

转化型淋巴瘤的初步认识

同一患者淋巴瘤类型发生变化的现象客观存在！

- 1942年最早报道低度向高度恶性转化伴侵袭性临床过程的病例
- 转化后的基本特征
 - 侵袭性
 - 迅速恶化
 - 生存期<1-2年

病例1

- 63岁男性
- 2006.8发现腹膜后淋巴结肿大
- 穿刺病理 **FL CD20+, CD10+, Bcl-2+, Ki-67<10%**
- 病理会诊FL1-2级
- 患者无症状未行化放疗
- 2009.8腹膜后淋巴结较前增大并新出现双侧颈部淋巴结肿大
- 2010.1在我院再次行腹膜后淋巴结穿刺
- 病理诊断 **DLBCL CD20+, CD10-, Bcl-6+, Mum-1-, Ki-67>70%**
- 给予R-CCOP方案3周期评效大PR仍在治疗中

病例2

30岁男性

2007.5行左颈淋巴结切除活检病理诊断霍奇金淋巴瘤混合细胞型

2007.6-10行ABVD方案4周期获CR后行双颈部及纵隔放疗维持CR

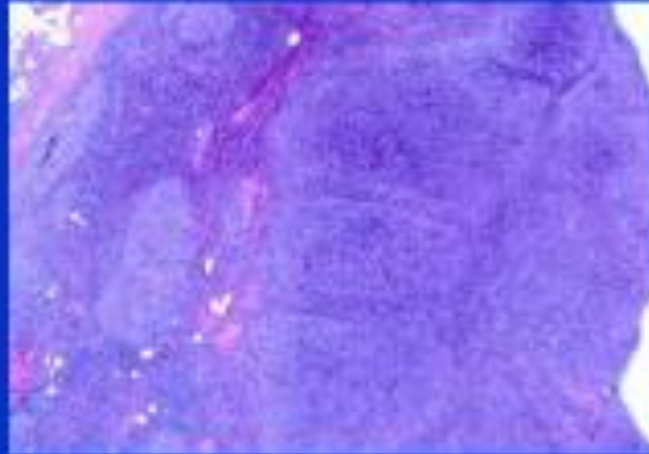
2008.6出现右头顶部头皮下肿物约3cm伴低热盗汗乏力

再行头皮下肿物切除活检病理弥漫大B细胞淋巴瘤

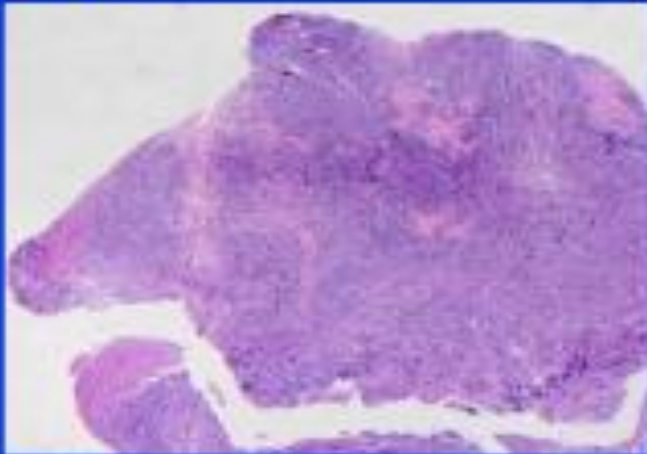
左颈部（2007.5）	头皮下（2008.2）
霍奇金淋巴瘤，富于淋巴细胞型	弥漫大B细胞淋巴瘤
霍奇金淋巴瘤，混合细胞型	弥漫大B细胞淋巴瘤
霍奇金淋巴瘤，淋巴细胞为主型	CD30+大B细胞淋巴瘤

