

# 52 例初治高级别及转化滤泡淋巴瘤患者 临床特征及预后分析

应志涛 冯海英 米岚 宋玉琴 王小沛 郑文 林宁晶  
涂梅峰 谢彦 平凌燕 张晨 刘卫平 邓丽娟 朱军

**【摘要】** 目的 探讨初治 3 级或伴有大 B 细胞转化滤泡淋巴瘤 (FL) 患者的临床特征及预后。方法 收集 2009 年 1 月至 2017 年 9 月在北京大学肿瘤医院诊断治疗的 52 例 FL 患者资料, 对患者的基本临床特征、生存及预后因素进行统计学分析。结果 ① 52 例患者中, 男女各 26 例, 其中 3A 级 28 例, 3B 级 13 例, 伴大 B 细胞转化 11 例。② 整组患者的 3 年无进展生存 (PFS) 率为 56.0%, 3 年总生存 (OS) 率为 80.6%。IPI 评分 0~1 分者较 2~3 分者的 3 年 PFS 率 (80.3% 对 20.1%,  $t=18.902, P<0.001$ ) 和 OS 率 (95.7% 对 57.0%,  $t=10.406, P<0.001$ ) 高; FLIPI 1 评分低、中、高危组患者的 3 年 PFS 率分别为 94.1%、37.2%、25.2% ( $P=0.002$ ), 3 年 OS 率分别为 100%、76.0%、59.8% ( $P=0.020$ ), FLIPI 2 评分低、中、高危组患者的 3 年 PFS 率分别为 68.4%、0、0 ( $P=0.001$ ), 3 年 OS 率分别为 87.5%、76.2%、0 ( $P=0.003$ ), 差异均有统计学意义。③ 多因素分析显示, IPI 评分  $\geq 2$  分是影响患者 PFS ( $HR=3.536, P=0.015$ ) 和 OS ( $HR=15.713, P=0.015$ ) 的不良预后因素; FLIPI 2 评分与患者 OS (以  $\geq 3$  分为参照, 0~1 分:  $HR=0.078, P=0.007$ ; 2 分:  $HR=0.080, P=0.022$ ) 显著相关。结论 以现有治疗手段, 初治高级别 FL 和伴大 B 细胞转化 FL 有可能治愈, IPI 评分仍可以预测该组患者预后。

**【关键词】** 淋巴瘤, 滤泡性; 高级别; 细胞转化, 肿瘤; 预后

**基金项目:** 人社部出国留学人员科技活动项目 [人社厅函 (2016) 176 号]; 北京市医院管理局临床医学发展专项 (XMLX201502)

**Clinical characteristics and survival analysis of *de novo* grade 3 or transformed follicular lymphoma patients** Ying Zhitao, Feng Haiying, Mi Lan, Song Yuqin, Wang Xiaopei, Zheng Wen, Lin Ningjing, Tu Meifeng, Xie Yan, Ping Lingyan, Zhang Chen, Liu Weiping, Deng Lijuan, Zhu Jun. Department of Lymphoma, Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China  
Corresponding author: Zhu Jun, Email: zhu-jun@bjcancer.org

**【Abstract】 Objective** To evaluate the clinical characteristics and survival outcomes of patients with *de novo* grade 3 or transformed follicular lymphoma (FL). **Methods** Fifty-two patients treated at Peking University Cancer Hospital between January 2009 and September 2017 were assessed, including 28 patients with FL 3A grade, 13 patients with FL 3B grade, 11 patients with transformed FL. Baseline characteristics, survival and prognostic factors were analyzed. **Results** ① Twenty-six male and 26 female patients were enrolled, including 28 patients with FL 3A grade, 13 patients with FL 3B grade, 11 patients with transformed FL. ② The 3-year progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) for the entire cohort were 56.0% and 80.6%, respectively. Patients with international prognostic index (IPI) score 0-1 demonstrated significantly better 3-year PFS (80.3% vs 20.1%;  $t=18.902, P<0.001$ ) and OS (95.7% vs 57.0%;  $t=10.406, P<0.001$ ) than patients with IPI score 2-3. Three-year PFS (94.1% vs 37.2% vs 25.2%;  $P=0.002$ ) and OS (100.0% vs 76.0% vs 59.8%;  $P=0.020$ ) were also significantly different among patients with FLIPI 1 score 0-1, 2,  $\geq 3$ . FLIPI 2 score was also identified as a prognostic factor for 3-year PFS (68.4%, 0, 0;  $P=0.001$ ) and OS (87.5%, 76.2%, 0;  $P=0.003$ ). ③ Multivariate analysis indicated a

