



中国临床肿瘤学会 (CSCO)

淋巴瘤诊疗指南 2020

GUIDELINES OF CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (CSCO)

LYMPHOID MALIGNANCIES

中国临床肿瘤学会指南工作委员会 组织编写

人民卫生出版社

中国临床肿瘤学会指南工作委员会

组 长 赫 捷 李 进

副组长（以姓氏汉语拼音为序）

程 颖	樊 嘉	郭 军	江泽飞
梁 军	马 军	秦叔逵	王 洁
吴一龙	徐瑞华	于金明	

中国临床肿瘤学会（CSCO）
淋巴瘤诊疗指南

2020

组 长

马 军 朱 军 沈志祥

副组长

高子芬 黄慧强 李小秋 李晔雄 邱录贵 赵维莅 张清媛

秘书组

宋玉琴 郭 晔 李志铭 赵东陆 张 岩 刘卫平

专家组成员（以姓氏汉语拼音为序）（* 为执笔人）

白 鸥 吉林大学白求恩第一医院血液肿瘤科

鲍慧铮 吉林省肿瘤医院淋巴血液科

曹军宁 复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科

高 岩 中山大学肿瘤防治中心内科

高子芬 北京大学基础医学院病理系

郭 晔* 同济大学附属东方医院肿瘤科
黄慧强* 中山大学肿瘤防治中心内科
李小秋* 复旦大学附属肿瘤医院病理科
李晔雄 中国医学科学院肿瘤医院放疗科
李志铭 中山大学肿瘤防治中心内科
林宁晶* 北京大学肿瘤医院淋巴瘤科
刘卫平* 北京大学肿瘤医院淋巴瘤科
马 军 哈尔滨血液病肿瘤研究所血液内科
元姝楠* 中国医学科学院肿瘤医院放疗科
邱录贵 中国医学科学院血液病医院（血液学研究所）淋巴瘤诊疗中心
宋玉琴* 北京大学肿瘤医院淋巴瘤科
涂梅峰* 北京大学肿瘤医院淋巴瘤科
王雪鹃* 北京大学肿瘤医院核医学科
谢 彦* 北京大学肿瘤医院淋巴瘤科

邢晓静 辽宁省肿瘤医院血液乳腺内科
徐 兵 厦门大学附属第一医院血液科
许小鹏 上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科
应志涛* 北京大学肿瘤医院淋巴瘤科
张 薇* 中国医学科学院北京协和医院血液科
张会来* 天津医科大学肿瘤医院淋巴瘤内科
张明智 郑州大学第一附属医院肿瘤科淋巴瘤中心
张清媛 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内科
赵东陆* 哈尔滨血液病肿瘤研究所淋巴瘤科
赵培起* 天津医科大学肿瘤医院淋巴瘤内科
赵维莅* 上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科
周 辉 湖南省肿瘤医院淋巴瘤血液内科
朱 军 北京大学肿瘤医院淋巴瘤科
邹德慧* 中国医学科学院血液病医院（血液学研究所）淋巴瘤诊疗中心

基于循证医学证据、兼顾诊疗产品的可及性、吸收精准医学新进展，制定中国常见癌症的诊断和治疗指南，是中国临床肿瘤学会（CSCO）的基本任务之一。近年来，临床诊疗指南的制定出现新的趋向，即基于诊疗资源的可及性，这尤其适合发展中国家或地区差异性显著的国家 and 地区。中国是幅员辽阔，地区经济和学术发展不平衡的发展中国家，CSCO 指南需要兼顾地区发展差异、药物和诊疗手段的可及性以及肿瘤治疗的社会价值三个方面。因此，CSCO 指南的制定，要求每一个临床问题的诊疗意见，需根据循证医学证据和专家共识度形成证据级别，同时结合产品的可及性和效价比形成推荐等级。证据级别高、可及性好的方案，作为Ⅰ级推荐；证据级别较高、专家共识度稍低，或可及性较差的方案，作为Ⅱ级推荐；临床实用，但证据等级不高的，作为Ⅲ级推荐。CSCO 指南主要基于国内外临床研究成果和 CSCO 专家意见，确定推荐等级，便于大家在临床实践中参考使用。CSCO 指南工作委员会相信，基于证据、兼顾可及、结合意见的指南，更适合我国的临床实际。我们期待得到大家宝贵的反馈意见，并将在更新时认真考虑、积极采纳合理建议，保持 CSCO 指南的科学性、公正性和时效性。

中国临床肿瘤学会指南工作委员会

CSCO 诊疗指南证据类别 / 1	
CSCO 诊疗指南推荐等级 / 2	
CSCO 淋巴瘤诊疗指南（2020）更新要点 / 3	
总则 / 11	
1 治疗前评估 / 12	
2 分期 / 13	
3 治疗 / 13	
4 疗效评价 / 14	
5 预后评估 / 15	
6 随访 / 15	
淋巴瘤病理学诊断 / 19	
1 淋巴瘤的分类与诊断原则 / 20	
2 活检与制片 / 21	
3 组织病理学检查 / 23	
4 流式细胞术分析 / 28	
5 遗传学与分子病理检测 / 28	

¹⁸F-FDG PET-CT 在淋巴瘤中的应用 / 35

- 1 治疗前评估 / 36
- 2 治疗中评估（中期 ¹⁸F-FDG PET-CT） / 38
- 3 治疗后评估 / 40

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 / 45

- 1 治疗前评估 / 46
- 2 病理诊断 / 47
- 3 分期 / 49
- 4 治疗 / 49

滤泡性淋巴瘤 / 67

- 1 治疗前评估 / 68
- 2 病理诊断 / 69
- 3 分期 / 73
- 4 治疗 / 74
- 5 预后评估 / 82

套细胞淋巴瘤 / 89

- 1 治疗前评估 / 90

- 2 病理诊断 / 91
- 3 分期 / 92
- 4 治疗 / 93
- 5 预后评估 / 101

边缘区淋巴瘤 / 107

- 1 治疗前评估 / 108
- 2 病理诊断 / 111
- 3 分期 / 114
- 4 治疗 / 116

外周 T 细胞淋巴瘤 / 129

- 1 治疗前评估 / 130
- 2 病理诊断 / 131
- 3 分期 / 132
- 4 治疗 / 133

结外 NK/T 细胞淋巴瘤，鼻型 / 145

- 1 治疗前评估 / 146
- 2 病理诊断 / 148

目录

3 分期和风险分层 / 149

4 治疗 / 152

5 预后评估 / 160

伯基特淋巴瘤 / 169

1 治疗前评估 / 170

2 病理诊断 / 171

3 分期 / 172

4 治疗 / 173

霍奇金淋巴瘤 / 181

1 治疗前评估 / 182

2 病理诊断 / 183

3 分期 / 184

4 治疗 / 184

5 疗效评价 / 191

6 预后评估 / 192

慢性淋巴细胞性白血病 / 197

- 1 治疗前评估 / 198
- 2 病理诊断 / 200
- 3 分期 / 201
- 4 治疗 / 203
- 5 预后评估 / 211

原发中枢神经系统淋巴瘤 / 217

- 1 治疗前评估 / 218
- 2 病理诊断 / 220
- 3 分期 / 221
- 4 治疗 / 222
- 5 预后评估 / 229

免疫检查点抑制剂在淋巴瘤中的应用 / 235

- 1 治疗前评估 / 236
- 2 治疗 / 238
- 3 疗效评价 / 240

目录

■ 4 不良反应的管理 / 242

淋巴瘤临床试验 / 247

1 概述 / 248

2 分类 / 248

3 受试者保护 / 250

4 单个临床试验的考虑 / 251

5 淋巴瘤临床试验的特殊考虑 / 252

附录 / 255

附录 1 2014 版 Lugano 分期标准 / 256

附录 2 2014 版 Lugano 评效标准 / 258

附录 3 IPI 评分 / 263

附录 4 2016 年修订第 4 版 WHO 淋巴组织肿瘤分类 / 264

CSCO 诊疗指南证据类别

证据特征			CSCO 专家共识度
类别	水平	来源	
1A	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照临床研究	一致共识 (支持意见 $\geq 80\%$)
1B	高	严谨的 Meta 分析、大型随机对照临床研究	基本一致共识, 但争议小 (支持意见 60%~80%)
2A	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例 - 对照研究	一致共识 (支持意见 $\geq 80\%$)
2B	稍低	一般质量的 Meta 分析、小型随机对照研究、设计良好的大型回顾性研究、病例 - 对照研究	基本一致共识, 但争议小 (支持意见 60%~80%)
3	低	非对照的单臂临床研究、病例报告、专家观点	无共识, 且争议大 (支持意见 $<60\%$)

