

血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤的特征和诊治进展

The progress in the characteristics, diagnosis and treatment of angioimmunoblastic T-cell lymphoma

李爱平, 石 旦, 李晓杰*

LI Aiping, SHI Dan, LI Xiaojie*

(南华大学附属郴州市第一人民医院病理诊断中心, 湖南 郴州 423000)

摘 要: 血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤 (AITL) 是外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL) 中一种常见的类型, 研究表明其组织学来源是滤泡辅助 T 细胞 (TFH)。AITL 具有多样的临床特征、典型的形态学及分子遗传学特点。治疗以蒽环类药物为主, 联合新药物治疗为辅, 随着各种新药物的广泛使用, 治疗效果有所提高, 但治疗复发/难治性 AITL 仍是一项重大挑战。

关键词: 血管免疫母细胞性淋巴瘤; 外周 T 细胞淋巴瘤; 滤泡辅助 T 细胞

Key words: angioimmunoblastic T-cell lymphoma; peripheral T cell lymphoma; follicular helper T cells

中图分类号: R733

文献标识码: A

血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤 (angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL) 是外周 T 细胞淋巴瘤 (peripheral T-cell lymphoma, PTCL) 中较为常见的一种类型, 最初在 1974 由 Frizzera 等报道, 定义为一种癌前病变: 血管免疫母细胞性淋巴病 (AILD)。AITL 具有发病率低、侵袭性高、预后差等特点。占非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 的 1% ~ 2%, 外周血 T 细胞淋巴瘤 (PTCL) 的 15% ~ 20%^[1]。AITL 临床表现复杂, 病理学特征独特, 由于其发病率较低, 对其认识有限, 治疗主要以蒽环类药物为主, 且疗效不理想。但近年发现, AITL 的发病率呈现上升趋势, 关于其发病机制及治疗方法的研究也越来越多。本文将从临床特征、病理学特点、分子遗传学及治疗等方面全面解读 AITL。

1 临床特征

AITL 好发于中老年人, 多发生在 62 ~ 65 岁, 无性别差异。它发病时通常是全身性疾病, 最典型的症状是全身淋巴结肿大, 伴有 B 症状 (发热、盗汗、体重减轻) 的患者约占 70%, 随后出现肝脾肿大, 骨髓受累达 70%^[2]。据研究, 50% 以上出现皮疹、结节红斑、荨麻疹等, 少部分还可以出现关节炎、关节

痛, 胸腔积液及腹水等症状。AITL 主要是由免疫调节紊乱和免疫缺陷所致, 常常伴有溶血性贫血和嗜酸性粒细胞增多症等。AITL 有发展成为 B 细胞淋巴瘤的风险, 特别是弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 少部分转化为经典型霍奇金淋巴瘤 (HL) 或浆细胞瘤, 这些患者往往可以检测到 EBV 阳性。AITL 预后差, 侵袭性强。目前判断 AITL 的预后主要应用非霍奇金淋巴瘤的国际预后指数 (IPI) 和 PTCL 的预后指数 (PIT), 但这两种指标在 AITL 预后方面的作用也很有限。日本多中心研究报道^[3], 根据 IPI、PIT、白细胞计数和 IgA 升高水平及 HB 和血小板减少等因素建立了 AITL 新的预后模型: AITL 的预后指数 (ATPI)。而 FedericoM 等^[4]也建立了 AITL 预后评分 (prognostic index for AITL, PIAI) 的新模型, 包含年龄 > 60 岁, PS 评分 > 2 分, 结外侵犯 > 1, B 症状和血小板 < $150 \times 10^9 / L$ 。

2 组织病理学特点

AITL 的病理学特点包括: (1) 淋巴结结构全部被破坏或部分残存, 淋巴滤泡萎缩减小、甚至消失; (2) 高内皮小静脉分支状增生和滤泡树突细胞弥漫性增生; (3) 副皮质区见肿瘤细胞呈灶状或弥漫性浸润, 肿瘤细胞中等大小, 胞质透亮, 细胞核呈圆形、椭圆形, 染色质细腻, 核分裂像可见; (4) 背景细胞多样, 包括嗜酸性粒细胞、浆细胞、小淋巴细胞、