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.09.009

作者单位: 100142 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 (应志涛、米岚、宋玉琴、王小沛、郑文、林宁晶、涂梅峰、谢彦、平凌燕、张晨、刘卫平、邓丽娟、朱军); 河北省黄骅市人民医院 (冯海英)

通信作者: 朱军, Email: zhu-jun@bjcancer.org

significant association of PFS ( $HR = 3.536, P = 0.015$ ) and OS ( $HR = 15.713, P = 0.015$ ) with IPI. FLIPI 2 was associated with OS (score 0-1,  $HR = 0.078, P = 0.007$ ; score 2,  $HR = 0.080, P = 0.022$ ). **Conclusion** De novo grade 3 or transformed FL might be a group of curable disease with current treatment strategies. IPI is still a prognostic tool in this scenario.

**【Key words】** Lymphoma, follicular; High grade; Cell transformation, neoplastic; Prognosis

**Fund program:** Scientific Research Foundation for the Returned Overseas Chinese Scholars, Ministry of Human Resources and Social Security; Beijing Municipal Administration of Hospitals Clinical Medicine Development of Special Funding Support (XMLX201502)

滤泡淋巴瘤(FL)是一组来源于生发中心B细胞的异质性疾病,临床和病理学特征有很大差异<sup>[1]</sup>。病理上根据中心母细胞的数量,可以将其分为1、2、3A、3B级<sup>[2]</sup>。通常认为1~2级为惰性病程,而3级病程呈侵袭性<sup>[3]</sup>。尽管近年诊断正确率及免疫化疗疗效都有了较大提高,但仍有部分FL患者在诊断时或治疗期间发生病理类型转化<sup>[4-5]</sup>,最常见转化为弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)<sup>[5-6]</sup>。在临床实践中,FL 3级及伴有大B细胞转化的FL与DLBCL临床特征及治疗方案类似<sup>[3]</sup>,但由于发病率低,相关数据较少。在本研究中我们拟探讨诊断时为3级或伴有大B细胞转化的FL患者的临床特征及生存预后。

## 病例与方法

1. 病例:2009年1月至2017年9月,52例FL患者在北京大学肿瘤医院接受治疗。所有患者均按2008年WHO造血与淋巴组织分类标准进行诊断。根据中心母细胞数量确定FL分级,每高倍视野下中心母细胞数量超过15个为3级。如果肿瘤细胞由中心母细胞及中心细胞混合组成,定义为3A级;如果肿瘤细胞只由中心母细胞组成,则为3B级<sup>[2]</sup>。围绕滤泡结构有弥漫的大B细胞浸润定义为伴有大B细胞转化<sup>[7]</sup>。

根据患者影像学及骨髓检查结果确定Ann Arbor分期,记录患者东部肿瘤协作组体力状态评分(ECOG PS)及LDH水平。根据基线特征计算患者IPI<sup>[8]</sup>、FL预后指数1(FLIPI 1)<sup>[9]</sup>及FL预后指数2(FLIPI 2)<sup>[10]</sup>。回顾性分析患者人口学特征、临床特征、病理学特征、一线治疗方案与患者近期疗效及远期生存的相关性。

2. 治疗方法:11例患者因主观因素未接受利妥昔单抗治疗,仅接受CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)方案化疗,37例患者接受利妥昔单抗(R)-CHOP方案治疗,2例患者接受R-FC(利妥昔单抗、氟达拉滨、环磷酰胺)方案治疗,2例患者因高龄或严重合并症未接受治疗。

3. 疗效及生存评价标准:按照Lugano疗效评价标准<sup>[11]</sup>评价本组患者的疗效。无进展生存(PFS)时间定义为自诊断起至首次发现肿瘤进展、患者死亡或随访终点的间隔时间。总生存(OS)时间定义为自诊断起至任何原因导致的死亡或随访终点的间隔时间。患者接受治疗后2年内每3个月随访1次,此后每半年随访1次。