How to define Transformed Lymphoma

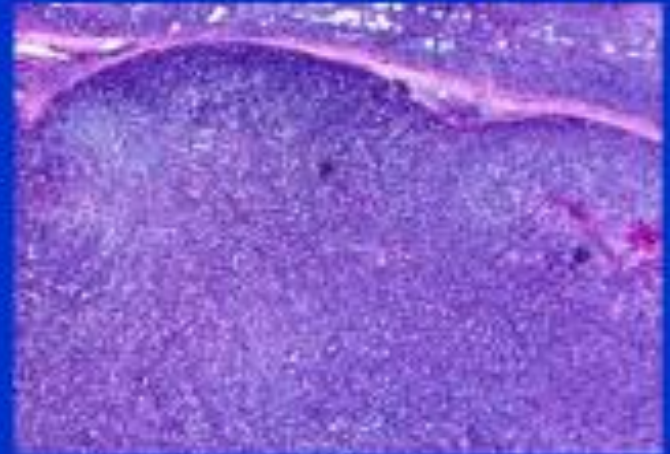
FL g1/2



DLCL



Burkitt



- 保持生发中心表型
- 常见CD10+和BCL6 +
- 伴抗原表型改变如CD5+

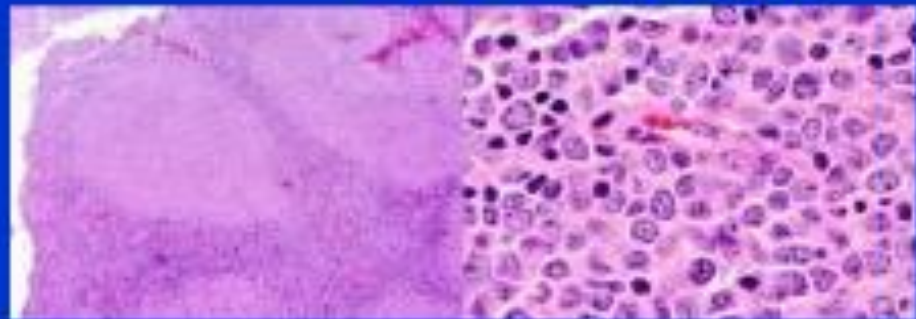
How to define Transformed Lymphoma



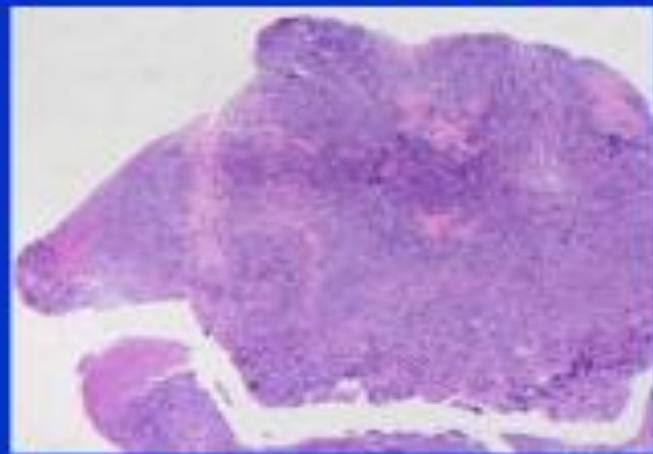
FL g1/2



FL g3



DLCL



面临的问题？

- 什么叫转化型淋巴瘤 Transformed Lymphoma TL ?
- 转化型淋巴瘤的常见类型有哪些？
- 有多少淋巴瘤患者可能发生转化，即TL的发生率？
- 转化型淋巴瘤与随访时间的关系？
- 如何诊断转化型淋巴瘤？
- 什么样的临床特征提示可能已发生TL？
- 什么样的患者在初诊时提示我们在随访中应警惕可能会发生TL？

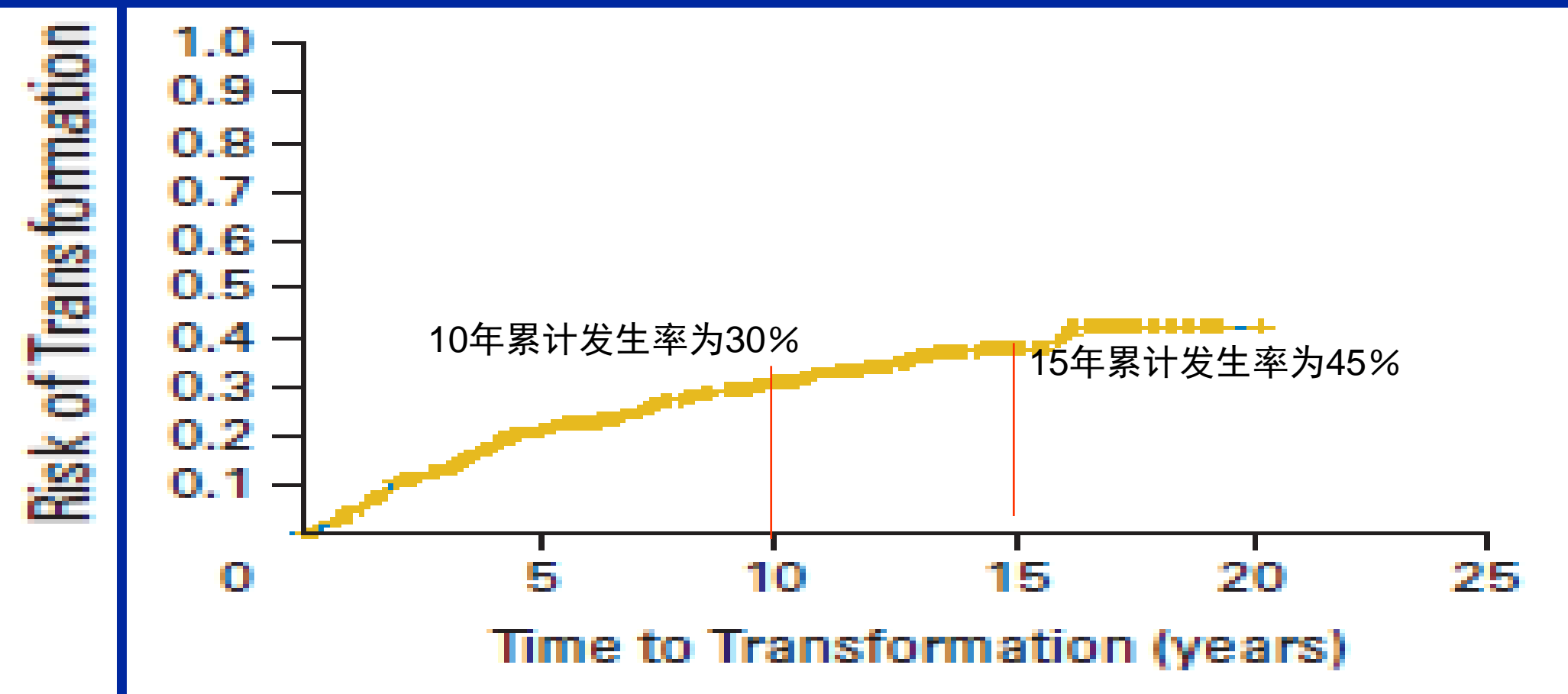
转化型淋巴瘤尚无统一的定义

- 广义的演变
 - 淋巴瘤的早期事件_MBL与CLL?
 - 交界性类型?
- 转化型淋巴瘤
 - FL 1-2级(或3级a)转化为DLBCL和BL
 - CLL/SLL转化为DLBCL
 - MCL转化为淋巴母细胞型
 - MZL转化为DLBCL和MCL
 - FL转化为HL或树突细胞肿瘤
 - HL转化为NHL