CSCO 诊疗指南推荐等级

推荐等级	标准
I 级推荐	1A 类证据和部分 2A 类证据 一般情况下，CSCO 指南将 1A 类证据和部分专家共识度高且在中国可及性好的 2A 类证据作为 I 级推荐。具体来说，CSCO 指南 I 级推荐具有如下特征：可及性好的普适性诊治措施（包括适应证明确），肿瘤治疗价值相对稳定，基本为国家医保所收录；I 级推荐的确定，不因商业医疗保险而改变，主要考虑的因素是患者的明确获益性
II 级推荐	1B 类证据和部分 2A 类证据 一般情况下，CSCO 指南将 1B 类证据和部分专家共识度稍低或在中国可及性不太好的 2A 类证据作为 II 级推荐。具体来说，CSCO 指南 II 级推荐具有如下特征：在国际或国内已有随机对照的多中心研究提供的高级别证据，但是可及性差或者效价比低，已超出平民经济承受能力的药物或治疗措施；对于获益明显但价格昂贵的措施，以肿瘤治疗价值为主要考虑因素，也可以作为 II 级推荐
III 级推荐	2B 类证据和 3 类证据 对于正在探索的诊治手段，虽然缺乏强有力的循证医学证据，但是专家组具有一致共识的，可以作为 III 级推荐供医疗人员参考
不推荐 / 反对	对于已有充分证据证明不能使患者获益的，甚至导致患者伤害的药物或者医疗技术，专家组具有一致共识的，应写明“专家不推荐”或者必要时“反对”。可以是任何类别等级的证据

CSCO 淋巴瘤诊疗指南（2020）更新要点

新增《淋巴瘤病理学诊断》章节

新增《¹⁸F-FDG PET-CT 在淋巴瘤中的应用》章节

新增《原发中枢神经系统淋巴瘤》章节

新增《免疫检查点抑制剂在淋巴瘤中的应用》章节

新增《淋巴瘤临床试验》章节

总则

一、删除“二、病理”和“三、放疗”及相关内容，病理部分单独成章，放疗内容分入各个章节进行阐述。

二、增加我国淋巴瘤流行病学的内容。

三、增加“治疗”部分。

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

2 病理诊断

增加“高级别 B 细胞淋巴瘤伴 *MYC*、*BCL2* 和 / 或 *BCL6* 重排”。

将“利用 PCR 技术检测 *IGH* 重排”改为 II 级专家推荐。

4 治疗

【注释】初治患者，增加“目前尚缺乏来那度胺 +R-CHOP、伊布替尼 +R-CHOP 或 DA-EPOCH-R

优于 R-CHOP 的依据，且需注意毒性反应。来那度胺 +R-CHOP 可能改善 IPI 非低危患者的生存，其作用可能不取决于 ABC 亚型；伊布替尼 +R-CHOP 可能改善 <60 岁及双表达的 non-GCB 亚组的生存；DA-EPOCH-R 可能改善 IPI 3~5 分亚组的生存。对于 70 岁以上或一般状态差的老年患者，可考虑 R-GemOx 等方案”；增加“60~80 岁患者可采用来那度胺维持”。

复发难治患者，增加“西达本胺、泽布替尼等新药联合治疗亦体现出初步疗效”；增加“如有条件，推荐患者进入临床试验，包括嵌合抗原受体 (CAR)-T 细胞治疗”；增加“对于复发 / 难治的原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤，除了按照复发 / 难治 DLBCL 方案进行治疗，可考虑 PD-1 单抗等药物。”

滤泡性淋巴瘤

2 病理诊断

遗传学和基因检测，II 级专家推荐增加“MYC 重排”。

4.1 FL1-3a 级一线治疗基本原则

I / II 期分层改为“I 期 / 局限侵犯的 II 期和非局限的 II 期”。

I 期 / 局限侵犯的 II 期，II 级专家推荐删除“利妥昔单抗或 obinutuzumab* ± 化疗 (2A 类证据)”；III 级专家推荐增加“利妥昔单抗或奥妥珠单抗 * ± 化疗 + ISRT (2B 类证据)”。

非局限的 II 期，I 级专家推荐“利妥昔单抗或 obinutuzumab* ± 化疗”改为“利妥昔单抗或奥妥珠单抗 * ± 化疗 ± ISRT”；II 级专家推荐删除“利妥昔单抗或 obinutuzumab* ± 化疗 + ISRT (2B 类证据)”。

4.2 FL1-3a 级一线免疫化疗方案

一线治疗，“苯达莫司汀+利妥昔单抗（1类证据）”由Ⅱ级专家推荐调整为Ⅰ级专家推荐；Ⅱ级专家推荐增加“CHOP+奥妥珠单抗*（2A类证据）、CVP+奥妥珠单抗*（2A类证据）、苯达莫司汀+奥妥珠单抗*（2A类证据）”；Ⅲ级专家推荐增加“来那度胺+奥妥珠单抗（2B类证据）”。

4.3 复发难治 FL（FL1~3a 级）二线治疗及 FL 转化为 DLBCL 治疗

二线治疗，“临床试验”由Ⅱ级专家推荐调整为Ⅰ级专家推荐；Ⅰ级专家推荐增加“来那度胺+利妥昔单抗”，删除“利妥昔单抗、来那度胺 ± 利妥昔单抗”；Ⅱ级专家推荐删除“Idelalisib”，增加“CHOP+奥妥珠单抗*（2A类证据）、CVP+奥妥珠单抗*（2A类证据）、苯达莫司汀+奥妥珠单抗*（2A类证据）、利妥昔单抗、来那度胺、来那度胺+奥妥珠单抗*、奥托珠单抗*”。

二线巩固和维持治疗，Ⅱ级专家推荐删除“异基因造血干细胞移植”。

套细胞淋巴瘤

4 治疗

（1）初治 MCL 的治疗

【注释】利妥昔单抗维持治疗修改了用药间隔的阐述“利妥昔单抗 375mg/m²，每 8~12 周重复”。

（2）复发难治 MCL 的治疗

挽救治疗的Ⅰ级专家推荐增加“泽布替尼”。

【注释】增加“泽布替尼方案：泽布替尼 160mg 口服，每日 2 次，直至病情进展或不能耐受”。

（3）初始治疗及复发难治的诱导治疗中都增加了临床试验。

【注释】增加“伴有 *TP53* 基因突变的初治患者，由于即使接受移植后预后仍较差，因此无论能否移植，首选考虑推荐参加临床试验”。

边缘区淋巴瘤

2 病理诊断

IHC, I 级专家推荐增加“CD79a、BCL6”等项目; 基因, II 级专家推荐增加“克隆性 *IG* 基因重排”等项目。

4 治疗

III/IV 期, 有症状, I 级专家推荐增加“利妥昔单抗 + 来那度胺 (2A 类证据)”; “利妥昔单抗 + 氟达拉滨”改为 II 级专家推荐; II 级专家推荐增加“利妥昔单抗 + 化疗 → 利妥昔单抗维持 (2A 类证据)”; III 级专家推荐增加“利妥昔单抗 (3 类证据)”。

外周 T 细胞淋巴瘤

2 病理诊断

EBER-ISH 由 II 级专家推荐调整为 I 级专家推荐。

4 治疗

(1) 初始患者的治疗

I 级专家推荐, DA-EPOCH 方案证据级别由 2B 调整为 2A。除外 ALK 阳性 ALCL 的 I 级专家推荐增加“临床试验”, ASCT 巩固 (2A 类证据) 由 II 级专家推荐调整为 I 级专家推荐。

(2) 复发难治患者的治疗

I级专家推荐增加“临床试验、苯达莫司汀（2A类证据）”。II级专家推荐的“姑息放疗，最佳支持治疗”证据级别由2B调整为2A。

【注释】增加“复发难治患者应尽量再取活检病理证实（尤其是AITL患者，可能复发时伴发DLBCL）。复发难治患者首选参加临床试验。”

结外NK/T细胞淋巴瘤，鼻型

1 治疗前评估

常规检查II级专家推荐增加“间接鼻咽镜和/或喉镜”，影像学检查I级专家推荐调整语言顺序并做详细说明，骨髓检查I级专家推荐：“穿刺+活检”更改为“活检和/或穿刺”。注释部分进行精确说明。

2 病理诊断

IHC，I级专家推荐对“细胞毒分子”进行详细说明。

3 分期

题目改为：分期和风险分层。

对Ann Arbor分期进行说明，增加“预后分层表”并对新增内容进行描述。

4 治疗

增加治疗原则说明“NKTCL早期和晚期治疗原则完全不同，…建议进行风险分层治疗。”

初治I~II期UAT-NKTCL治疗策略改为“初治I~II期NKTCL治疗策略”进行分层治疗说明。去掉“初治I~II期NUAT-NKTCL治疗策略”，合并到初治I~II期UAT-NKTCL治疗策略，不再



单独列出。

【注释】增加“初治 I~II 期 NUAT-NKTCL 治疗策略”，并进行内容修订。

初治 III~IV 期及难治复发 NKTCL 治疗策略调整方案顺序。II 级专家推荐增加“信迪利单抗（Sintilimab）（2A 类证据）、帕博利珠单抗（Pembrolizumab）（2A 类证据）”；增加“临床试验”；增加“化疗后局部复发难治的患者可推荐以放疗为主的综合治疗”的说明。