4. 统计学处理:采用IBM SPSS for Windows 22.0软件进行统计学分析。研究中连续变量以均值±标准差表示,分类变量以率表示,数据以方差分析检验连续变量组间差异,以卡方检验分析分类变量组间差异。采用Kaplan-Meier法计算入组患者PFS与OS,同时绘制生存曲线。采用Cox回归模型对预后影响因素进行单因素与多因素分析,所有检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 一般临床特征:52例患者中,男女各26例,中位年龄56(28~86)岁。病理分型中3A级28例,3B级13例,伴大B细胞转化11例。年龄>60岁者16例(30.8%)。免疫组化染色Ki-67 $\geq 30\%$ 者50例(96.2%), $\geq 50\%$ 者25例(48.1%)。Ann Arbor分期Ⅲ~Ⅳ期者34例(65.4%)。伴有B症状(发热、盗汗、体重减轻)者37例(71.2%)。20例有PET-CT检查结果的患者中,11例(55%)最大标准摄取值(SUVmax) $> 8$ ,7例(35%)SUVmax $> 11$ 。

IPI评分低危、低中危、中高危及患者分别为30例(57.7%)、11例(21.2%)、11例(21.2%),本研究中无高危组患者。FLIPI1评分低、中、高危组患者分别为20例(38.5%)、15例(28.8%)、17例(32.7%)。FLIPI2评分低危、中危、高危组患者分别为40例(76.9%)、9例(17.3%)和3例(5.8%)。

2. 生存分析:整组患者的3年PFS率为56.0%,3年OS率为80.6%(图1)。不同IPI、FLIPI 1、FLIPI 2评分组患者的3年PFS率和OS率差异均有统计学意义( $P$ 值均 $< 0.05$ )(图2~4)。