FL的TL的发生率与累计发生率

600例FL平均每年转化发生率为3%

随访超过15年的56例患者9例发生转化其年发生率为16%

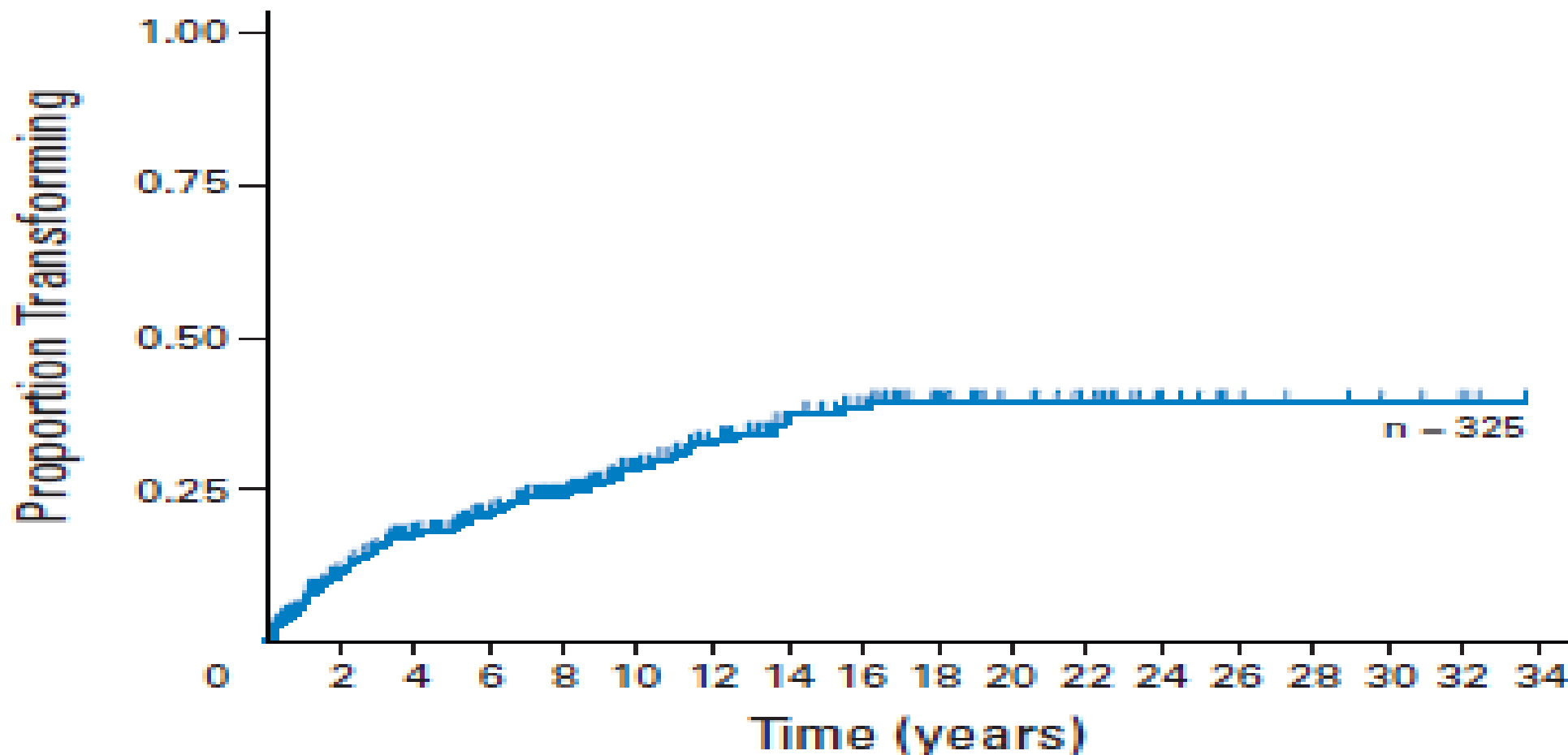


Al-Tourah AJ, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol, 2008, 26: 5165–5169.

