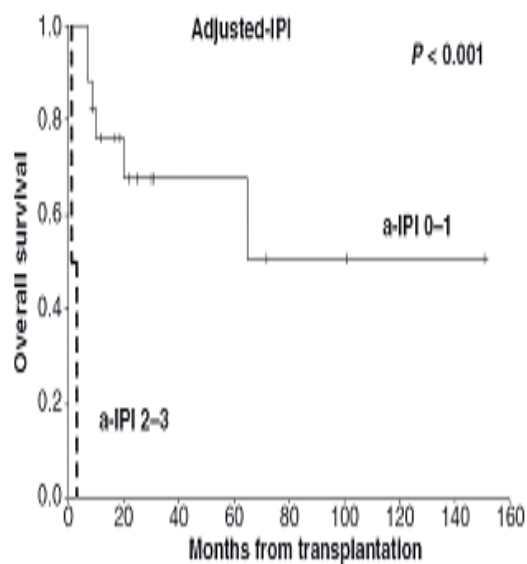


评价: 优于常规化疗的5年**OS 30%**



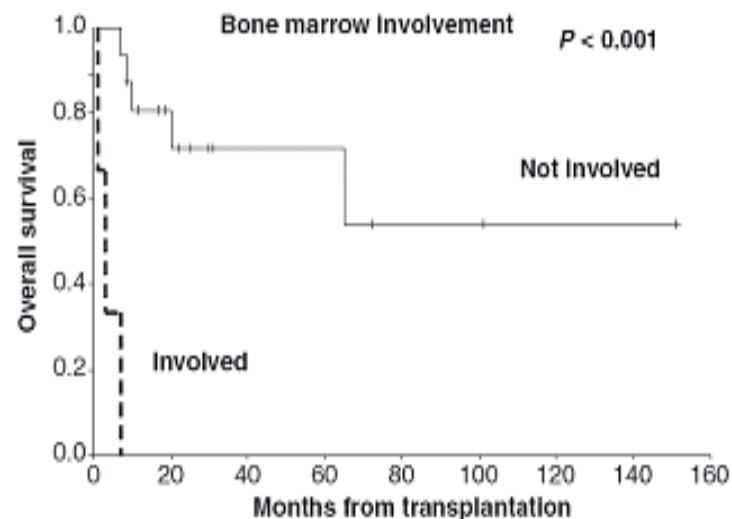
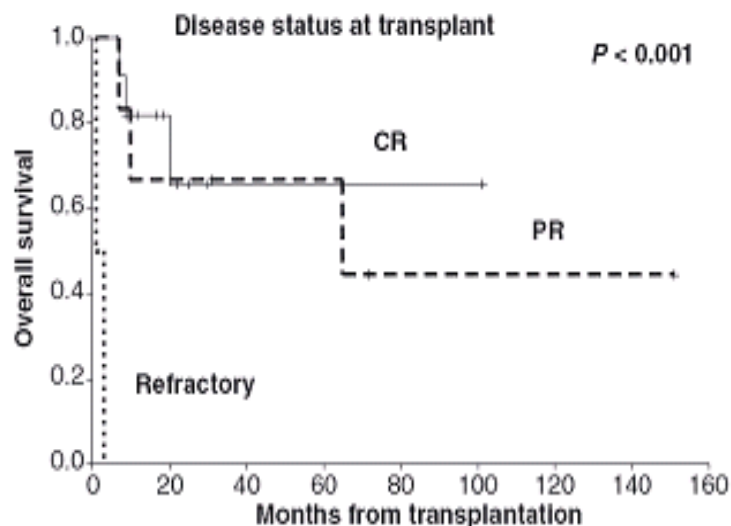
AITL自体移植-GELTAMO: 预后评分与疗效