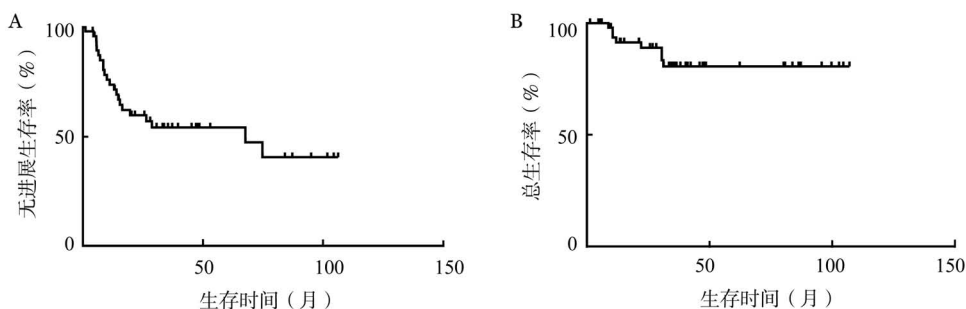


图1 52例滤泡淋巴瘤患者的无进展生存(A)及总生存(B)曲线

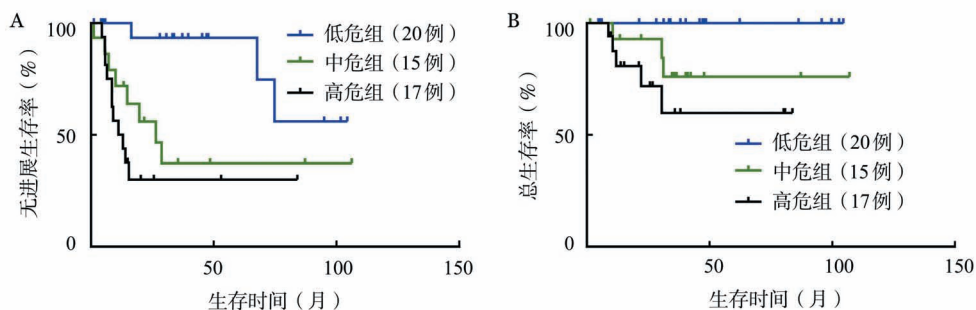


图2 不同FLIPI 1评分组患者无进展生存(A)及总生存(B)曲线

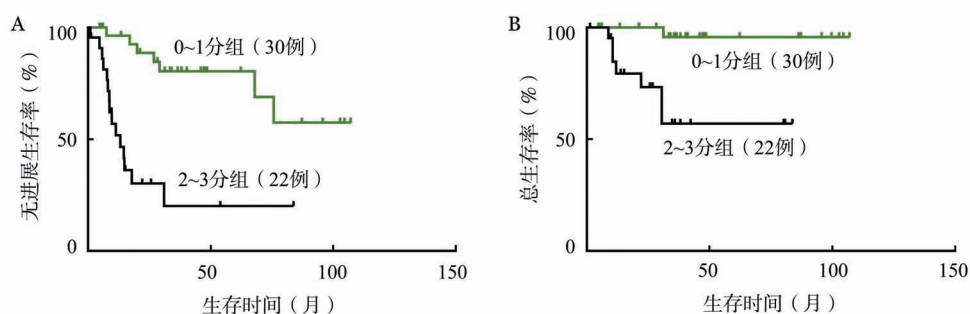


图3 不同IPI评分组患者无进展生存(A)及总生存(B)曲线

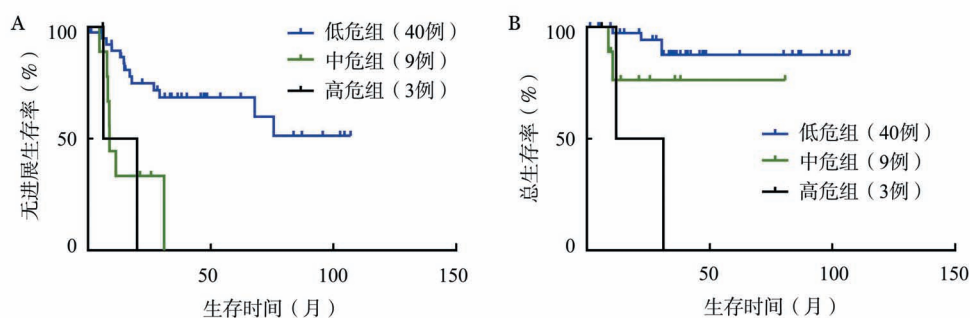


图4 不同FLIPI 2评分组患者无进展生存(A)及总生存(B)曲线

Ann Arbor分期、淋巴结受累部位数、> 3 cm淋巴结受累部位数、结外病变数对患者的3年PFS率有明显影响,差异均有统计学意义( $P$ 值均 $< 0.05$ ); LDH水平影响患者的3年OS率( $P < 0.001$ );病理类型(3A、3B和伴大B细胞转化)、治疗方案(CHOP、R-CHOP方案)对患者的3年PFS率和OS

率未见明显影响,差异均无统计学意义( $P$ 值均 $> 0.05$ )(表1)。

3. 预后影响因素分析:剔除接受R-FC方案治疗的2例患者以及未接受治疗的2例患者,对余下的48例患者进行预后影响因素分析。单因素分析发现,影响PFS的因素包括Ann Arbor分期Ⅲ~Ⅳ

期( $HR = 5.021, P = 0.010$ ;  $HR = 4.379, P = 0.018$ )、淋巴结受累部位 $\geq 5$ 个( $HR = 4.634, P = 0.001$ )、 $> 3$  cm淋巴结受累部位 $\geq 3$ 个( $HR = 3.193, P = 0.016$ )、结外病变部位 $\geq 2$ 个( $HR = 1.968, P = 0.010$ )、IPI评分 $\geq 2$ 分( $HR = 5.546, P < 0.001$ )、FLIPI 1评分(以 $\geq 3$ 分为参照, 0~1分: $HR = 0.119, P = 0.001$ ; 2分: $HR = 0.984, P = 0.751$ )、FLIPI 2评分(以 $\geq 3$ 分为参照, 0~1分: $HR = 0.222, P = 0.056$ ; 2分: $HR = 1.169, P = 0.847$ )。影响OS的因素包括胸水( $HR = 0.175, P = 0.034$ )、LDH $\geq 240$  IU/ml( $HR = 12.277, P = 0.002$ )、IPI评分 $\geq 2$ 分( $HR = 12.581, P = 0.018$ )、FLIPI 2评分(以 $\geq 3$ 分为参照, 0~1分: $HR = 0.098, P = 0.008$ ; 2分: $HR = 0.292, P = 0.219$ )。

将单因素分析中与PFS和OS相关的因素纳入Cox回归模型进行多因素分析,结果显示IPI评分 $\geq 2$ 分是影响患者PFS( $HR = 3.536, P = 0.015$ )和OS( $HR = 15.713, P = 0.015$ )的不良预后因素;FLIPI 2评分与患者OS(以 $\geq 3$ 分为参照, 0~1分: $HR = 0.078, P = 0.007$ ; 2分: $HR = 0.080, P = 0.022$ )显著相关(表2)。