FL的TL的累计发生率

Roche

325例FL患者5年、10年和15年的TL发生率为17%、28%和37%

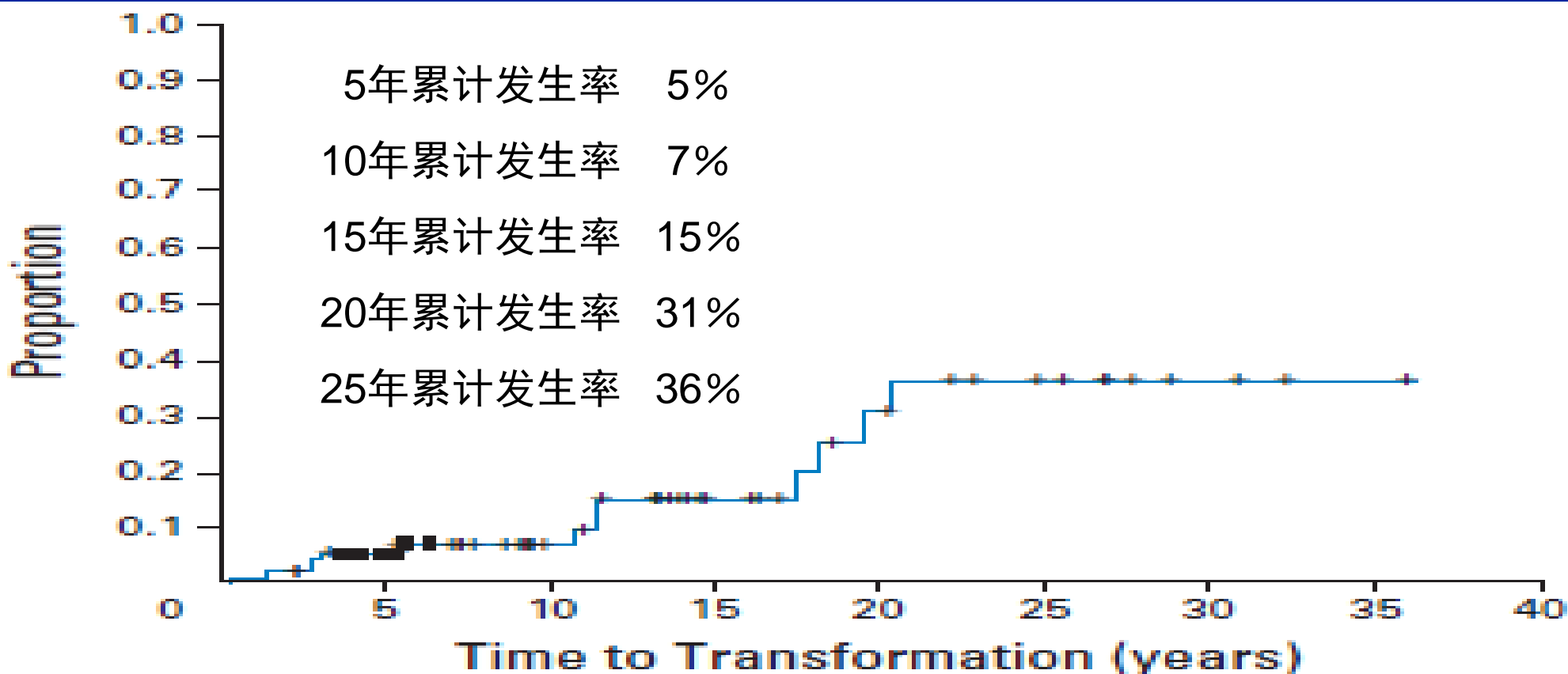


Montoto S, et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol, 2007, 25: 2426–2433.

HL的TL发生率

95例NLPHL平均随访6.5年（2.5~33年）

13例（14%）转化为侵袭性淋巴瘤其中8例转化为DLBCL



Al-Mansour M, et al. Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2010, 28: 793–799.

北京肿瘤医院的TL资料

- 1999年1月 ~2010年4月诊治淋巴瘤患者3099例
- 病理确诊TL16例；男:女=10例:6例；平均年龄55.4岁（30~74）
- FL转化
 - 1级转化为3a级 1例
 - DLBCL 5例
 - MCL 2例
- DLBCL转化
 - 浆细胞淋巴瘤 1例
 - MCL 2例
- HL转化
 - FL 3a 1例
 - DLBCL 1例
- SLL转化为DLBCL 1例
- DLBCL合并胃癌1例；MCL合并肺鳞癌1例

发生TL的可能机制及相关的分子事件

Molecular rearrangements implicated in transformation

<i>Molecular site</i>	<i>Involved genes</i>
t(14,18) (q32;q21)	BCL2
8q24	MYC
17p	P53
Deletions of 9p21	P15, P16
Amplification of chromosome 13	
Mutation of 6q27	
3q27	BCL6
17q22	BCL3

Lerner RE, Burns LJ. Transformed lymphoma: an Achilles' heel of non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant, 2003, 31(7): 531-537.

FL发生转化后的基因变化

TABLE I Genetic lesions associated with histologic transformation of FL

<i>Genetic lesions</i>	<i>References</i>
+7; +12; del(6q)	Yunis <i>et al.</i> , 1987 ⁴⁷
+2; +5; +7; +19; +20; +21; -2; -6; -9; del(6q)	Richardson <i>et al.</i> , 1987 ⁴⁸
+7; +17; i(17q)	Armitage <i>et al.</i> , 1988 ⁴⁹
c-myc rearrangement	Lee <i>et al.</i> , 1989 ⁵⁹
t(8;22)	Fiedler <i>et al.</i> , 1991 ⁶⁰
c-myc rearrangement	Yano <i>et al.</i> , 1992 ⁶¹
p53 mutation	Lo Coco <i>et al.</i> , 1993 ⁶⁴
p53 mutation	Sander <i>et al.</i> , 1993 ⁶⁵
myc rearrangement	Raghoebier <i>et al.</i> , 1995 ⁵⁴
+7; t(8 ;22)	Johansson <i>et al.</i> , 1995 ⁵¹
+7; +12, der(18)	Whang-Peng <i>et al.</i> , 1995 ⁵⁰
bcl-2 ORF mutation	Matolcsy <i>et al.</i> , 1996 ⁴⁵
+7	Bernell <i>et al.</i> , 1998 ⁵²
del (9p21)	Elenitoba-Johnson <i>et al.</i> , 1998 ⁶⁷
p16 ^{INK4a} deletion, mutation, hypermethylation	Pinyol <i>et al.</i> , 1998 ³³
p16 ^{INK4a} loss of expression	Villuendas <i>et al.</i> , 1998 ⁶⁸

Matolcsy A. High-grade transformation of low-grade non-Hodgkin's lymphomas: mechanisms of tumor progression. *Leukemia and lymphoma*, 1999,34, 251-259.

肿瘤细胞微环境的改变可能与TL有关

- ◆ 调节性T细胞（Tregs）在滤泡周围的分布与转化风险有关
- ◆ FL转化时Tregs数量下降
- ◆ 程序死亡蛋白1（PD1）

PD1能加强T细胞活性

PD1阳性的T细胞较少的患者具有较高的转化风险

1.Carreras J, Lopez-Guillermo A, Fox BC, et al. High numbers of tumor-infiltrating FOXP3-positive regulatory T cells are associated with improved overall survival in follicular lymphoma. Blood. 2006;108:2957–2964.