1992年~2004年: 19例, 随访25m, **3y OS 60%, 3y PFS 55%**



预后评分对OS有影响

AITL自体移植-GELTAMO: 缓解情况/BM受累与疗效

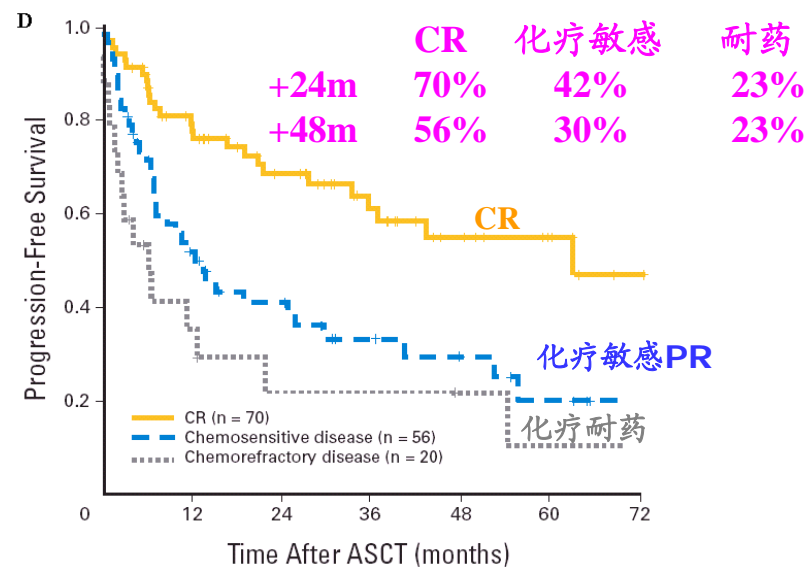
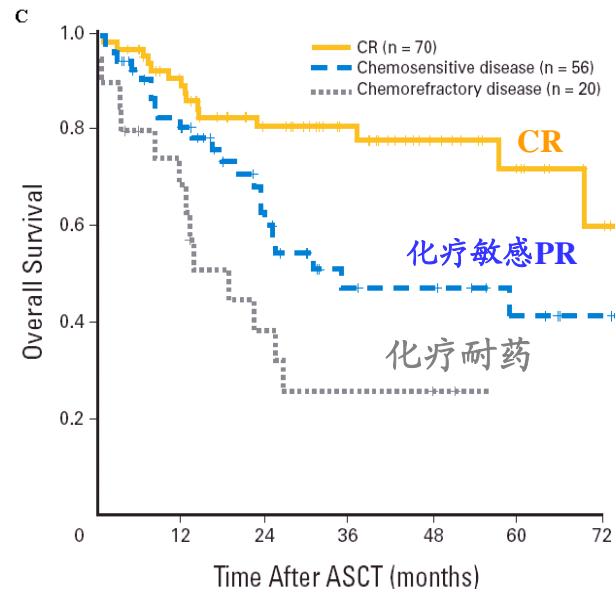
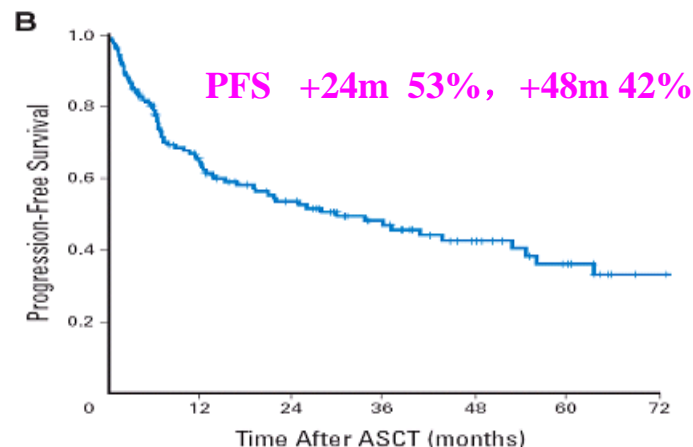
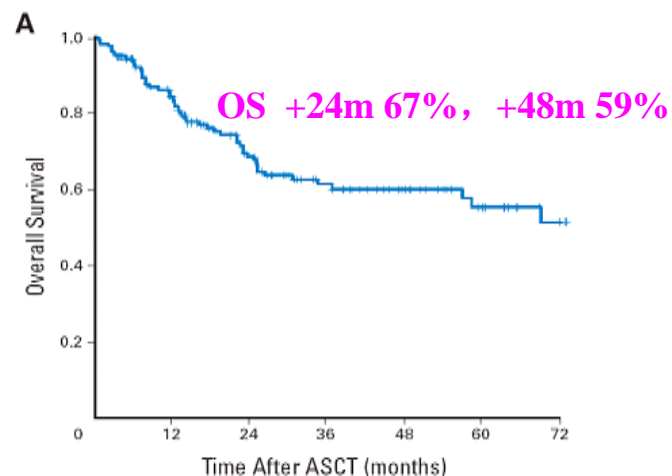