### 讨 论

WHO分类根据中心母细胞数量将FL分为1、2、3A、3B级。有研究者认为前三级形态学类似,归类为惰性淋巴瘤,而3B级通常为侵袭性淋巴瘤<sup>[12]</sup>。但关于FL 3A级属于惰性还是侵袭性淋巴瘤还存在

表1 52例滤泡淋巴瘤患者生存分析

组别	例数	3年无进展生存			3年总生存		
		率(%)	t值	P值	率(%)	t值	P值
Ann Arbor分期			6.638	0.010		1.867	0.172
I~II期	18	89.7			93.3		
III~IV期	34	39.5			73.7		
淋巴结受累部位			6.246	0.012		1.119	0.290
<5	32	72.6			85.8		
$\geq 5$	20	21.2			67.5		
>3 cm淋巴结受累部位			8.020	0.005		0.401	0.527
<3	43	64.5			82.4		
$\geq 3$	9	22.2			71.1		
结外病变部位			8.663	0.003		2.969	0.085
0~1	43	62.2			85.0		
$\geq 2$	9	25.4			60.0		
病理类型			0.405	0.817		2.722	0.256
3A	28	56.9			87.7		
3B	13	61.4			71.4		
伴大B细胞转化	11	51.1			70.0		
LDH			3.142	0.076		16.862	<0.001
正常	37	57.5			92.0		
升高( $\geq 240$ IU/L)	12	40.0			40.1		
IPI评分			18.902	<0.001		10.406	<0.001
0~1分	30	80.3			95.7		
2~3分	22	20.1			57.0		
FLIPI 1评分			12.647	0.002		7.385	0.020
低危组(0~1分)	20	94.1			100.0		
中危组(2分)	15	37.2			76.0		
高危组( $\geq 3$ 分)	17	25.2			59.8		
FLIPI 2评分			14.692	0.001		11.682	0.003
低危组(0~1分)	40	68.4			87.5		
中危组(2分)	9	0.0			76.2		
高危组( $\geq 3$ 分)	3	0.0			0.0		
治疗方案			0.426	0.514		0.696	0.404
CHOP	11	41.6			71.6		
R-CHOP	37	55.7			81.0		

注:FLIPI:滤泡淋巴瘤国际预后指数;CHOP方案:环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松;R-CHOP方案:利妥昔单抗联合CHOP方案

争议。Wahlin 等<sup>[13]</sup>认为 FL 3A 级患者的临床过程与 1~2 级患者类似,伴有频繁复发且 OS 没有平台期,而 FL 3B 级患者的 5 年 OS 有平台期。Shustik 等<sup>[14]</sup>认为 FL 3A 和 3B 级不能治愈,患者的 OS 和疾病特异性生存(DSS)曲线都没有平台期。与这些结果不同的是,Koch 等<sup>[15]</sup>对 47 例 FL 3A 级和 14 例 FL 3B 级患者进行研究,发现两组患者的 PFS 差异无统计学意义。在一项来自日本的研究中,47 例 FL 3A 级和 5 例 FL 3B 级患者的 10 年 OS 率是 100%,尽管所有患者都接受了含利妥昔单抗的治疗,但在 FL 3A 级患者中没有观察到平台期<sup>[16]</sup>。我们的研究结果显示,FL 3A 级和 3B 级患者的 3 年 PFS 和 3 年 OS 均相似,差异无统计学意义,且生存曲线可见平台期,提示以目前治疗手段该组疾病患者可能治愈。

每年有 2%~3% 的惰性 FL 转化为侵袭性 B 细胞淋巴瘤,其中超过 90% 为 DLBCL<sup>[4,6]</sup>。伴大 B 细胞转化的 FL 患者通常表现为:LDH 升高,B 症状,进展期(Ⅲ~Ⅳ期),大肿块,高 IPI 评分,高 FLIPI 评分,淋巴结迅速增大,结外病变<sup>[4,6,17]</sup>。患者病理通常伴有较高的 Ki-67 增殖指数<sup>[18-19]</sup>。PET-CT 检查示 SUV 增高也提示 FL 发生病理类型转化<sup>[20]</sup>。有研究者发现,SUV 超过 10 有 80% 的可能性推测 DLBCL 转化,SUV > 13 的可能性为 90%<sup>[21-22]</sup>。在本研究中我们发现所有转化患者的 Ki-67 均 > 30%,所有患者 SUV<sub>max</sub> 均 > 8.0。