III 级专家推荐删除“Pembrolizumab（3 类证据）”，增加“西达本胺（2B 类证据）”。

【注释】增加信迪利单抗、帕博利珠单抗、西达本胺的使用方法。

5 预后评估部分内容合并到分期，对部分内容重新修订。

伯基特淋巴瘤

1 治疗前评估

【注释】增加“BL 属于高代谢淋巴瘤，PET-CT 在疾病诊断分期和疗效评价方面有可能具有优势，但目前尚无高级别循证医学证据，故本指南在 BL 中将 PET-CT 作为 II 级专家推荐”。

霍奇金淋巴瘤

4.2 复发/难治性经典型霍奇金淋巴瘤

II 级专家推荐增加“替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗”；III 级专家推荐增加“卡瑞利珠单抗+地西他滨（3 类证据）”。

【注释】增加“卡瑞利珠单抗联合地西他滨治疗复发难治性经典型霍奇金淋巴瘤的 CR 为 71%，即使对于 PD-1 抗体单药治疗进展的患者，卡瑞利珠单抗联合地西他滨后也获得了较好的缓解”。

慢性淋巴细胞性白血病

2 病理诊断

IHC, “CD3, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10, cyclinD1” 由 II 类推荐提升至 I 类推荐。

4 治疗

4.1 初治患者

有治疗指征, unfit 患者 II 级专家推荐增加“泽布替尼 (2B 类证据)”。III 级专家推荐增加“维奈托克 + 利妥昔单抗 (2A 类证据)”。伴有 17p-, II 级专家推荐增加“泽布替尼 (2B 类证据)、维奈托克 + 利妥昔单抗 (2A 类证据)”。

【注释】增加“维奈托克 + 奥托珠单抗、泽布替尼的使用方法”。

4.2 复发难治患者

含氟达拉滨方案诱导持续缓解 <3 年, 或难治患者和 / 或伴 del (17p) / TP53 基因突变, II 级专家推荐增加“泽布替尼 (2B 类证据)”, III 级专家推荐增加“维奈托克 + 利妥昔单抗 (2A 类证据)”。

【注释】增加“维奈托克 + 利妥昔单抗、泽布替尼的使用方法”。

总则

淋巴瘤是我国常见的恶性肿瘤，每年发病人数约为 7.54 万，发病率为 4.75/10 万，死亡人数为 4.05 万，死亡率为 2.64/10 万，而且地域之间、城乡之间的差异明显^[1-2]。鉴于淋巴瘤的病理类型繁杂、治疗方法多样、预后转归迥异，因此在诊断和治疗过程中需要重视多学科团队（multidisciplinary team, MDT）的作用。

1 治疗前评估

（1）病史采集（包括发热、盗汗、体重减轻等 B 症状）、体格检查（尤其注意浅表淋巴结、韦氏环、肝、脾等部位）、体能状态评分；

（2）实验室检查：血尿便常规、生化全项、红细胞沉降率、 β 2-微球蛋白、乳酸脱氢酶（LDH）、感染筛查（乙肝病毒+丙肝病毒+人类免疫缺陷病毒+梅毒，异常者需完善病毒载量或行确证试验）。对于存在中枢神经系统受侵危险因素的患者应进行腰穿，检查脑脊液常规、生化和细胞学；

（3）影像学检查：全身 CT、正电子发射计算机断层显像（PET-CT）、核磁共振（MRI）、内镜、心电图检查、超声心动图、肺功能；

注：①内镜适用于胃肠道可疑受侵或者病理类型为 NK/T 细胞淋巴瘤等情况；②中枢神经系统可疑受侵者进行受累部位的 MRI 检查；③心血管基础病、高龄或拟应用蕙环类药物者选择性行超声心动图；④拟使用博来霉素或者有肺基础病者推荐肺功能检查；

(4) 骨髓检查：骨髓涂片、流式细胞学和骨髓活检。注意：霍奇金淋巴瘤进行骨髓检查时不需要检查骨髓流式细胞学；

(5) 育龄期妇女需要进行妊娠试验，育龄期男性需要注意在治疗前与患者讨论生育问题和精子贮备的问题。

2 分期

大多数类型淋巴瘤的分期参照 2014 年 Lugano 分期标准^[3]，见附录 1。此外，慢性淋巴细胞白血病（CLL）采用 Rai 分期^[4]或 Binet 分期^[5]，皮肤蕈样霉菌病 / 塞扎里（Sezary）综合征采用 EORTC 的 TNMB 分期^[6]，其他原发皮肤淋巴瘤分期采用 EORTC 的 TNM 分期标准^[7]。

3 治疗

侵袭性淋巴瘤的治疗，通常选择以化疗为基础的综合治疗模式；惰性淋巴瘤的治疗，则需要根据治疗指征来决定开始治疗的时机。因此，结合患者的年龄、体力状况、淋巴瘤病理类型、分期及预后因素，在规范化治疗的原则下制订个体化的诊疗方案尤为重要。

我国药物研发和制备水平逐渐与国际接轨，国产的创新药及生物类似药与原研药在疗效和毒性方面均具有可比性，是制订临床治疗策略时的重要选择。例如，B 细胞淋巴瘤的治疗方案通常选择利妥昔单抗联合化疗，中国国家药品监督管理局批准的利妥昔单抗生物类似药是原研药的合适替代药物。

4 疗效评价

采用 2014 年 Lugano 会议修订标准^[3]，分为影像学缓解（CT/MRI 评效）和代谢缓解（PET-CT 评效），见附录 2。采用免疫检查点抑制剂等免疫治疗时，需要采用免疫调节治疗相关疗效标准进行评价^[8]。

治疗期间：每 2~4 周期进行影像学检查和疗效评价。

治疗后评效：如采用 CT 或 MRI，建议全部治疗结束后 4 周评价和确认最终疗效；如采用 PET-CT 检查，建议末次化疗后 6~8 周，或放疗后 8~12 周。

5 预后评估

与实体瘤不同，大多数情况下，临床分期不是决定淋巴瘤患者预后的最关键因素，病理类型的预后价值更重要。此外，同一病理类型还可依据多项基线数据进一步判断预后，如国际预后指数评分（IPI）为侵袭性淋巴瘤最常用预后评估体系，见附录 3。部分病理类型尚有特有的评分体系，如滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤等，详见相应章节。

6 随访

随访参照 2014 年 Lugano 会议的推荐标准^[3]。随访内容包括病史、体格检查、常规实验室检查、影像学检查。随访超过 1 年的患者，尽量减少 CT 或 MRI 检查，而以胸片和 B 超代替。通常不推荐 PET-CT 作为随访检查手段。

随访频率：①可治愈的类型（如弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤）：治疗结束后的前 2 年，每 3 个月复查 1 次，以后每 6 个月复查 1 次至 5 年。此后每年复查 1 次维持终生。②不可治愈的类型（如滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤）：建议每 3~6 个月复查 1 次，维持终生。

参考文献

- [1] LIU W, LIU J, SONG Y, et al. Burden of lymphoma in China, 2006-2016: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2016. *J Hematol Oncol*, 2019, 12 (1) : 115.
- [2] LIU W, LIU J, SONG Y, et al. Mortality of lymphoma and myeloma in China, 2004-2017: an observational study. *J Hematol Oncol*, 2019, 12 (1) : 22.
- [3] CHESON B D, FISHER R I, BARRINGTON S F, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (27) : 3059-3068.
- [4] RAI K R, SAWITSKY A, CRONKITE E P, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 1975, 46 (2) : 219-234.
- [5] BINET J L, AUQUIER A, DIGHIERO G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*, 1981, 48 (1) : 198-206.
- [6] OLSEN E, VONDERHEID E, PIMPINELLI N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and

Treatment of Cancer (EORTC) . Blood, 2007, 110 (6) : 1713-1722.

- [7] KIM Y H, WILLEMZE R, PIMPINELLI N, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) . Blood, 2007, 110 (2) : 479-484.
- [8] CHESON B D, ANSELL S, SCHWARTZ L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. Blood, 2016, 128 (21) : 2489-2496.