耐药、骨髓受累者均不能获益

进展性AITL, HDC/ASCT疗效优于传统化疗

AITL自体移植-EBMT: 化疗敏感状态与疗效

146例, 随访31m (3~174)



AITL自体移植-小结

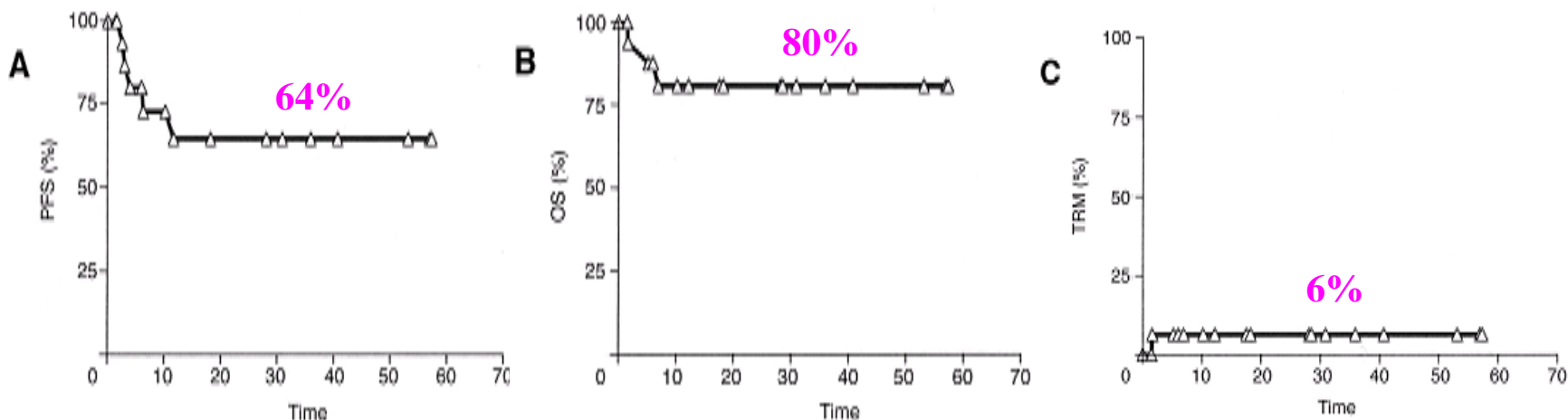
- * 自体移植为AITL提供了长期生存可能
 - * 完全缓解、化疗敏感患者可获益
 - * 早期移植？适宜时间？仍需前瞻性研究！
-

异基因造血干细胞移植

2004年Corradini: 减剂量异基因移植-GVL

* PTCL 17例 (AITL 4例, PTCLu 9例, ALCL 4例)

* 47%自体移植后复发, 低强度预处理(塞替哌+CTX+Flu), 随访28m(3 ~ 57)