2.Carreras J, Lopez-Guillermo A, Roncador G, et al. High numbers of tumor-infiltrating programmed cell death 1-positive regulatory lymphocytes are associated with improved overall survival in follicular lymphoma. J Clin Oncol. 2009;27:1470–1476.

如何从临床表现的变化来判断可能的TL?

- 前提
 - 正确的初始诊断后六个月以上的随访
 - CR患者出现新的临床症状
 - PR或SD患者出现PD
- LDH突然升高超过正常上限的2倍
- 临床或影像学发现淋巴结明显增多增大
- 发现新的结外病灶（如肝、骨、肌肉、脑）
- 新出现B症状或加重
- 新出现的高钙血症

170例TL的主要临床表现

600例FL10年内发生170例转化（28%）

Table 3. Clinical Criteria for the Diagnosis of Transformation in Patients With Clinically Versus Histologically Confirmed Transformation (n = 170)

Criteria for Diagnosis of Transformation	Method of Diagnosis			
	Clinical (n = 63)		Histologic (n = 107)	
	No.	%	No.	%
Elevated LDH	34	54	53	49
Rapid nodal growth	62	98	98	91
Extranodal, excluding BM	46	73	42	39
New B symptoms	17	27	32	30
New hypercalcemia	4	6	1	0.9

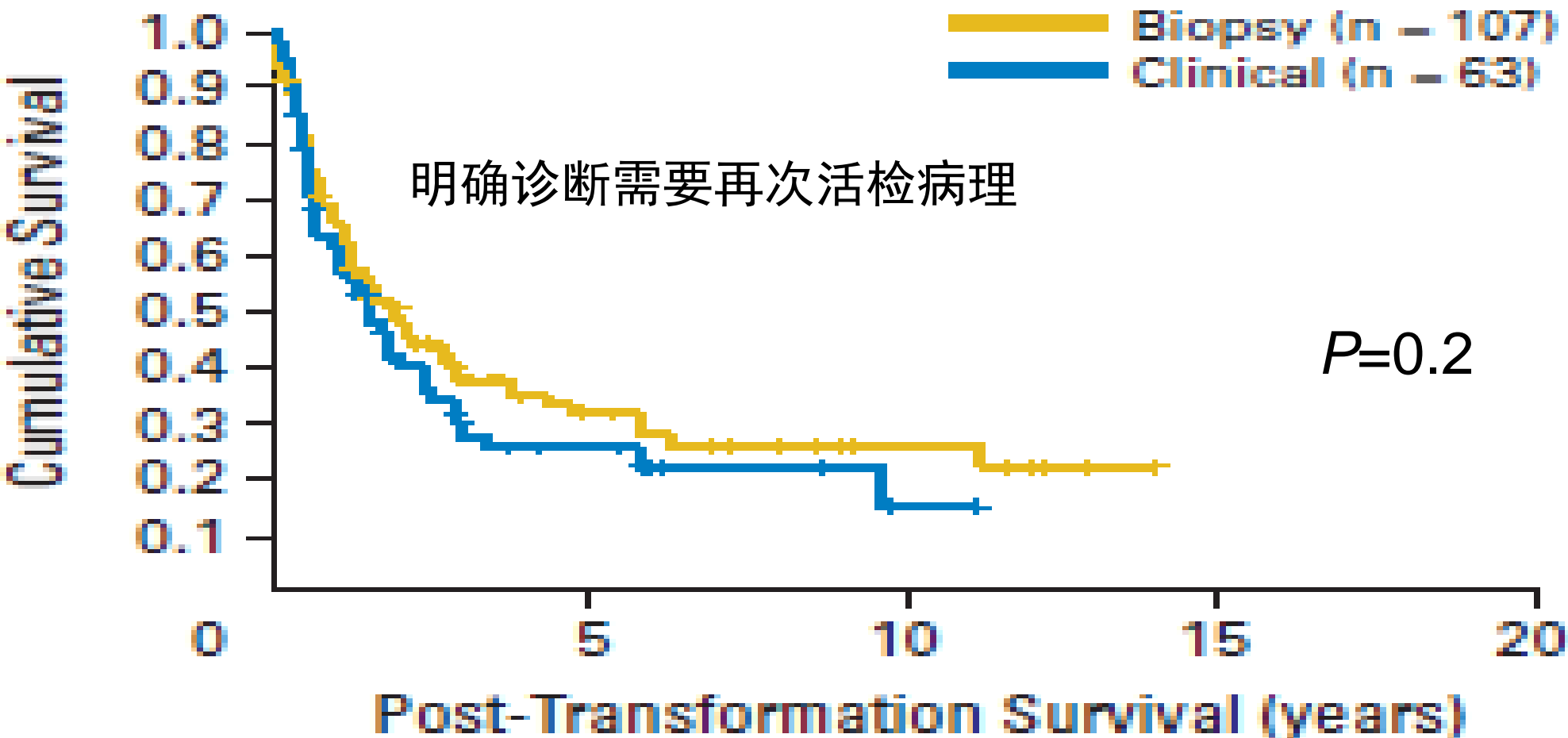
Al-Tourah AJ, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol, 2008, 26: 5165–5169.