淋巴瘤病理学诊断

1 淋巴瘤的分类与诊断原则

目前，淋巴瘤的类型区分和诊断标准主要是依据世界卫生组织（WHO）制定的造血和淋巴组织肿瘤分类^[1]（附录4）。WHO分类认为不同类型或亚型的淋巴瘤在其形态、免疫表型、遗传学以及临床表现等方面各自具备独特的特征。对这些疾病的识别，也相应建立于对上述参数全面评估、综合判断的基础之上。淋巴瘤病理诊断整合了组织形态、免疫组织化学染色、流式细胞分析、细胞遗传学以及分子生物学等多种辅助检测技术。迄今为止，组织病理学检查仍然是绝大部分淋巴瘤病例的确诊方法，而免疫组织化学染色则是判断肿瘤免疫表型以及检测部分遗传学异常的重要手段。所以，几乎所有淋巴瘤病例均需接受包括免疫组化在内的组织病理学检查之后方能确诊，部分病例的诊断和鉴别，还需辅以其他必要的检测技术。

独特的临床特点也是某些类型淋巴瘤确诊的重要依据，申请病理检查的临床医师有义务通过填写病理检查申请单提供必要的信息（包括患者的年龄、性别、活检部位等一般信息以及临床表现、影像学、内镜和其他实验室检查的主要阳性发现、既往诊断、治疗史等）。病理医师也可通过查阅电子病历、直接与临床医师沟通或参加多学科讨论等多种形式获得相关信息。

2 活检与制片

2.1 标本获得

淋巴瘤首次病理诊断必须依据切除或切取活检（包括钳取、空芯针穿刺等）所获得的组织标本做出。足量、合格的诊断性组织是对淋巴瘤进行形态观察以及开展免疫表型和遗传学研究的物质基础。对于不适合做组织学评估（例如：严重的器械性损伤或大量坏死而导致诊断性组织过少）的标本，应建议重复活检。淋巴结或某些结外病灶的完整切除标本，有助于病理医师对整个病变进行全面评估，且有足量的组织用于辅助检查，是诊断淋巴瘤最为理想的标本。如有多个解剖区域的淋巴结病灶，一般宜选择颈部病灶。手术时应注意选择最有代表性的淋巴结予以完整切除。手术动作宜轻柔，尽可能避免组织因牵拉、钳夹等造成机械性损伤。对于难以完整切除的病灶，可通过开放手术、内镜下活检或空芯针穿刺等方法获得小块组织样本供病理学检查，多数也能满足诊断需要。空芯针穿刺也是胸、腹腔等深部病灶活检最常用的方法。一般而言，细针吸取细胞学检查不能作为淋巴瘤的首诊依据，但可用于淋巴瘤疑似病例的初筛以及部分确诊病例可疑或复发灶的确认，在某些特定情形下（例如：非实体性淋巴肿瘤、体液标本或获得病变组织较为困难时），细胞学检查亦可用于疾病诊断，但通常需辅以细胞块制作、免疫组化、流式细胞或细胞遗传学分析等辅助检查。

2.2 组织处理

原则上，所有淋巴结或体积较大的淋巴瘤组织标本均应在新鲜、湿润状态下尽快（离体 30 分钟以内）送到病理科进行处理，不能及时送检的标本可用生理盐水湿纱布包裹后放置 4℃ 冰箱短暂保存。病理科在接收标本后应予尽快处理。较大的淋巴结标本应垂直其长轴做平行切分（每片组织厚度 0.3~0.5cm），小于 1cm 的淋巴结可沿淋巴结长轴最大面对剖。可先行快速病理检查（冷冻切片或印片）以初步判断是否淋巴造血组织肿瘤，对于疑似淋巴瘤的病例，应选择 1~2 片最大的组织标本浸于 4% 中性甲醛溶液固定，固定时间通常为 12~24 小时。及时和适当时间的固定是制作高质量淋巴瘤组织切片的重要前提，不但有利于形态观察，还能较好地保存各种蛋白抗原和核酸物质，从而有利于后期免疫组化和分子生物学检测工作的开展。剩余的组织可分别用于生物样本库存档、流式细胞分析、细胞遗传学检查、病原微生物检测等。对于非淋巴瘤或疑似感染性病变的标本，应尽快将所有组织固定。对于体积较小的切取、钳取或穿刺活检标本，则应先行固定，然后再送病理科检查。对于骨髓活检标本，还应在固定后进行脱钙处理。标本组织在固定后还需进行脱水、透明、浸蜡、包埋等程序化加工才能制作切片，上述组织处理步骤目前多在自动组织处理仪中完成。

2.3 切片制作

高质量的常规苏木精-伊红（HE）染色切片是淋巴瘤病理诊断的重要依据。实践中，许多“疑难”

病例之所以诊断困难，实际是因为制片质量不佳所导致。HE 染色切片质量优劣与否，取决于组织处理、切片、染色、封固等诸多技术环节的质量控制。其中，及时而充分的固定、浸蜡前彻底脱水以及封片前透明这些步骤尤为关键。需强调的是，二甲苯透明的步骤切不可用风干操作（包括电吹风）代替，因为后者会导致细胞收缩而影响形态观察。切片厚度以 2~4 μm 为宜。一般而言，小细胞性病变切片宜薄，大细胞性病变切片不妨略厚些；观察细胞形态切片宜薄，而观察组织结构切片不妨略厚些。概括而言，一张高质量的切片应该达到组织固定良好、组织平整、无刀痕或气泡、染色鲜艳、组织及细胞结构清晰、封固良好等技术要求。

术中冷冻切片检查对于初步区分淋巴瘤与非淋巴造血组织肿瘤有一定价值，但通常不足以确诊淋巴瘤。通过冷冻切片检查还能及早发现标本组织有严重变性、坏死、钙化等可能会影响诊断的因素，从而确保活检标本适用并足以作出明确诊断。淋巴瘤印片检查是组织切片检查的有益补充，以其方法简便、操作快捷而常被用于淋巴瘤的快速筛查。

3 组织病理学检查

3.1 组织学形态分析

基于常规 HE 染色切片的组织形态分析尤为重要。一方面，特征性的形态改变本身就对某些类

型淋巴瘤的诊断有着决定性的提示作用；另一方面，相当多的辅助检查（例如：免疫表型分析、分子遗传学检测等）都必须在形态分析的基础上合理选择和使用。不但如此，这些辅助检查的结果，也只有结合形态正确解读才具有诊断价值。概括而言，淋巴瘤组织形态分析的基本原则和其他实体肿瘤相似，不外乎从肿瘤细胞的生长方式、肿瘤细胞的形态以及间质反应这几个方面对肿瘤的特点予以观察、比较和总结。恶性肿瘤的一些共同特性，例如瘤细胞的异型性和破坏性生长等，在各种淋巴瘤中也有相应的表现，且通常是淋巴瘤和反应性病变鉴别的重要依据^[2, 3]。需要指出的是，淋巴瘤的形态分析通常离不开免疫组化染色的帮助。

3.2 免疫组化检查

3.2.1 免疫组化的作用

免疫组化检查对于淋巴瘤诊断与鉴别诊断的作用主要体现在以下几个方面：①判断肿瘤的细胞系（例如：B 细胞或 T、NK 细胞淋巴瘤）；②判断肿瘤性免疫细胞的分化阶段和成熟程度（例如：淋巴瘤母细胞淋巴瘤与外周 B/T 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤与边缘区淋巴瘤等）；③检测某些遗传学改变（例如：*CCND1*、*ALK* 等基因易位所导致的蛋白异常表达）；④鉴别良、恶性疾病（例如：通过检测免疫球蛋白轻链有否限制性表达来判断 B 细胞 / 浆细胞是否克隆性增生）；⑤检测病原微生物（例如：EBV、HHV8、幽门螺杆菌等）；⑥为临床免疫或靶向治疗提供依据（例如：CD20、CD30、

CD19、CD38、PD-L1、ALK 等靶点的检测)；⑦提示疾病预后(例如：通过检测 CD10、BCL6、MUM1 等指标来区分弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的 COO 分型；通过检测 MYC 与 BCL2 蛋白表达水平来甄别“双表达”淋巴瘤)^[3]。

3.2.2 常用标志物

可应用于淋巴瘤石蜡包埋组织免疫染色的常用标志物包括以下几个大类：①白细胞共同抗原(CD45/LCA)；②B 细胞相关标记物，例如 CD20、CD79a、CD19、PAX5、Oct-2、BOB.1、 κ 、 λ 、IgG、IgG4、IgM、IgA、IgD、CD38、CD138、CD23 等；③T 细胞/NK 细胞相关标记物，例如 CD3、CD2、CD5、CD7、CD4、CD8、CD43、CD45RO、CD56、CD57、细胞毒性分子(包括 TIA-1、颗粒酶 B、穿孔素)、T 细胞受体蛋白(例如 β F1、TCRG)等；④淋巴细胞活化/分化相关标记物，例如 CD30、TdT、CD99、CD10、BCL6、MUM1 等；⑤肿瘤基因和增殖相关标记物，例如 ALK、BCL2、BCL10、cyclin D1、MYC、TP53、Ki-67 等；⑥组织细胞、树突细胞及髓系相关标记物，例如 CD68(KP1、PGM1)、CD163、溶菌酶、髓过氧化物酶(MPO)、CD15、CD123、CD117、CD21、CD35、S-100、CD1a、CD207/langerin 等；⑦微生物标志物，例如 EB 病毒(EBV)-LMP1、HHV8 等；⑧其他，例如 EMA、细胞角蛋白、LEF1、MNDA、PD1、PD-L1、CXCL13 等^[3]。