利妥昔单抗在 B 细胞淋巴瘤中的成功应用已经被越来越多的研究证实。Wahlin 等<sup>[13]</sup>的多因素分析结果显示,利妥昔单抗是唯一能够提高 FL 3A 级和 3B 级患者 OS 的因素。而 Koch 等<sup>[15]</sup>通过分析接受 R-CHOP 方案治疗的 27 例 FL 3A 级患者以及 5 例 FL 3B 级患者发现,在 4 年时有生存平台期。多数研究也证实含利妥昔单抗的治疗能够改善伴大 B 细胞转化 FL 患者的 OS。Link 等<sup>[23]</sup>研究发现,60 例伴大 B 细胞转化的 FL 患者接受利妥昔单抗联合化疗,

5 年 OS 率为 73%。在我们的研究中,与接受 CHOP 方案治疗的患者比较,接受 R-CHOP 方案治疗者未见明显的生存优势,可能与本研究为回顾性研究,样本量较少,且部分患者后续挽救治疗中使用利妥昔单抗有关。

FL 转化患者的预后与转化的时机有关,初诊时即伴有转化者的预后较好。Wagner-Johnston 等<sup>[5]</sup>研究发现,初诊时伴有大 B 细胞转化的 FL 患者与未转化者比较,两者的 5 年 PFS 率(66%对 61%)和 OS 率(88%对 85%)相似。在我们的研究中,伴有大 B 细胞转化患者的 3 年 PFS 和 OS 率分别为 51.1% 和 70.0%,与 FL 3 级患者(55.3%和 83.7%)相似。

IPI、FLIPI 1 和 FLIPI 2 评分能够预测低级别 FL 患者预后,但是否这些预测指数可以用于 FL 3 级及转化 FL 患者仍存争议<sup>[24]</sup>。Mercadal 等<sup>[25]</sup>的研究发现 FLIPI 1 评分能够预测 FL 3A 级患者的 OS,但不能预测 PFS。而 Overman 等<sup>[26]</sup>发现高 FLIPI 1 评分或者 IPI 评分(3~5 分)可以预测 FL 3B 级患者的 PFS。我们的研究发现 IPI 评分可以预测 3A、3B 级和伴有大 B 细胞转化 FL 患者的 PFS 及 OS,也提示该组患者与 DLBCL 患者预后相似。

我们通过本研究发现,FL3 级和转化 FL 患者的生存较好,以目前手段有治愈可能,但需要大样本量前瞻性研究进一步证实该结论。IPI 评分能预测患者预后,通过这些评分可以发现预后较差的患者,对于这部分患者可能要考虑更强烈的化疗或者新药、新方法治疗,甚至 auto-HSCT 巩固治疗,以进一步提高患者疗效。

参考文献

[1] 曾艳,刘志彬,文菁菁,等. 滤泡性淋巴瘤的临床特征及预后因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(7): 590-592. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.07.030.  
 [2] Swerdlow S, Campo E, Harris NL. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon:

表 2 48 例滤泡淋巴瘤患者影响预后的多因素分析

组别	无进展生存			总生存		
	HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值
IPI 评分	3.536	1.282 ~ 9.751	0.015	15.713	1.702 ~ 145.041	0.015
淋巴结受累部位数 ≥ 5 个	1.287	1.087 ~ 1.525	0.003			
结外病变部位数 ≥ 2 个	2.962	1.085 ~ 8.083	0.034			
FLIPI 2 评分						
0~1 分				0.078	0.012 ~ 0.504	0.007
2 分				0.080	0.009 ~ 0.697	0.021
≥ 3 分				1.000		