转化前后的临床表现比较

Roche

北京肿瘤医院资料	基线情况		转化时情况	
	N	%	N	%
III~IV期	11	68.8%	15	<u>93.8%</u>
结外侵犯	6	37.5%	8	50%
B症状	8	50%	7	43.8%
LDH >240U/L	3	18.8%	8	<u>50%</u>
β_2 -MG >3mg/L	3	18.8%	7	<u>43.8%</u>
ESR >20mm/h	3	18.8%	5	<u>31.3%</u>
病灶最大径 >5cm	5	31.3%	6	37.5%
Ki-67 >50%	4	25%	5	<u>31.3%</u>
HBV+	10	62.5%	10	62.5%

临床诊断与病理诊断趋于一致



Al-Tourah AJ, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol, 2008, 26: 5165–5169.

初诊时可能提示将发生_{TL}的预测因素

- ◆ 类型与临床表现

- ◆ 分期晚

- ◆ FLIPI评分高

- ◆ β_2 微球蛋白高 >3mg/L

- ◆ 低白蛋白血症 <35g/L

- ◆ 对初始治疗反应不佳

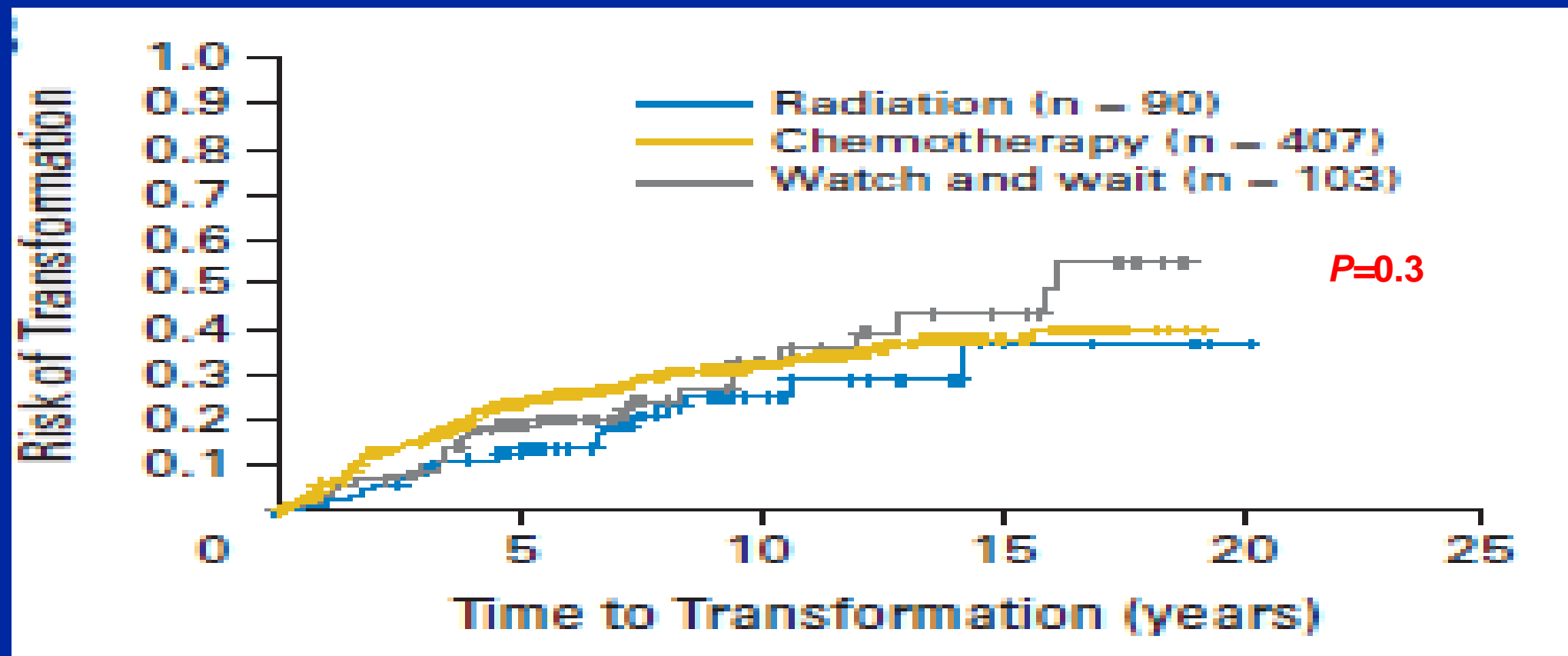
- ◆ 初始治疗对_{TL}有影响吗？

- ◆ 无证据支持FL早期治疗比观察等待能够降低转化风险

- ◆ 无充足资料证明美罗华时代情况

初始治疗方式与疗效对TL的影响

◆ Al-Tourah AJ的 600例FL三组转化发生率相似



◆ Bastion Y 的220例FL患者CR的10年转化发生率24%

而PR的10年转化发生率51%

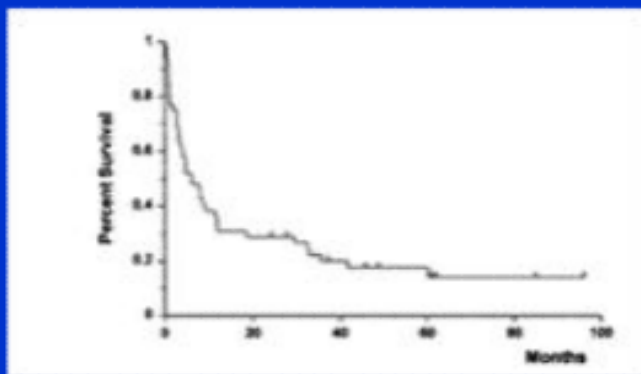
Al-Tourah AJ, et al. J Clin Oncol, 2008, 26: 5165–5169

Bastion Y, et al. J Clin Oncol, 1997, 15: 1587-1594.