3.2.3 免疫组化诊断注意事项

①免疫组化检查首先应确保染色质量，一定要从组织处理、制片、抗原修复、抗体选择、染色程序等诸多环节加强监控，并通过设置合理的阳性对照作平行染色，以确保染色质量稳定保持在较高水平。②要熟悉各类淋巴瘤组织学形态和免疫表型，在形态分析基础上，有所针对地选择必要的抗体组合来证实诊断或帮助鉴别，不应使用抗体“大套餐”做过度检测。③应学会正确判读免疫组化染色结果。这就要求病理医师做到：(a) 熟悉各种抗体的预期染色结果，并通过适当内、外对照来判断染色成功与否；(b) 在形态分析基础上正确判断何种细胞成分表达何种抗原；(c) 熟悉各种抗体的反应谱系和适用范围，避免片面或错误解读阳性结果。

3.2.4 常用标志物组合的选择

①对于需做免疫组化检查的淋巴组织增生性病变而言，几乎所有病例需要检测 CD20、CD3 和 Ki-67。这一组合能够突显淋巴组织的免疫结构，有助于良、恶性病变的鉴别，并能提示淋巴瘤的细胞系起源。②对于呈滤泡 / 结节状生长模式的病变，可选择 CD10、BCL6、CD21、Ki-67 等指标来显示结节和淋巴滤泡的关系。③对于疑似小 B 细胞肿瘤性病变（包括低级别滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病 / 小淋巴细胞性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤等），可选用 CD10、BCL6、CD5、CD23、cyclin D1、SOX11、LEF1 和 MNDA 这一组指标予以鉴别诊断。④对于富含浆细胞的病变，可检测免疫球蛋白轻链（ κ/λ ）有无限制性表达以区分良、恶性。⑤对于疑似高侵袭性成

熟 B 细胞肿瘤的病变（包括绝大部分弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤以及具有前两者中间特征的 B 细胞淋巴瘤（BCLU）或高级别 B 细胞淋巴瘤（HGBL）、高级别滤泡性淋巴瘤等），选用 CD10、BCL6、BCL2、MUM1、MYC 这一组指标（并结合细胞遗传学检查）有助确诊并区分亚型；EBV-LMP1、CD5 和 TP53 的检测对于弥漫性大 B 细胞淋巴瘤有预后意义。⑥对于疑似 T 细胞或 NK 细胞肿瘤的病变，可选择性检测 CD2、CD5、CD7、CD4、CD8、CD10、CD30、CD56、ALK、CXCL13、PD1、T 细胞受体蛋白、细胞毒性分子等标志物并行 EBER 原位杂交来帮助判断肿瘤类型。⑦对于经典型霍奇金淋巴瘤或类似病变（例如：具有经典型霍奇金淋巴瘤和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中间特征的灰区淋巴瘤、结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤、富于 T 细胞 / 组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤等），可选用 CD20、PAX5、Oct-2、BOB.1、CD30、CD15、EBV-LMP1（或 EBER）、EMA、PD1 等指标组合，此外，还应注意部分外周 T 细胞淋巴瘤也可伴有霍奇金样异型大 B 细胞浸润，增生的 T 细胞有无异型性、是否克隆性增生是鉴别诊断的关键。⑧富于细胞的经典型霍奇金淋巴瘤与 ALK 阴性的间变性大细胞淋巴瘤有时不易区分，检测 B、T 细胞系标志物，细胞毒分子并结合 *IG*、*TCR* 基因重排检测会有帮助。⑨对于混合 B、T 细胞增生性病变，应结合形态分析正确区分肿瘤细胞和反应性成分。少数情况下，也不排除组合表型的淋巴瘤可能，但诊断后者应有充分的病理学和分子遗传学证据。⑩对于形态高度疑似淋巴造血组织肿瘤、但 CD20 和 CD3 均不表达的病变，通常需要检测部分“二线”细胞系标志物（例如：CD79a、PAX5、CD19、Oct-2、BOB.1、浆细胞相关抗原、CD3 以外的全 T 细胞抗原以及 CD43、CD68、MPO 等髓细胞标志物等）来帮助判别细胞系^[3]。

4 流式细胞术分析

基于流式细胞技术的免疫表型分析也是淋巴瘤诊断和分型的重要手段，有技术条件的病理实验室应积极开展。相比免疫组化，流式细胞术具有敏感度高、特异性强、检测周期短等特点，特别是对于判断 B、T 细胞的克隆性增生，抗原表达水平以及小 B 细胞类肿瘤鉴别诊断等方面具有独特的优势，其弱点在于不能结合组织学形态分析（免疫组化可以在原位标记抗原）、不适合检测部分定位于细胞核或细胞浆内的抗原（例如：BCL6、MUM1、cyclin D1、Ki-67、BCL2 等）、对于霍奇金淋巴瘤等肿瘤细胞较少的病变以及 T 细胞或 NK 细胞肿瘤的甄别能力不如免疫组化强。此外，流式细胞分析需要细胞悬液或由新鲜组织制备的单细胞悬液标本，不常规留用新鲜组织标本的单位无法开展这项技术，细胞悬液标本也不像组织块那样可以长期保存，故而流式细胞不能用于回顾性研究。

5 遗传学与分子病理检测

淋巴瘤中抗原受体基因（*IG*、*TCR*）的克隆性基因重排、非随机、类型相关性染色体及基因异常、特定病原微生物感染等不仅对于研究肿瘤的发生、发展机制具有重要意义，也是精确诊断疾病、指导规范治疗以及预测预后必不可少的工具。常用的淋巴瘤遗传与分子病理检测方法包括聚合酶链

反应 (PCR, 包括 RT-PCR、RQ-PCR 等) 和 Sanger 测序技术、荧光原位杂交 (FISH)、原位杂交 (ISH)、核型分析 (包括 G 显带、M-FISH、SKY 等) 以及基因表达谱 (GEP)、二代测序 (NGS) 等高通量检测技术。

5.1 克隆性 *IG* 和 *TCR* 基因重排检测

5.1.1 方法

多数实验室采用 PCR 法并应用 BIOMED-2 引物组检测, 以毛细管电泳基因扫描分析结果 (或 PAGE 电泳异源双链分析)。

5.1.2 适用范围

绝大部分淋巴组织增生性病变更根据形态特征并结合免疫组化检查和临床特点便能确诊, 无须开展这项检测。仅在少数情形下, 克隆性 *IG* 和 *TCR* 基因重排检测对于淋巴瘤的诊断与鉴别、肿瘤细胞系确定以及克隆相关性分析具有一定价值: ①良、恶性较难鉴别的病变, 例如, 淋巴瘤局限或隐匿性累犯、形态异常不显著或缺乏特征性免疫表型的淋巴瘤 (例如: 在某些炎症性疾病基础上发生瘤变的早期 MALT 型边缘区淋巴瘤、EBV 相关淋巴瘤等)、小细胞性皮肤淋巴瘤早期病变等; ②疑似淋巴瘤, 但标本组织较小、较少, 例如, 不理想的穿刺活检或内镜活检标本、体液标本等; ③某些

特定病种的诊断与鉴别，例如，儿童型滤泡性淋巴瘤、淋巴瘤样丘疹病、水疱 - 痘疮样淋巴瘤等；④细胞构成较复杂或免疫标记难以区分细胞系的肿瘤，例如，肿瘤细胞异常表达 CD20 的外周 T 细胞淋巴瘤、伴有 B 细胞成分旺盛增生的外周 T 细胞淋巴瘤或 B、T 细胞组合性淋巴瘤等；⑤肿瘤克隆相关性分析，例如，判断弥漫性大 B 细胞淋巴瘤是否由之前滤泡性淋巴瘤转化而来；⑥微小残留病灶评估。

5.1.3 判读结果注意事项

IG 和 *TCR* 基因克隆性重排检测结果，一定要在组织病理学检查的背景下解读才有意义，如与形态或免疫组化证据不符，一般更倾向于组织学检查结论。判读基因重排结果，应注意以下事项：①克隆性不一定等于淋巴瘤，部分良性病变也可有淋巴细胞克隆性增生。②部分 B 或 T 细胞淋巴瘤（特别是淋巴母细胞性肿瘤、血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤等）*IG* 和 *TCR* 基因重排检测结果存在谱系交叉，不足以判断肿瘤细胞系起源。此外，*TCRB* 和 *TCRG* 基因重排也并不代表就是 $\alpha\beta$ 和 $\gamma\delta$ T 细胞来源的肿瘤。③假克隆和寡克隆，由于 PCR 技术的高敏性，标本组织中较少的细胞成分有时会产生假克隆或寡克隆，需与真性克隆性病变鉴别。④某些技术因素也会导致假阳性或假阴性结果。