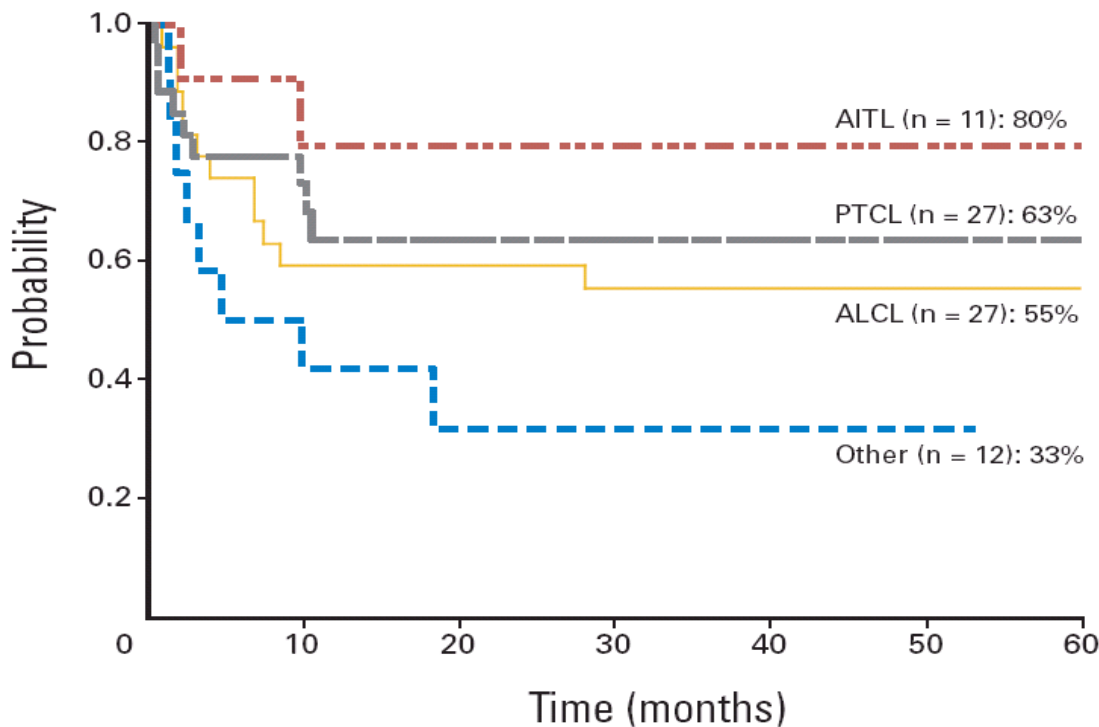
减剂量异基因移植,可作为PTCL挽救性治疗; 2/4例DLI有效, 提示GVL效应



2008年Gouill报道: allo-SCT疗效相关因素

PTCLs 77例, 其中AITL 11例(清髓6例, 非清髓5例), 随访43m (3.5 ~ 195)

结果: 77例患者, 5y, OS 57%, EFS 55%, TRM 37%



2009年Kyriakou报道-清髓vs非清髓

1998 ~ 2005年, AITL 45例病人状况比较

	45例患者(%)	25例清髓移植(%)	20例非清髓移植(%)
曾自体移植	33	16	55
AlloSCT前: CR(CR ₁ ,CR ₂)	27	32	20
PR(PR ₁ , ≥ PR ₂)	22	20	25
原发耐药	22	28	15
复发/进展	29	20	40
化疗敏感性: 敏感	60	60	60
耐药	40	40	40