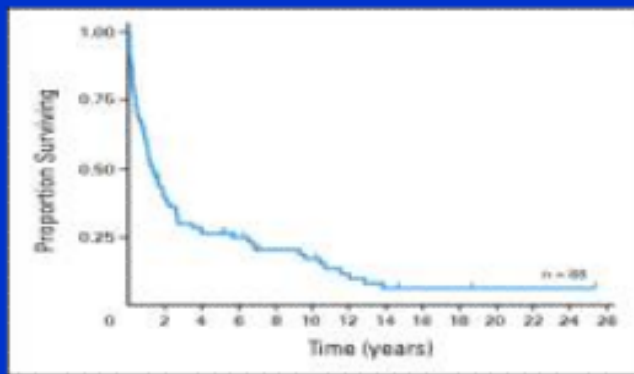
转化型淋巴瘤的预后

median survivals range from 1-2 years

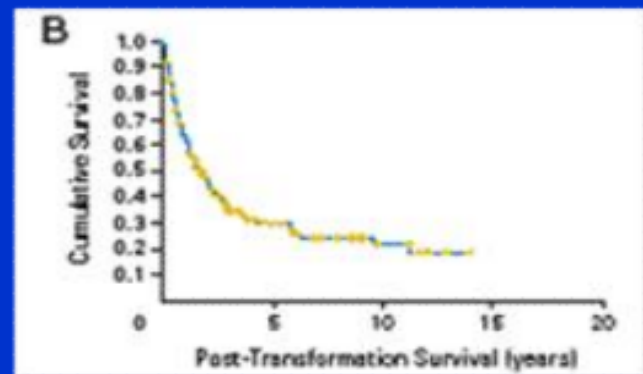
Lyon



St. Barts



Vancouver



Stanford研究

局限期OS 108月

晚期OS 18月

局限期5年OS 66%

晚期5年OS 19%

TL应该如何治疗？

- ◆ 无共识与规范
- ◆ 基本思路
 - ◆ 局部放疗
 - ◆ 常规调整方案化疗
 - ◆ 美罗华联合化疗
 - ◆ 试用新药，如苯达莫司汀
 - ◆ 自体造血干细胞移植
 - ◆ 异基因造血干细胞移植
 - ◆ 放射免疫治疗

52例FL患者TL的治疗选择

故事发生在美罗华时代前.....

- ◆ 2例未治疗

- ◆ 20例接受不含蒽环类药物的化疗

 - 平均生存期4月

 - 3年生存率5%

- ◆ 30例接受CHOP-like方案化疗

 - 有效率63.3%

 - 平均生存期12月

 - 3年生存率32%

美罗华治疗TL的作用



> 2001 年

< 2001 年

病例2由FL转化为DLBCL后的治疗

- ◆ 2008.4.3-7.21给予RCHOP方案化疗6周期
- ◆ 2周期评效CR
- ◆ 6周期后评效维持CR
- ◆ 因腰穿和头颅MRI提示脑膜受侵
- ◆ 故RCHOP6周期后给予全头颅放疗
- ◆ 后续给予HD-MTX2周期获CR
- ◆ 2010.4评效维持CR

自体造血干细胞移植

Study	N	Median follow-up, y	OS	PFS/EFS	TRM, %
Williams ⁴²	50	4.9	2 y: 64% 5 y: 51%	5 y PFS: 30% Median PFS: 13 mo	18
Chen ⁴⁰	35	4.3	5 y: 37%	5 y PFS: 36%	20
Ramadan ⁴⁶	33	1.7	2 y: 72% 5 y: 72%	2 y EFS: 47% 5 y EFS: 33%	10
Friedberg ³⁸	27	3.0	5 y: 58%	5 y DFS: 46%	0
Foran ⁴⁵	27	2.4	Median: 8.5 y	N/A	15
Sabloff ⁴⁴	23	7.6	5 y: 56%	5 y PFS: 25%	4
Andreadis ⁴³	22	5.5	Median: 4.6 y	Median EFS: 1.4 y	4