中性粒细胞、上皮样组织细胞等。部分病例中可见 R-S 细胞样细胞,但这些细胞往往 EBV 检测阳性。这就与外周 T 细胞淋巴瘤,非特指型 (PTCL-NOS)、霍奇金淋巴瘤、淋巴结反应性增生及富于 T 细胞的大 B 细胞淋巴瘤相似,肉眼难以区别,需要免疫组化协助诊断。

3 免疫表型

根据免疫组化及基因遗传学研究 AITL 肿瘤细胞起源于淋巴结生发中心的滤泡辅助 T 细胞 (TFH)^[5]。TFH 最初被描述为 CD4⁺T 细胞群体,特征是在于趋化因子 CXCR5 的异常高表达,AITL 中肿瘤细胞除了表达 T 细胞标志物 CD3、CD4、CD5、CD8、CD45RO 外,还表达 CXCL13、CD10、Bcl-6、PD-1、CD200、CXCR5、ICOS、SAP 和 MAF 等,据研究^[6] CD10 和 CXCL13 的特异度较好,而 PD-1 和 ICOS 的灵敏度较高。此外滤泡树突细胞还表达 CD21、CD23、CD35。肿瘤细胞间可见散在的 CD20、CD79a 阳性的免疫母细胞。(1) CXCL13 是一种趋化因子,主要由 TFH 通过 CD28 和 TCR 共刺激作用产生,是正常淋巴滤泡的 TFH 的特异性标志物,也可见于 FDC 组织细胞及小淋巴细胞中。(2) PD-1 属于 CD28 受体家族成员,具有调节细胞免疫功能,也是生发中心 TFH 的特异性标志物,高表达于 AITL 肿瘤细胞中。(3) CD200 (OX-2 抗原) 是 I 型免疫球蛋白 (Ig) 超家族膜糖蛋白成员之一与 B7 共刺激受体家族有关^[7]。广泛存在于 B 细胞、T 细胞、树突细胞、内皮细胞、外周和中枢神经系统细胞等细胞之中。在许多 AITL 病例中,CD200 和 PD-1 染色优于 CXCL13 染色。(4) Bcl-6 是生发中心细胞标志物,在 AITL 肿瘤细胞的阳性率可达 60%。

4 分子遗传学

近十几年来全基因组测序技术越来越成熟,与各种疾病相关的表观遗传学基因的研究也越来越多。研究发现 AITL 存在部分基因的高频突变,包括 TET2、IDH2、DNMT3A 突变,TCR 信号转导途径 (FYN 和 CD28 等) 和 Ras 同源基因家族成员 A (RHOA) 的突变。(1) TET2 最初被认为是髓系肿瘤的抑癌因子,之后在 PTCL-NOS 和 AITL 中也发现 TET2 的高频突变,大约有 70% ~ 80% 的 AITL 病例中检测有 TET2 的突变^[8]。(2) Cairns 等^[9]研究表明 AITL 是唯一 IDH2 突变的 PTCL 亚型。在 AITL

中,基因突变主要发生在 R172、R140 和 IDH1 位点上^[8]。IDH2 突变与 AITL 患者预后不良有关,但不影响其生存时间。(3) DNMT3A 突变最开始在髓系肉瘤中报道,它编码一个甲基转移酶,主要功能是参与基因表达的表观遗传调控,后在 10% ~ 25% 的 AITL 中发现也存在 DNMT3A 突变^[10],且大约 80% DNMT3A 突变的 AITL 病例中也有 TET2 突变。(4) 基因研究发现,在 AITL 和其他 TFH 衍生的肿瘤中存在着影响 TCR 信号转导的相关基因,包括 CD28、FYN、DLG1、CARD11、GTF21 等^[11]。CD28 是 T 细胞主要的共激受体,当与配体结合时,能持续诱导 T 细胞增殖和细胞因子产生。Rohr 等^[11]研究 10% 的 AITL 中存在着 CD28 突变。FYN 络氨酸激酶是一种存在于 T 细胞上的 SRC 家族激酶,在 TCR 刺激 T 细胞活化中起着重要作用。(5) RHOA 是一种小的 GTPase 蛋白,调节细胞骨架塑造、细胞迁徙、增殖及存活等多种生物学行为。在 AITL 中主要的突变是 RHOA G17V,该突变可干扰 RHOA 蛋白与 Rho-结合区的结合,使 RHOA 蛋白失去 GTP 酶活性从而影响细胞增殖及侵袭行为^[12]。这些基因突变的研究为 AITL 靶向治疗提供了科学依据。