5.2 FISH 法检测非随机性染色体和基因异常

部分 B 细胞非霍奇金淋巴瘤亚型和少数 T 细胞淋巴瘤具有特征性的、非随机性染色体异常（例

如：染色体易位、缺失等），并导致相关基因异常，检测这些遗传学异常有助于病理诊断或评估预后。目前，FISH 是临床检测这些染色体 / 基因异常最常用的方法，也有多种针对染色体易位断裂区和基因缺失（或扩增）的商品化探针供应，针对易位的探针又包括融合探针和分离探针两种，分别是针对不同基因或同一基因断裂位点两侧序列而设计，前者例如 $t(14; 18)(IgH/BCL2)$ 、 $t(11; 14)(IgH/CCND1)$ 等，后者例如 $t(18q21)(BCL2)$ 、 $t(3q27)(BCL6)$ 、 $t(8q24)(MYC)$ 、 $t(14q32)(IgH)$ 、 $t(18q21.31)/MALT1$ 等。需要指出的是，部分染色体易位 / 基因重排可以通过更为简易、经济的免疫组化方法予以间接提示，例如，套细胞淋巴瘤相关的 $t(11; 14)$ 和间变性大细胞淋巴瘤相关的 $t(2p23)$ 就分别可以通过 cyclin D1 和 ALK 的免疫组化染色来加以显示，在这些情形下，FISH 检测就并非必需。但对于那些蛋白表达并不一定对应于基因异常的情形（例如：弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中 $BCL2$ 和 / 或 $BCL6$ 与 MYC 基因重排检测、有 $BCL2$ 基因易位但免疫组化结果阴性的滤泡性淋巴瘤等）而言，FISH 检测就是必要的方法。此外，部分遗传学异常对应于肿瘤的生物异质性，例如，伴有 $t(2p23)(ALK)$ 、 $t(6p25)(DUSP22-IRF4)$ 和 $t(3q28)(TP63)$ 的间变性大细胞淋巴瘤以及伴有 $del(17p)$ 、 $del(11q)$ 、 $del(13q)$ 、 $+12$ 等异常的慢性淋巴细胞性白血病 / 小淋巴细胞性淋巴瘤就有着不同的生物学行为，通过 FISH 检测这些遗传学异常，能提示疾病预后，并指导治疗。

5.3 EBER 原位杂交检测

EBV 感染与多种良、恶性淋巴组织增生性疾病（后者包括多种 B 细胞和 T 细胞 /NK 细胞淋巴瘤

以及部分经典型霍奇金淋巴瘤等)相关。EBER-1/2 是 EBV 编码的两个小分子量早期核糖核酸,常高水平地表达于病毒感染的细胞核中。利用 EBER 探针作原位杂交可以敏感地在原位显示病毒感染,如结合细胞系标志物免疫染色作双重标记,则还能显示病毒阳性细胞的表型。通过免疫组化检测 EBV 编码的部分蛋白抗原(例如:LMP1、LMP2A、EBNA 等)虽也能显示病毒存在,但这些抗原的表达情况在病毒不同感染模式中有所不同(例如:EBV 阳性的经典型霍奇金淋巴瘤通常表达 LMP1,而 EBV 阳性的伯基特淋巴瘤则通常 LMP1 阴性),而 EBER 却是恒定表达的,且免疫组化检测灵敏度也往往不如原位杂交,因此,EBER 原位杂交技术通常被视作组织内原位检测 EBV 的“金标准”。

5.4 二代测序、基因表达谱等高通量技术检测

随着分子生物学研究的深入,一些重现性基因突变(或其他异常)被发现在特定类型的淋巴瘤中高频发生,提示这些异常可能参与了肿瘤的发生、发展机制。其中,有不少特定的基因突变已被应用于淋巴瘤的诊断、分型、预测预后,乃至辅助临床作治疗决策。近年来,Sanger 测序、二代测序等技术被越来越多地使用到淋巴瘤的分子病理诊断当中,特别是高通量的二代测序技术具有单次实验能够检测多个基因变化以及多种遗传学异常(基因突变、易位、缺失等)的优势,大有替代其他测序技术的趋势。就淋巴瘤相关基因二代测序在临床应用而言,建议优先选择一组与诊断、预后判断和治疗选择密切相关的基因进行检测。基因表达谱是指一次同时定量检测特定组织中成千上万个基因的表达,再根据基因表达种类和丰度信息,构建出基因表达的数据表或谱型(或称指纹)。在

淋巴瘤领域，弥漫性大 B 细胞淋巴瘤是第一种通过基因表达谱信息进行分子分型的肿瘤^[4]。此外，Nanostring 公司推出的 nCounter 技术也能高度灵敏地定量检测多种样品类型（纯化总 RNA、细胞和组织裂解液、石蜡包埋组织提取的 RNA 等）中的基因表达，该技术应用分子条形码和单分子成像来检测并计数单个反应中的几百个转录本，而不需要逆转录或扩增反应，直接数字化读出每一种 mRNA 的相对丰度。利用 Nanostring 平台的 20 基因检测（Lymph2Cx）研究已表明该项技术可以对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤石蜡包埋标本进行准确的分子分型^[5]。

参考文献

- [1] SWERDLOW S H, CAMPO E, HARRIS N L, et al, editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (revised 4th edition) . Lyon, France: IARC Press 2017.
- [2] 李小秋 . 恶性淋巴瘤的组织形态分析 . 中华病理学杂志 , 2011, 40 (4) : 217-219.
- [3] 沈志祥 , 朱雄增 . 恶性淋巴瘤 . 2 版 . 北京 : 人民卫生出版社 , 2011.
- [4] ALIZADEH A A, EISEN M B, DAVIS R E, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature, 2000, 403: 503-511.
- [5] SCOTT D W, WRIGHT G W, WILLIAMS P M, et al. Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissues. Blood, 2014, 123: 1214-1217.

^{18}F -FDG PET-CT 在淋巴瘤中的应用

1 治疗前评估

	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
分期及再分期	霍奇金淋巴瘤 (HL) 非霍奇金淋巴瘤 (NHL): 弥漫性大 B 淋巴瘤 (DLBCL)、伯基特淋巴瘤 (Burkitt lymphoma, BL)、外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL)、滤泡性淋巴瘤 (FL) 3 级、淋巴母细胞淋巴瘤、艾滋病相关 B 细胞淋巴瘤	边缘区淋巴瘤 (MZL)、套细胞淋巴瘤 (MCL)、滤泡性淋巴瘤 (FL) 1~2 级、非胃黏膜相关淋巴瘤 (MALToma)、淋巴瘤样丘疹病	非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 中慢性淋巴细胞性白血病 / 小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL)、胃 MALToma、原发性皮肤 B 细胞淋巴瘤
原发中枢系统淋巴瘤		2B 类证据: DLBCL 脑实质受累	DLBCL 脑膜受累
骨髓受累	HL	2A 类证据: DLBCL 2B 类证据: PTCL	其他亚型非霍奇金淋巴瘤 (NHL)
转化		2A 类证据: FL 1~2 级; 胃 MALToma	
自体造血干细胞移植前		2A 类证据: HL 2B 类证据: NHL	

【注释】

(1) 以 ¹⁸F- 氟代脱氧葡萄糖 (18F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG) 为示踪剂的正电子发射断层 / 计算机断层扫描技术 (positron emission tomography/computed tomography, PET-CT) 是将功能显像 (PET) 与解剖形态显像 (CT) 相结合的一种综合性分子影像手段, 能够同时提供恶性肿瘤的代谢活性及解剖位置双重信息, 具有较高的灵敏度和特异度, 已作为淋巴瘤分期、疗效判定及预后评价的主要手段。

(2) ¹⁸F-FDG PET-CT 扫描流程: PET-CT 扫描前患者禁食 6~8h 以上, 测患者血糖 ($\leq 11.1\text{mmol/L}$)。静息坐卧 15min 后注射 ¹⁸F-FDG (3.7~7.4mBq/kg), 封闭视听神经静卧 $60 \pm 5\text{min}$, 排空膀胱并饮水后, 行常规 PET-CT 扫描。扫描范围为颅顶至股骨上段 (必要时加做四肢扫描)。应用 CT 数据进行衰减校正, 获全身 PET 图像、CT 图像及 PET-CT 融合图像, 所有图像通过工作站显示。

(3) 分期: 参照 2014 年 Lugano 分期标准, 见附录 1^[1]。

(4) 原发中枢系统淋巴瘤治疗前评估 I 级专家推荐为增强 MRI。

(5) 自体造血干细胞移植前 PET 评估: 移植前 PET 阴性患者预后较佳, 因此有利于筛选出预后较好患者, 对移植患者进行风险分层^[2]

(6) 预后预测: 研究结果显示, 治疗前高摄取淋巴瘤 (如 HL、DLBCL、PTCL 等) 病灶的肿瘤代谢体积 (metabolic tumor volume, MTV) 和病灶糖酵解总量 (total lesion glycolysis, TLG) 能预测患者生存, 常以 42% SUV_{max} 作为测量 MTV 阈值^[3-7]。由于 MTV 及 TLG 测量方法相对复杂, 阈值未得到前瞻试验验证, 尚未应用于临床常规中。