异基因造血干细胞移植

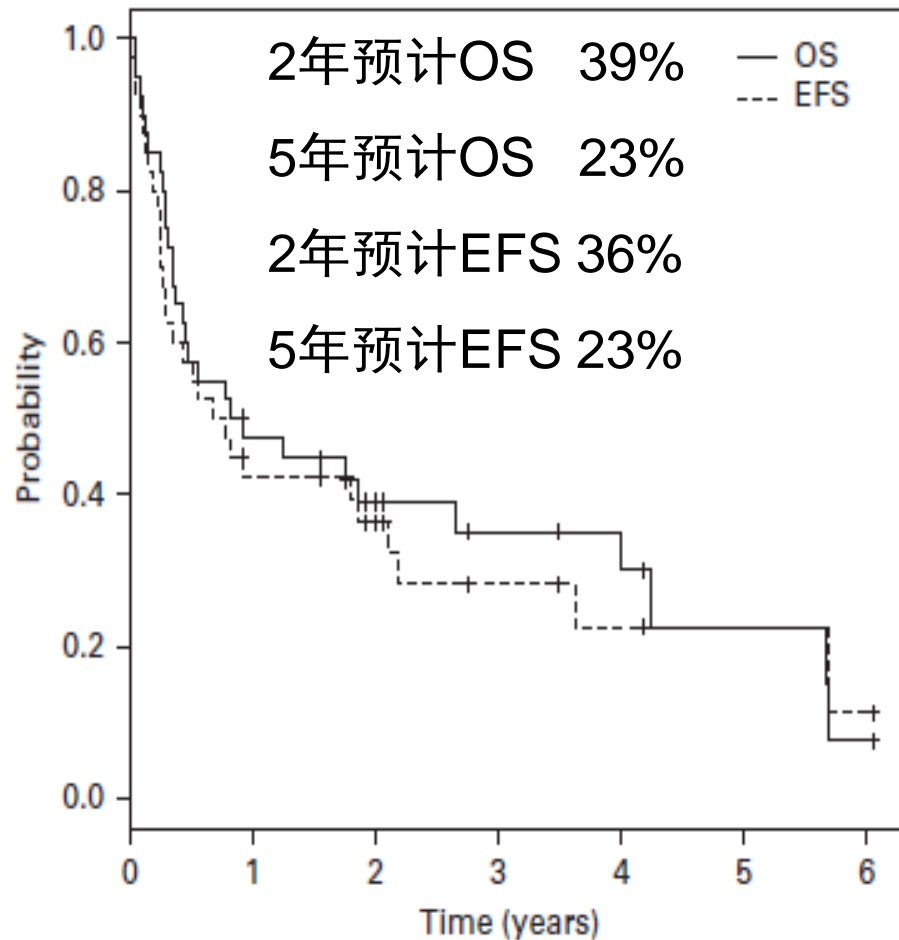


Figure 1 Probability of overall survival (OS) and event-free survival (EFS) following allo-SCT in relapsed composite and transformed lymphoma ($n = 40$).

40例淋巴瘤中25例TL

- 11例生存期>25个月
- 14例死于复发
- 15例死于TRM

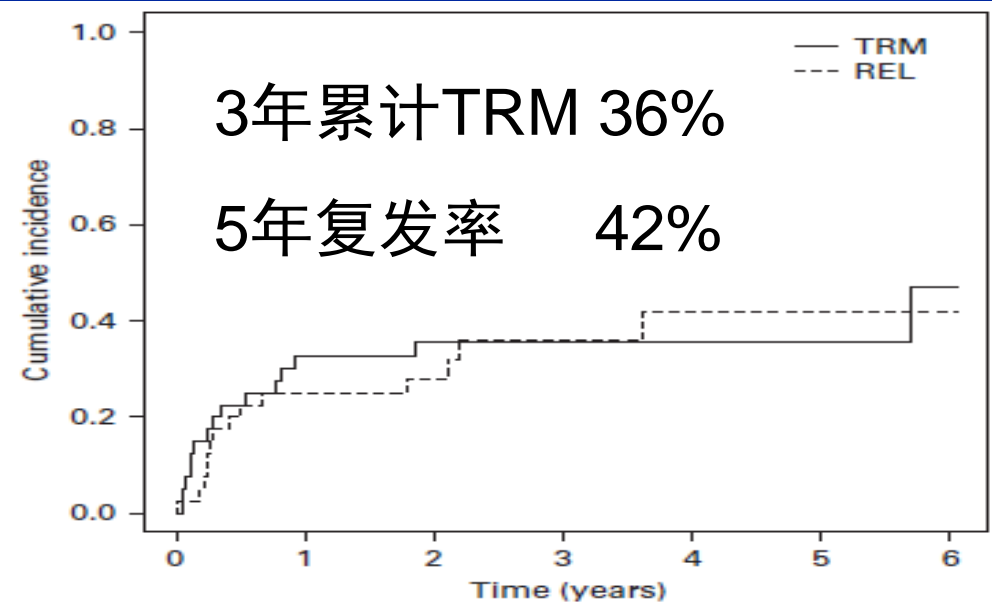


Figure 2 Cumulative incidence of transplant-related mortality (TRM) and relapse following allo-SCT in relapsed composite and transformed lymphoma ($n = 40$).

放射免疫治疗

Study	Agent	N	Response rate, %	Median duration of response, mo. (95% CI)	CR/CRu, %	Median duration of response for CR/CRu, mo (95% CI)
Kaminsky ⁵³	I ¹³¹	14	79	13.9	50	-
Vose ⁵¹	I ¹³¹	10	60	12.1 (4.5-NR)	50	14.3
Davies ⁵²	I ¹³¹	7	71	41.0 (4-NR)	29	NR
Witzig ⁵⁴	Y ⁹⁰	9	56	N/A	N/A	N/A
Zelenetz ^{55*}	I ¹³¹	71	39	14.7 (10.8-40.8)	25	36.5 (14.4-59.1)

苯达莫司汀

- ◆ 15例美罗华治疗无效的TL
- ◆ 苯达莫司汀 $120\text{mg}/\text{m}^2$ IV d1-2, q21d
- ◆ CR/CRu 13%
- ◆ PR 53%
- ◆ 中位有效反应时间 2.3个月

Friedberg JW, et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. J Clin Oncol, 2008, 26(2): 204-210.

推荐的TL治疗路径

- ◆ 正确分期与评估
- ◆ 如为局灶性TL可行放疗
- ◆ 建议首选含美罗华的方案
- ◆ 未曾治疗或既往方案中不含蒽环类药物可考虑RCHOP
- ◆ 既往治疗方案含蒽环类药物可用放射免疫治疗或二线方案
 - 获CR/PR后可行放射免疫治疗或ASCT
 - 治疗无效可临床试验或姑息治疗
- ◆ 异基因造血干细胞移植的疗效与临床获益率尚不明确

小结

- 转化的问题源于淋巴瘤没有获得根本治愈
- 靶向治疗的时代将使TL面临新的变化
- TL将长久存在并可能增多
- 发生TL的原因在于内在的生物学行为变化
- 依然存在许多问题
 - 有无高侵袭性向低侵袭性转化？
 - 是否存在B细胞与T细胞之间的转化？
 - 淋巴瘤与其它肿瘤可否转化？
 - 可否预测？ PETCT在转化诊断中的作用？
 - 如何治疗？