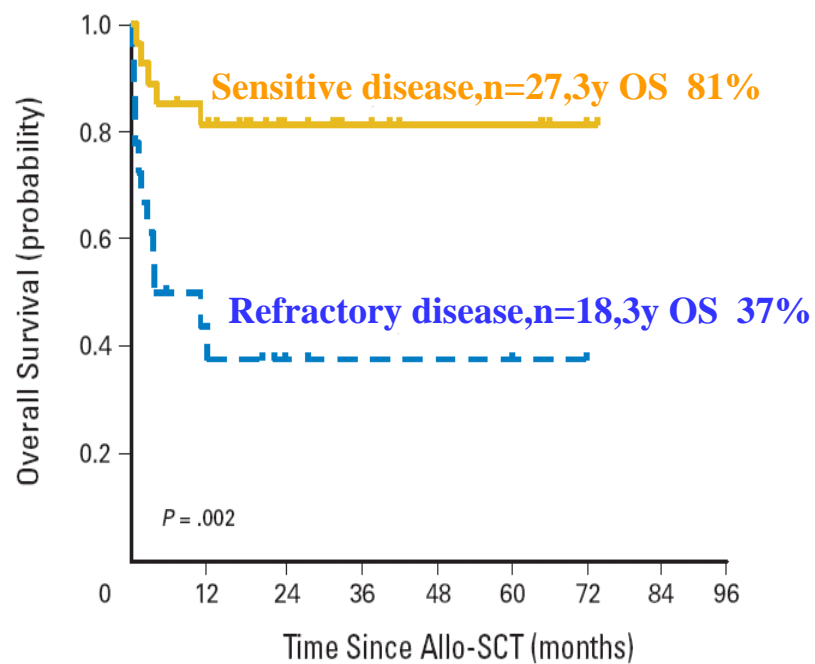


2009年Kyriakou报道-清髓vs非清髓

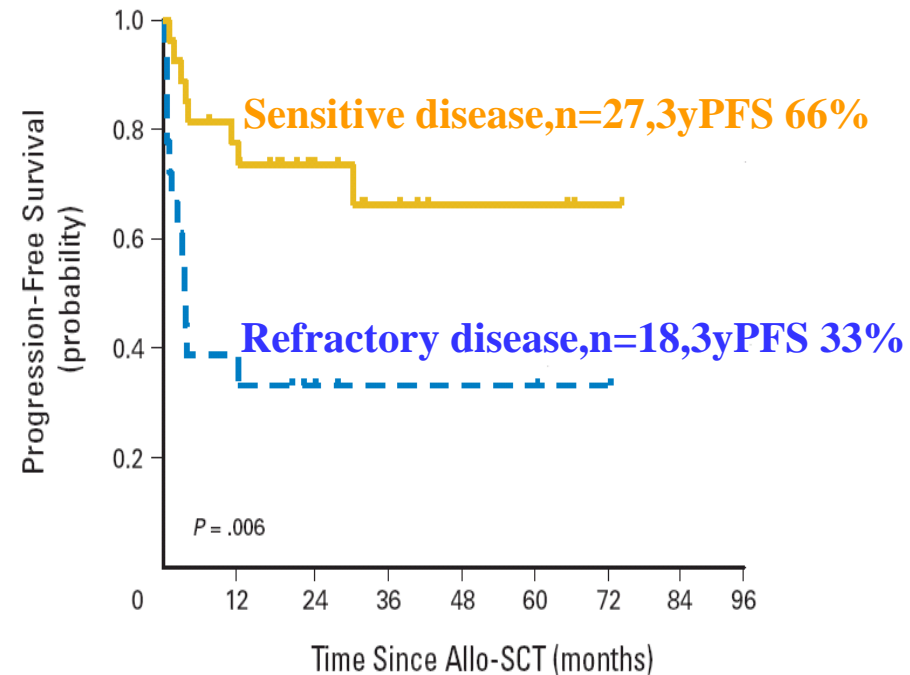
结果	全组45例患者 (%)	25例清髓移植(%)	20例非清髓移植(%)
随访 (m)	29 (6 ~ 76)	32 (12 ~ 74)	29 (6 ~ 76)
aGVHD +100d 2 ~ 4°	29	21	38
cGVHD 局限	32	25	39
广泛	24	25	22
+1y	52	47	61
NRM +100d	18	25	9
+1y	25	29	24
+3y	27	29	24
PFS +1y	62	62	67
+3y	53	54	51
OS +1y	66	62	71
+3y	64	58	71