2 治疗中评估（中期 ¹⁸F-FDG PET-CT）

	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
疗效评价	HL、DLBCL、PTCL、BL、FL 3 级、艾滋病相关 B 细胞淋巴瘤、淋巴母细胞淋巴瘤	MCL、结 MZL、FL 1~2 级、非胃 MALToma、淋巴瘤样丘疹病	胃 MALToma、CLL/SLL、原发皮肤 B 细胞淋巴瘤
预后预测	HL、DLBCL	FL、MCL、PTCL、艾滋病相关 B 细胞淋巴瘤、淋巴母细胞淋巴瘤、MZL	CLL/SLL、原发皮肤 B 细胞淋巴瘤

【注释】

(1) 中期 ¹⁸F-FDG PET-CT (interim ¹⁸F-FDG PET-CT) 是指治疗中进行的 ¹⁸F-FDG PET-CT 显像，能早期显示淋巴瘤病灶代谢变化，判定治疗疗效及预后。对于 HL 患者，推荐化疗 2 个周期后行 ¹⁸F-FDG PET-CT 检查；对于 NHL，推荐化疗 3~4 周期后行 ¹⁸F-FDG PET-CT 检查。为降低化疗后炎性反应对中期 PET-CT 结果的影响，PET-CT 扫描通常安排在下周期化疗前 1~2 天进行。

(2) ① HL 疗效评估标准为 Deauville 五分法，见附录 2^[8]。通常认为评分 ≥ 4 分的病灶为 FDG PET-CT 阳性病灶， <4 分者为阴性病灶。五分法也为 Lugano 评估标准的基础。

② NHL 疗效评估标准为 2014 年 Lugano 疗效评估标准，见附录 2^[9-11]。

③ 肿瘤免疫治疗（尤其是免疫检查点治疗）疗效评估为 2016 版改良 Lugano 评估标准——LYRIC（the lymphoma response to immunomodulatory therapy criteria）标准^[12]，详见《免疫检查点抑制剂在淋巴瘤中的应用》章节。

(3) 预后预测：Gallamini 等证实中期 ¹⁸F-FDG PET-CT 能有效地将 HL 患者区分为低危组及高危组。PET 阴性的低危组仅有 10% 患者复发，PET 阳性的高危组将有 60%~80% 患者出现疾病进展^[13]。多项研究显示中期 ¹⁸F-FDG PET-CT 是预测 NHL 的独立预后因子^[14, 15]。GOELAMS 结果显示，中期 PET-CT 对 FL 患者预后具有良好的预测价值，PET 阴性及阳性患者 2 年 PFS 分别为 86% 及 61%^[16]。中期 FDG PET-CT 图像判读标准常为五分法及 Δ SUV_{max} 法。五分法为视觉评估，操作简单，通常用于判读 HL 中期 PET-CT 图像，但其观察者一致性较差，判读 NHL 中期 PET-CT 图像时假阳性率略高。对于 NHL，推荐采用 Δ SUV_{max} 法，以治疗前后 SUV_{max} 缩减率为判定标准，缩减大于阈值为 PET 阴性，小于等于阈值者为阳性（PET-2 阈值推荐为 66%，PET-4 为 71%）^[17]。 Δ SUV_{max} 法为半定量评估指标，反映了治疗前后肿瘤的动态代谢，有助于个体化疗效判断，减少了假阳性的概率，但该法受诸多因素影响（如扫描机型，PET-CT 质控等），界值也未得到前瞻性试验验证。

3 治疗后评估

	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
疗效评价	HL、DLBCL、PTCL、FL 3 级、BL、艾滋病相关 B 细胞淋巴瘤、淋巴母细胞淋巴瘤	MCL、MZL、FL 1~2 级、非胃 MALToma、淋巴瘤样丘疹病	CLL/SLL、胃 MALToma、原发皮肤 B 细胞淋巴瘤
预后预测	HL、DLBCL、PTCL、FL	MCL、MZL、艾滋病相关 B 细胞淋巴瘤、淋巴母细胞淋巴瘤	CLL/SLL、MALToma、原发皮肤 B 细胞淋巴瘤

【注释】

(1) 治疗后 ¹⁸F-FDG PET-CT 通常在化疗后 6~8 周或放疗后 8~12 周，以最大限度减少治疗相关炎性反应，疗效评估标准同中期 ¹⁸F-FDG PET-CT 评估标准。

(2) 治疗后 ¹⁸F-FDG PET-CT 图像评估标准推荐采用五分法。

(3) 随访不推荐使用 ¹⁸F-FDG PET-CT。侵袭性淋巴瘤患者出现异常相关临床症状及实验室指标时，可使用 ¹⁸F-FDG PET-CT 进行评估。

参考文献

-
- [1] CHESON B D, FISHER R I, BARRINGTON S F, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (27) : 3059-3068.
 - [2] XIE Y, WANG X, LENG X, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with refractory/relapsed classical Hodgkin lymphoma: a single center experience from China. *Ann Hematol*, 2020 Jan 24. doi: 10. 1007/s00277-019-03812-w. [Epub ahead of print]
 - [3] METTLER J, MÜLLER H, VOLTIN C A, et al. Metabolic tumour volume for response prediction in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med*, 2018 Jun 7. pii: jnumed. 118. 210047.
 - [4] COTTEREAU A S, HAPDEY S, CHARTIER L, et al. Baseline total metabolic tumor volume measured with fixed or different adaptive thresholding methods equally predicts outcome in peripheral T cell lymphoma. *J Nucl Med*, 2017, 58 (2) : 276-281.
 - [5] MEIGNAN M, COTTEREAU A S, VERSARI A, et al. Baseline metabolic tumor volume predicts outcome in high-tumor-burden follicular lymphoma: A pooled analysis of three multicenter studies. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (30) : 3618-3626.
 - [6] COTTEREAU A S, BECKER S, BROUSSAIS F, et al. Prognostic value of baseline total meta-

bolic tumor volume (TMTV0) measured on FDG-PET/CT in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) . *Ann Oncol*, 2016, 27 (4) : 719-724.

- [7] OÑATE-OCAÑA L F, CORTÉS V, CASTILLO-LLANOS R, et al. Metabolic tumor volume changes assessed by interval 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography for the prediction of complete response and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Oncol Lett*, 2018, 16 (2) : 1411-1418.
- [8] GALLAMINI A, BARRINGTON S F, BIGGI A, et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica*, 2014, 99 (6) : 1107-1113.
- [9] NCCN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN ONCOLOGY. B-Cell Lymphomas, Version 1, 2020. <https://www.nccn.org>
- [10] NCCN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN ONCOLOGY. T-Cell Lymphomas, Version 1. 2020. <https://www.nccn.org>
- [11] WIERDA W G, BYRD J C, ABRAMSON J S, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 4. 2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18 (2) : 185-217.
- [12] CHESON B D, ANSELL S, SCHWARTZ L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*, 2016, 128 (21) : 2489-2496.

- [13] GALLAMINI A, HUTCHINGS M, RIGACCI L, et al. Early interim 2- [18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (24) : 3746-3752.
- [14] LEE H, KIM S K, KIM Y I, et al. Early determination of prognosis by interim 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine PET in patients with non-Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med*, 2014, 55 (2) : 216-222.
- [15] DÜHRSEN U, MÜLLER S, HERTENSTEIN B, et al. Positron emission tomography-guided therapy of aggressive non-Hodgkin lymphomas (PETAL) : A multicenter, randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (20) : 2024-2034.
- [16] DUPUIS J, BERRIOLO-RIEDINGER A, JULIAN A, et al. Impact of [(18) F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (35) : 4317-4322.
- [17] ITTI E, MEIGNAN M, BERRIOLO-RIEDINGER A, et al. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and Δ SUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40 (9) : 1312-1320.