- IARC Press, 2008.
- [3] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会. 中国滤泡性淋巴瘤诊断与治疗指南(2013年版)[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(9): 820-824. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.09.020.
- [4] Sarkozy C, Trneny M, Xerri L, et al. Risk factors and outcomes for patients with follicular lymphoma who had histologic transformation after response to first-line immunochemotherapy in the PRIMA trial[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(22): 2575-2582. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.7163.
- [5] Wagner-Johnston ND, Link BK, Byrtek M, et al. Outcomes of transformed follicular lymphoma in the modern era: a report from the National LymphoCare Study (NLCS) [J]. Blood, 2015, 126(7): 851-857. DOI: 10.1182/blood-2015-01-621375.
- [6] 李姮, 邱录贵. 滤泡性淋巴瘤转化的生物学行为及其分子机制研究进展[J]. 白血病·淋巴瘤, 2015, 24(12): 762-764. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2015.12.018.
- [7] Lossos IS, Gascoyne RD. Transformation of follicular lymphoma [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2011, 24(2): 147-163. DOI: 10.1016/j.beha.2011.02.006.
- [8] International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma [J]. N Engl J Med, 1993, 329(14): 987-994. DOI: 10.1056/NEJM199309303291402.
- [9] Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index [J]. Blood, 2004, 104: 1258-1265.
- [10] Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(27): 4555-4562. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.3991.
- [11] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(27): 3059-3068. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
- [12] 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. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- [13] Wahlin BE, Yri OE, Kimby E, et al. Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times [J]. Br J Haematol, 2012, 156(2): 225-233. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08942.x.
- [14] Shustik J, Quinn M, Connors JM, et al. Follicular non-Hodgkin lymphoma grades 3A and 3B have a similar outcome and appear incurable with anthracycline-based therapy [J]. Ann Oncol, 2011, 22(5): 1164-1169. DOI: 10.1093/annonc/mdq574.
- [15] Koch K, Hoster E, Ziepert M, et al. Clinical, pathological and genetic features of follicular lymphoma grade 3A: a joint analysis of the German low-grade and high-grade lymphoma study groups GLSG and DSHNHL [J]. Ann Oncol, 2016, 27(7): 1323-1329. DOI: 10.1093/annonc/mdw185.
- [16] Maeshima AM, Taniguchi H, Nomoto J, et al. Prognostic implications of histologic grade and intensity of Bcl-2 expression in follicular lymphomas undergoing rituximab-containing therapy [J]. Hum Pathol, 2013, 44(11): 2529-2535. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.06.013.
- [17] Casulo C, Burack WR, Friedberg JW. Transformed follicular non-Hodgkin lymphoma [J]. Blood, 2015, 125(1): 40-47. DOI: 10.1182/blood-2014-04-516815.
- [18] Natkunam Y, Soslow R, Matolcsy A, et al. Immunophenotypic and genotypic characterization of progression in follicular lymphomas [J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2004, 12(2): 97-104.
- [19] 朱彤, 韦拔雄, 廖红兴, 等. 免疫表型在滤泡性淋巴瘤病理诊断中的应用 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2015, 24(12): 736-739. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2015.12.008.
- [20] 张建华, 王荣福, 范岩, 等. 18F-FDG PET/CT 评价初诊非霍奇金淋巴瘤代谢活性及其与免疫表型的相关性 [J]. 中华医学杂志, 2014, 94(33): 2576-2579. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.33.006.
- [21] Schoder H, Noy A, Gonen M, et al. Intensity of 18 fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(21): 4643-4651.
- [22] Bodet-Milin C, Kraeber-Bodéré F, Moreau P, et al. Investigation of FDG-PET/CT imaging to guide biopsies in the detection of histological transformation of indolent lymphoma [J]. Haematologica, 2008, 93(3): 471-472. DOI: 10.3324/haematol.12013.
- [23] Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, et al. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/MayoClinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(26): 3272-3278. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.3990.
- [24] Vaidyanathan G, Czuczman MS. Follicular lymphoma grade 3: review and updates [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2014, 14(6): 431-435. DOI: 10.1016/j.clml.2014.04.008.
- [25] Mercadal S, Pomares H, Sancho JM, et al. Clinico-biological features, treatment and survival of 457 patients with histological Grades 3A and 1-2 follicular lymphoma mostly treated with immunochemotherapy [J]. Br J Haematol, 2016, 172(3): 470-473. DOI: 10.1111/bjh.13502.
- [26] Overman MJ, Feng L, Pro B, et al. The addition of rituximab to CHOP chemotherapy improves overall and failure-free survival for follicular grade 3 lymphoma [J]. Ann Oncol, 2008, 19(3): 553-559. DOI: 10.1093/annonc/mdm511.

(收稿日期:2018-03-12)

(本文编辑:刘志红)