评价：清髓vs非清髓PFS和OS接近或略好，至少非清髓不亚于清髓，但+100d内NRM差别较大。

2009年Kyriakou报道-化疗敏感性与疗效

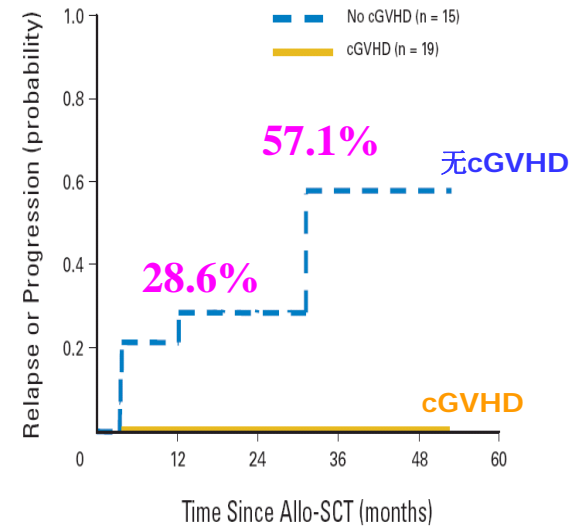
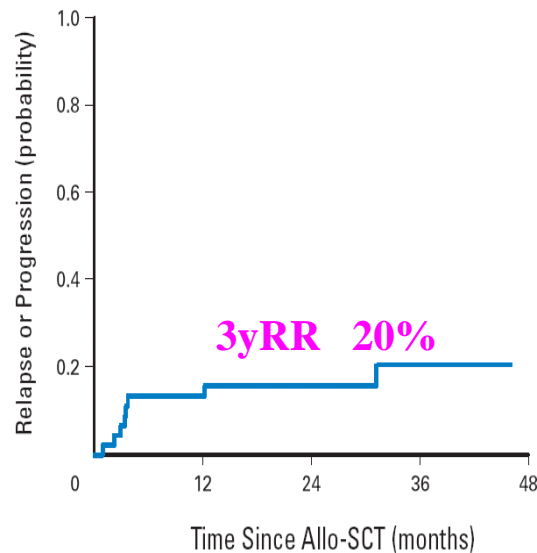
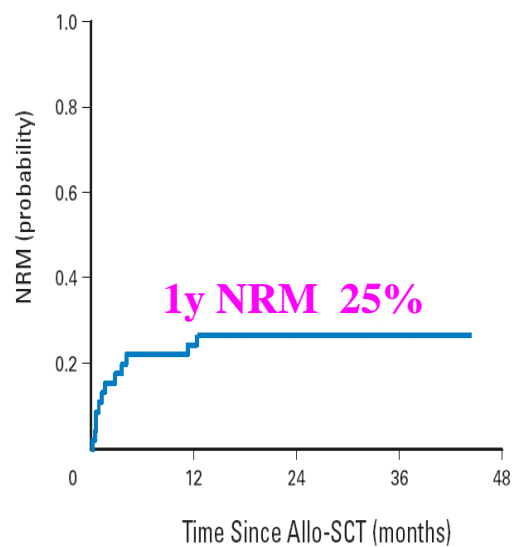


OS by disease status before alloSCT



PFS by disease status before alloSCT

2009年Kyriakou报道-cGVHD对复发率的影响



AITL异基因移植-小结

- * 异基因移植具有GVL效应使患者获益
 - * 化疗敏感性、缓解状态、cGVHD等影响疗效
 - * 移植的适应症、时机、预处理强度的选择仍需探究
-



AITL预后因素

1995年Siegert: 血管免疫母细胞淋巴结病样T细胞淋巴瘤62例

		例数	4y OS (%)	P值
年龄	< 64y	30	43%	0. 032
	≥ 64y	32	28%	
临床分期	I + II	6	83%	0. 037
	III	32	43%	
	IV	24	15%	
B组症状	无	20	65%	0. 007
	有	42	22%	
皮疹/瘙痒	无	24	50%	0. 038
	有	27	20%	
水肿	无	31	48%	0. 030
	有	19	21%	
腹水	有	37	45%	0. 013
	无	11	18%	
Hb (g/dl)	< 11. 5	27	25%	0. 020
	≥ 11. 5	29	52%	
LDH (U/L)	< 274	27	63%	0. 0007
	≥ 274	28	16%	