5 鉴别诊断

(1) 外周 T 细胞淋巴瘤,非特指型 (PTCL-NOS): 都表达 T 细胞免疫标记,但 AITL 表现为 CXCL13、PD-1、CD10、Bcl-2、CD200 等高表达。且 AITL 常伴有高内皮小静脉增生。(2) 霍奇金淋巴瘤 (HL): 两者均有复杂的炎性背景,当 AITL 伴有 R-S 细胞时镜下很难与 HL 鉴别,但 AITL 中的 R-S 细胞通常 EBV 阳性。(3) 淋巴结反应性增生 (RH): 其淋巴结结构完整,无分支状高内皮小静脉及滤泡树突细胞增生、透明的肿瘤细胞及 EBV+ 的 B 免疫母细胞、R-S 细胞样 B 细胞。(4) 富于 T 细胞的大 B 细胞淋巴瘤: 主要以 T 细胞增生为主,中间镶嵌着些许异形大细胞,这些大细胞表达 B 细胞标记,形态中心母细胞样及免疫母细胞样。而 AITL 肿瘤细胞表达 T 细胞及 TFH 免疫标记。

6 治 疗

6.1 一线治疗

血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤具有侵袭性,预后比较差,目前国际上未给出标准化的治疗方案。主要治疗方案是 CHOP 和 R-CHOP,大部分研

究 CHOP 治疗 AITL 患者的 ORR 为 70% ~ 79%, CR 为 32% ~ 39%。为了改善 CHOP 方案治疗疗效,许多研究者在 CHOP 基础上增加了一些新药。德国一项研究^[13]在将 320 例 PTCL 患者分为 CHOP 组与 CHOPE(CHOP+依托泊苷)组,3 年 PFS 比较为 51% 和 75.4%,生存率无明显差异。而且 LDH 正常且年轻(<60 岁)的患者疗效显著,在老年患者中,依托泊苷可能会增加药物毒性。

6.2 复发/难治性 AITL 治疗

对于复发性、难治性 AITL 患者的治疗要根据患者的年龄、并发症及治疗期望等综合判定,目前主要的方法有化疗联合自体造血干细胞移植(HDT-ASCT)。可以控制复发难治性 AITL 患者病情进展。此外,组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂(罗米地辛、贝利司他及西达本胺等)单独或者联合其他药物用于治疗复发性、难治性 AITL。罗米地辛在 2011 年上市用于治疗复发难治皮肤 T 细胞淋巴瘤(CTCL)和 PTCL 病人,而西达本胺是我国第一个被获批用于复发或难治性 PTCL 的口服药物^[14]。普拉曲沙属于新型叶酸靶向制剂,可减少肿瘤细胞内叶酸的运送,阻止嘌呤和嘧啶的合成。2009 年由 FDA 获批用于复发/难治性 PTCL。一项国际研究中 111 例 PTCL 患者,其中 13 例 AITL 患者在 CHOP 方案失败后,使用普拉曲沙治疗效果 ORR 为 8%^[15]。

6.3 其他新药物

重组人血管内皮抑制素是血管抑制类药物,主要功能是通过阻断和抑制血管内皮细胞迁移,而减少肿瘤新生血管的形成,阻断肿瘤细胞的营养供给。国内有研究^[16]纳入 124 例 AITL 患者予以 CHOPT 方案及在 CHOPT 方案基础上联合应用重组人血管内皮抑制素进行治疗,结果总有效率分别为 56.45% 及 82.26%、不良反应发生率 35.48% 及 9.67%。沙利度胺及其衍生物来那度胺具有抑制碱性纤维细胞生长因子(bEGF)及 VEGF 表达的作用,从而抑制血管生成和肿瘤生长^[17],Ramasamy^[18]应用激素联合沙利度胺成功治疗了 1 例复发难治的 AITL 患者。硼替佐米是蛋白酶抑制剂,通过蛋白酶介导的 Ik-Ba 降解抑制 NF- κ B 活性诱导细胞凋亡。地尼白介素是一种白喉毒素,当 IL-2 与肿瘤细胞表面的 IL-2 受体结合时,白喉毒素可进入肿瘤细胞内,从而抑制肿瘤细胞内蛋白质的合成,使细胞凋亡。Foss 等^[19]研究将地尼白介素联合 CHOP 方案治疗 PTCL 患者,效果 ORR 为 65%。由于很多 AITL 患者表达 CD200、CD4、CD30,故抗 CD200 抗

体、CD4 人源化的单克隆抗体 zanolimumab(结合于 AITL 患者肿瘤细胞的 CD4 抗原,通过抑制 TCR 和抗体依赖细胞毒作用杀灭肿瘤细胞)及抗 CD30 抗体等给 AITL 患者带来了新的希望^[20]。

7 总 结

血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤(AITL)具有侵袭性,病理学起源是滤泡辅助 T 细胞(TFH),具有复杂多样的临床特征及典型的病理学、分子遗传学特点。目前治疗主要以 CHOP 方案或者联合其它药物为主,但治疗效果均不太理想,需要进一步探索。随着靶向药物、免疫抑制剂及其他新型药物的出现,给患者带来新的希望。

参考文献:

- [1] KWONG YL, CHAN TSY, TAN D, et al. PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing l-asparaginase[J]. *Blood*, 2017, 129(17): 2437-42.
- [2] BUSCH K, KLAPPROTH K, BARILE M, et al. Fundamental properties of unperturbed haematopoiesis from stem cells in vivo[J]. *Nature*, 2015, 518(7540): 542-6.
- [3] TOKUNAGA T, SHIMADA K, YAMAMOTO K, et al. Retrospective analysis of prognostic factors for angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a multicenter cooperative study in Japan[J]. *Blood*, 2012, 119(12): 2837-43.
- [4] FEDERICO M, RUDIGER T, BELLEI M, et al. Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(2): 240-6.
- [5] 肖青, 张利玲. 血管免疫母 T 细胞淋巴瘤发病机制及治疗进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(12): 633-7.
- [6] 刘卫平. 2016 修订 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类: T 细胞/NK 细胞肿瘤[J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48(1): 58-62.
- [7] DORFMAN DM, SHAHSAFAEI A. CD200 (OX-2 membrane glycoprotein) is expressed by follicular T helper cells and in angioimmunoblastic T-cell lymphoma[J]. *Am J Surgical Pathol*, 2011, 35(1): 76-83.
- [8] WANG C, MCKEITHAN TW, GONG Q, et al. IDH2R172 mutations define a unique subgroup of patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2015, 126(15): 1741-52.
- [9] CAIRNS RA, IQBAL J, LEMONNIER F, et al. IDH2 mutations are frequent in angioimmunoblastic T-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2012, 119(8): 1901-3.
- [10] PALOMERO T, COURONNE L, KHIABANIAN H, et al. Recurrent mutations in epigenetic regulators, RHOA and FYN kinase in peripheral T cell lymphomas[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(2): 166-70.

(下转第 326 页)