AITL预后因素

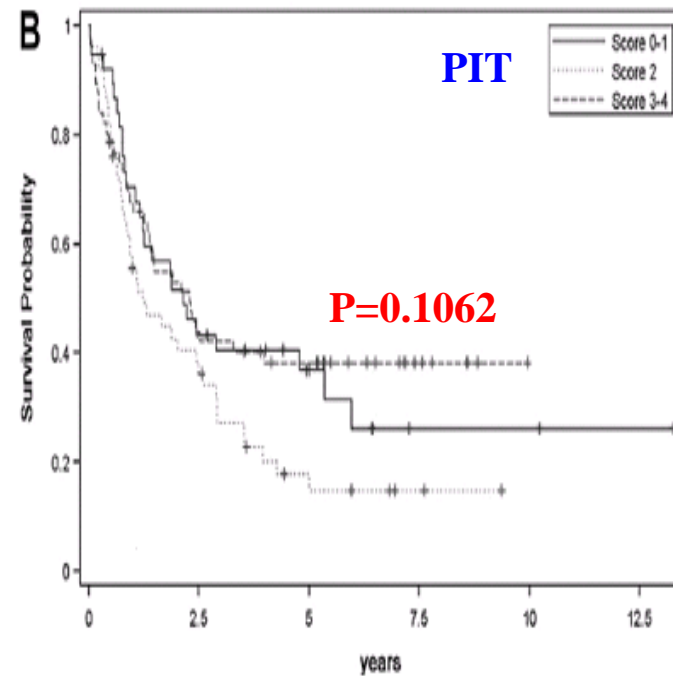
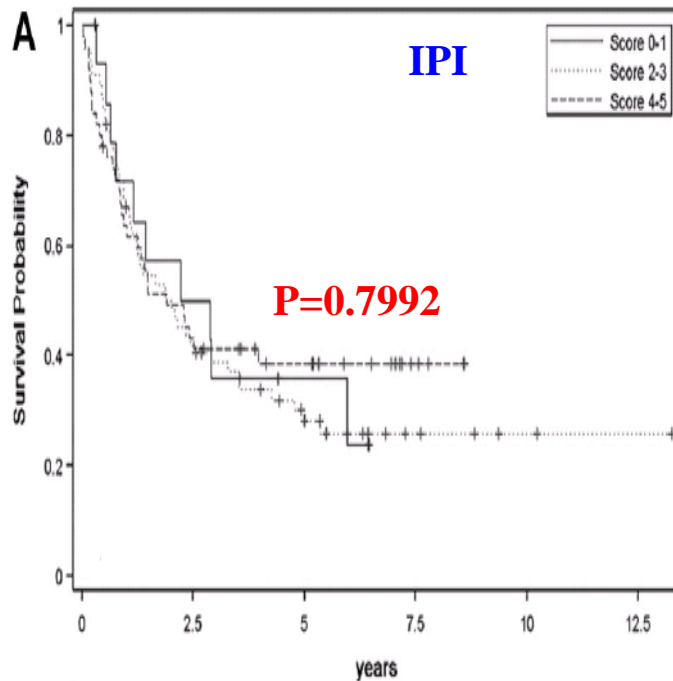
2008年LNH87/LNH93GEL试验: AILT 157例

影响OS多因素分析

参数	P值	相对危险度	CI
男性	0.004	1.856	1.221-2.819
Hb ≤ 120g/L	0.042	1.570	1.017-2.425
纵隔淋巴结	0.041	1.535	1.017-2.316

AITL预后因素

2008年LNH87/LNH93GEL试验: AILT 157例





AITL预后因素小结

* 相继一些报道:

2003年Lee回顾性分析（透明细胞数量和异形性、TCR基因克隆性重排、IPI、治疗方案），未发现任何预后相关因素

2005年Kawano分析，预后与IPI相关，与TCR基因克隆性重排和EBV感染无关

* 综上所述目前可认为:

目前尚无明确的独立预后因素

IPI/PIT对于AITL患者的评估，其意义不及DLBCL、PTCL_u

307医院治疗21例临床资料

临床资料-1999.09~2010.09，就诊23例，接受治疗21例

特征	发生率 (%)	文献报道 (%)
年龄 > 60岁	12 (52%)	—
男性: 女性	1. 9: 1	1. 4 ~ 1. 8: 1
Ann Arbor stage III ~ IV	22 (96%)	81 ~ 97
B组症状	13 (57%)	64 ~ 85
IPI评分=3	4 (17%)	—
脾受侵/脾肿大	5 (22%)	55 ~ 73
骨髓受侵	1 (4%)	47 ~ 61
皮肤受侵/皮疹	4 (17%)	21 ~ 58
浆膜腔积液	2 (9%)	26 ~ 42
平均确诊时间	5. 3m (1 ~ 12)	—
来诊时已误诊	6 (23%) 包括: 淋巴结炎4例, HD 1例, MCL 1例	—



实验室检查

检查项目	发生率 (%)	文献报道 (%)
LDH升高	7/18 (39%)	66 ~ 76
B 2-MG升高	12/16 (75%)	66
贫血	11/20 (55%)	40 ~ 65
ESR增快	9/15 (60%)	45
D-二聚体升高	12/15 (80%)	-
组织学: CXCL-13 (+)	12/12 (100%)	96.5
EBV (+)	8/10 (80%)	75 ~ 100

21例患者的治疗

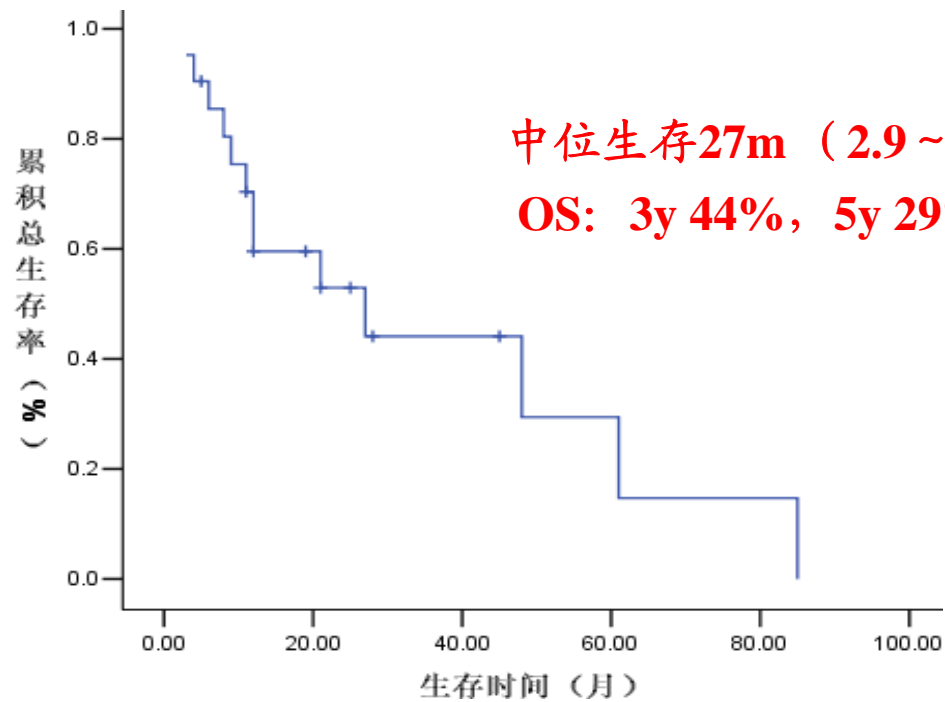
初次治疗方案	总例数	CR	PR	SD	PD
CHOP样方案（CHOP、BCHOP、EPOCH）	17	7	10	0	0
L-aspl+BLM+Dex+VDS	4	1	1	2	0

- * 复发后治疗：proMACE/CytaBOM、ICE、DHAP 方案
- * 维持治疗：干扰素±沙利度胺（5例），西达苯胺（3例）
- * 联合受累野照射：2例（CHOP方案组1例，L-aspl组1例）均达CR
- * 联合自体造血干细胞移植巩固治疗：

1例获CR长期存活，1例PR₂移植后因感染死亡



21例患者OS



病例小结

不良反应的观察

不良反应		发生率（%）
骨髓抑制	Ⅲ度	7/21（33%）
	Ⅳ度	12/21（57%）
肺部感染		7/21（33%）
肝功	I 度	2/21（10%）
带状疱疹		1/21（5%）

初步结论： 随访24m，CR 38%，PR 52%，中位生存 27m

CHOP样方案作为一线治疗方案要优于门冬酰胺酶组方案
因同时有免疫功能异常，化疗后骨髓抑制、感染不容忽视

问题与展望

AITL为T_{FH}细胞肿瘤，临床侵袭性、预后差：

- * CXCL13为诊断提供了依据，其作用需进一步探讨
 - * EBV致病机制仍是研究热点
 - * 目前无标准化疗方案，方案的探讨仍为重点，需要前瞻性研究
 - * 靶向治疗有一定疗效，值得期待
 - * ASCT和alloSCT均有一定疗效，有待前瞻性研究
-

谢谢！