- [5] ZAGARI RM, RABITTI S, GREENWOOD DC, et al. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-Helicobacter pylori, antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 46(7):657-67.
- [6] GUO Y, HAO Y, LI X, et al. Analysis of clinical characteristics of 2243 with positive anti-gastric parietal cell antibody[J]. J Clin Lab Anal, 2020:e23264.
- [7] ZHAO C, LI P, ZHANG L, et al. An observational study on aberrant methylation of runx3 with the prognosis in chronic atrophic gastritis patients[J]. Medicine, 2016, 95(20):e3356.
- [8] LAHNER E, BRIGATTI C, MARZINOTTO I, et al. Luminescent immunoprecipitation system (LIPS) for detection of autoantibodies against ATP4A and ATP4B subunits of gastric proton pump H⁺/K⁺-ATPase in atrophic body gastritis patients[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2017, 8(1):e215.
- [9] ZENG W, ZHANG S, YANG L, et al. Serum miR-101-3p combined with pepsinogen contributes to the early diagnosis of gastric cancer[J]. BMC Med Genet, 2020, 21(1):28.
- [10] CHIKARA I, TADASHI S, DAISUKE C, et al. Infection of helicobacter pylori and atrophic gastritis influence lactobacillus in gut microbiota in a Japanese population[J]. Front Immunol, 2018, 9:712.
- [11] ZHANG Y, LI F, YUAN F, et al. Diagnosing chronic atrophic gastritis by gastroscopy using artificial intelligence[J]. Dig Liver Dis, 2020.
- [12] YUE H, SHAN L, BIN L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Gastric Cancer, 2018, 21: 579-87.
- [13] FANG WJ, ZHANG XY, YANG B, et al. Chinese herbal decoction as a complementary therapy for atrophic gastritis: a systematic review and meta-analysis [J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2017, 14(4):297-319.
- [14] DANAN G, AILI X, HONGBO D, et al. Chinese classical formula sijunzi decoction and chronic atrophic gastritis: evidence for treatment approach? [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017:1-9.
- [15] YANG T, WANG R, ZHANG J, et al. Mechanism of berberine in treating Helicobacter pylori induced chronic atrophic gastritis through IRF8-IFN- γ signaling axis suppressing [J]. Life Sci, 2020, 248:117456.
- [16] LI Y, ZHANG YI, MENG H, et al. Efficacy and safety of acupuncture therapy for chronic atrophic gastritis: a meta-analysis and trial sequential analysis protocol [J]. Medicine, 2019, 98(35):e17003.
- [17] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(2):121-31.
- [18] CHINESE SOCIETY OF GASTROENTEROLOGY. Chinese national consensus on chronic gastritis [J]. Chin J Gastroenterol, 2017, 22(11):670-87.

(本文编辑:秦旭平)

(上接第 322 页)

- [11] ROHR J, GUO S, HUO J, et al. Recurrent activating mutations of CD28 in peripheral T-cell lymphomas[J]. Leukemia, 2016, 30(5):1062-70.
- [12] NAGAO R, KIKUTI YY, CARRERAS J, et al. Clinicopathologic analysis of angioimmunoblastic T-cell lymphoma with or without RHOA G17V mutation using formalin-fixed paraffin-embedded sections[J]. Am J Surg Pathol, 2016, 40(8):1041-50.
- [13] SCHMITZ N, TRUMPER L, ZIEPERT M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German high-grade non-hodgkin lymphoma study group [J]. Blood, 2010, 116(18):3418-25.
- [14] 张雪皎, 季丽莉, 王伟光, 等. 基于单中心的血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤的临床特征及预后分析[J]. 中国临床医学, 2019, 26(1):1-5.
- [15] HONG X, SONG Y, HUANG H, et al. Pralatrexate in Chinese patients with relapsed or refractory peripheral t-cell lymphoma: a single-arm, multicenter study[J]. Target Oncol, 2019, 14(2): 149-58.
- [16] 林晓溪. 重组人血管内皮抑制素联合 CHOPT 方案治疗血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤患者疗效[J]. 当代医学, 2016, 22(25):124-5.
- [17] 张硕, 刘爱春. 血管免疫母细胞淋巴瘤的特点及治疗进展[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(6):988-92.
- [18] KIM SJ, YOON DH, KANG HJ, et al. Bortezomib in combination with CHOP as first-line treatment for patients with stage III/IV peripheral T-cell lymphomas: a multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. Eur J Cancer, 2012, 48(17):3223-31.
- [19] FOSS FM, SJAK-SHIE N, GOY A, et al. A multicenter phase II trial to determine the safety and efficacy of combination therapy with denileukin diftitox and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone in untreated peripheral T-cell lymphoma: the CONCEPT study[J]. Leuk lymphoma, 2013, 54(7):1373-9.
- [20] PILCH Z, TONECKA K, SKORZYNSKI M, et al. The pro-tumor effect of CD200 expression is not mimicked by agonistic CD200R antibodies[J]. PLoS One, 2019, 14(1):e0210796.

(本文编辑:蒋湘莲)