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

1 治疗前评估

	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
病史采集和体格检查	完整的病史采集（包括发热、盗汗、体重减轻等 B 症状）； 体格检查（尤其注意浅表淋巴结、韦氏环、肝、脾等部位）； 体能状态评分		
实验室检查	血尿便常规、生化全项、红细胞沉降率、 β_2 -微球蛋白、乳酸脱氢酶、感染筛查（乙肝病毒 + 丙肝病毒 + 人类免疫缺陷病毒 + EB 病毒 + 梅毒，异常者需完善病毒载量或行确证实验）； 脑脊液检查； 育龄妇女须行妊娠试验		
影像学检查	PET-CT； 全身增强 CT； 心电图、心脏超声检查； 中枢神经系统受累行 MRI； 胃肠道受累行胃肠内镜检查		浅表淋巴结和腹部 B 超
骨髓检查	骨髓穿刺和活检（骨髓活检样本至少应在 1.6cm 以上）		

【注释】

对于高危患者应行诊断性腰椎穿刺术检查。流式细胞术可以提高脑脊液中淋巴瘤细胞的检测率^[1]。

2 病理诊断

	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
IHC	CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、BCL6、Ki-67、IRF4/MUM1、MYC	CyclinD ₁ 、κ/λ、CD30、CD23、PAX5、CD138、ALK、HHV8、SOX11、P53	
流式	κ/λ、CD45、CD3、CD5、CD19、CD10、CD20		
基因	利用 FISH 技术检测 <i>MYC</i> 、 <i>BCL2</i> 、 <i>BCL6</i> 重排确定高级别 B 细胞淋巴瘤伴 <i>MYC</i> 、 <i>BCL2</i> 和 / 或 <i>BCL6</i> 重排，EBER-ISH	利用 PCR 技术检测 <i>IGH</i> 重排；利用基因表达谱或 NanoString 检测判断肿瘤的“细胞起源（COO）”分型	

【注释】

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 依靠组织病理学和免疫组化分析明确诊断。CD20+、CD3- 是 DLBCL 的典型免疫表型, 其他免疫组化指标用于 DLBCL 亚型的分类。

对 DLBCL 亚型的诊断应遵循 2016 版 WHO 分类^[2]。WHO 根据基因表达谱不同, 将 DLBCL 的 COO 分为 3 类: 生发中心 B 细胞样 (germinal center B-cell-like, GCB)、活化 B 细胞样 (activated B-cell-like, ABC) 和第三型 DLBCL (Type 3 DLBCL), 是影响 DLBCL 预后的重要因素^[3-5]。目前最为常用的是 HANS 模型分类, 通过检测生发中心 B 细胞标志 (CD10、BCL6) 和非生发中心 B 细胞标志 (IRF4/MUM1), 将 DLBCL 分为 GCB 样亚型和非 GCB 样亚型。有条件的机构可根据基因表达谱或利用 NanoString 检测来判断 DLBCL 的 COO 亚型。

对怀疑有病变的淋巴结或结外病灶实施切除或切取活检 (或内镜下活检) 是明确诊断的最佳途径。在特定情况下, 无法对可疑淋巴结进行切除活检时, 亦可行空芯针穿刺活检, 联合其他辅助检查技术 (免疫组化、流式细胞术、PCR 技术扩增检测有无克隆性免疫球蛋白基因 (IG) 和 T 细胞受体 (TCR) 基因重排、FISH 和基因突变检测等对淋巴瘤进行诊断。

初发和治疗后复发的 DLBCL 均推荐 FISH 技术检测 *MYC*、*BCL2* 和 *BCL6* 重排。5%~15% 的 DLBCL 具有 *MYC* 重排, 可与 *BCL2* 重排同时发生, 也可与 *BCL6* 重排同时发生, 称作“双打击”或“三打击”淋巴瘤, WHO 分类中被单独列为“高级别 B 细胞淋巴瘤伴 *MYC*、*BCL2* 和 / 或 *BCL6* 重排”, 预后不良, 目前尚无有效的治疗措施^[6-8]。30%~35% DLBCL 表达 *MYC* 蛋白, 20%~35% 同时表达 *BCL2*, 但多数不携带 *MYC/BCL2* 基因异常, 称“双表达淋巴瘤”, 提示预后不良^[9-11]。

3 分期

参照 2014 年 Lugano 分期标准，见附录 1。

4 治疗

4.1 初治患者：基于年龄和预后的分层治疗

分组	分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
年龄 ≤ 60 岁	低危 (aaIPI=0) 且无大肿块	3R-CHOP21+ 受累部位 / 受累淋巴结放疗 或 6R-CHOP21 ± 受累部位 / 受累淋巴结放疗 或 4R-CHOP21+2R ± 受累部位 / 受累淋巴结放疗 (1A 类证据)		

初治患者：基于年龄和预后的分层治疗（续表）

分组	分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
年龄 ≤ 60 岁	低危（aaIPI=0） 伴有肿块或中低危 （aaIPI=1）	6R-CHOP21+ 受累部位 / 受累淋巴结放疗（2A 类证据）		
	中高危（aaIPI=2）	临床试验 8R+6-8CHOP21 ± 受累部位 / 受累淋巴结放疗（1A 类证据）； 8R+6CHOP14 ± 受累部位 / 受累 淋巴结放疗（1A 类证据）	6R-CHOEP14 （2A 类证据）	6-DA- EPOCH-R （2A 类证据）
	高危（aaIPI=3）	临床试验 8R+6-8CHOP21 ± 受累部位 / 受累淋巴结放疗（1A 类证据）； 8R+6CHOP14 ± 受累部位 / 受累淋巴结放疗（1A 类证据）	6R-CHOEP14 （2A 类证据）； 自体造血干细 胞移植 （2A 类证据）	6-DA- EPOCH-R （2A 类证据）

初治患者：基于年龄和预后的分层治疗（续表）

分组	分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
年龄 60~ 80 岁	无心功能不全	8R+6-8CHOP21（IPI 低危： 8R+6CHOP21）（1A 类证据）； 8R+6CHOP14 \pm 受累部位 / 受累淋巴结放疗（大肿块： 8R+6CHOP14+ 受累部位 / 受累 淋巴结放疗）（1A 类证据）		6-DA- EPOCH-R （2A 类证据）
	伴心功能不全	多柔比星替换为脂质体多柔 比星、依托泊苷、吉西他滨 （2A 类证据）		
年龄 >80 岁	无心功能不全	剂量减量： 6R-miniCHOP21（2A 类证据）		
	伴心功能不全	多柔比星替换为脂质体多柔 比星、依托泊苷、吉西他滨 （2A 类证据）		

【注释】

应根据患者年龄、IPI/aaIPI 评分以及剂量增加方案的可行性进行分层治疗。若条件允许，推荐进入临床试验。

对于年轻高危或中高危患者，目前尚无标准治疗方案，应首选进入临床试验。最常用的治疗为 8R 联合 6~8 个疗程 CHOP21 方案。R-CEOP70 (70mg/m² 表柔比星) 与 R-CHOP50 (50mg/m² 多柔比星) 疗效相当^[12, 13]。年轻患者采用蒽环类加量的化疗方案 R-CEOP90 (90mg/m² 表柔比星) 可生存获益，但是需注意毒副反应^[13, 14]。6 个周期与 8 个周期的 CHOP-21 对于 DLBCL 疗效相当^[15]。年轻、预后良好的患者可进一步减少 2 个周期化疗，预后无显著差别^[16]，因而对于初治患者，根据其危险分层，可考虑适当减少化疗周期。目前尚缺乏来那度胺 +R-CHOP、伊布替尼 +R-CHOP 或 DA-EPOCH-R 优效于 R-CHOP 的依据，且需注意毒副反应。来那度胺 +R-CHOP 可能改善 IPI 非低危患者的生存，其作用可能不取决于 ABC 亚型；伊布替尼 +R-CHOP 可能改善 <60 岁及双表达的 non-GCB 亚组的生存^[17]；DA-EPOCH-R 可能改善 IPI 3~5 分亚组的生存^[18]。对于 70 岁以上或一般状态差的老年患者，可考虑 R-GeMox 等方案^[19]。

化疗前大肿块 (≥ 7.5cm) 或结外器官受侵、化疗后未达 CR 是放疗适应证^[20, 21]。局限期患者短程化疗后联合放疗可取得与长程单纯化疗相同的疗效^[22]，足量化疗后联合放疗可能进一步提高疗效^[23]。化疗 CR 后推荐放疗剂量为 30~36Gy，化疗 PR 或 SD 后剂量为 30~40Gy，而在化疗后进展行挽救放疗时应给予更高剂量 40~50Gy。自体造血干细胞移植作为一线治疗可应用于高危患者，但仍需进一步试验。60~80 岁患者可采用来那度胺维持^[24]。

对于高级别 B 细胞淋巴瘤伴 *MYC*、*BCL2* 和 / 或 *BCL6* 重排患者，通常采用强化治疗方案，如 R-HyperCVAD、DA-EPOCH-R 等，但是需要考虑药物毒副反应，评估患者的体能评分和合并症。DA-EPOCH-R 方案作为一线治疗与 R-CHOP 方案相比，显著延长 PFS，但 OS 无统计学差异^[25]。这部分患者存在较高的 CNS 复发风险，推荐进行 CNS 预防性治疗。原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤的一线治疗推荐 R-CHOP 方案联合放疗，或 DA-EPOCH-R 方案（如化疗后 PET-CT 阴性则无须放疗）^[26]。原发中枢神经系统 DLBCL 推荐 R-HD-MTX ($\geq 3.0\text{g}/\text{m}^2$) 为基础的化疗方案联合 HD-Ara-C 静脉滴注，化疗达 CR 后行减量的全脑放疗^[27]，老年患者可不行全脑照射^[28]，未达 CR 则行全脑照射和局部补量，或 PR/SD 行挽救性放疗。原发睾丸淋巴瘤化疗后行对侧睾丸预防放疗。

对于高肿瘤负荷的患者，应采取措施预防肿瘤溶解综合征。所有患者治疗前都须进行 HBV 标记物筛查，包括乙肝血清免疫学标志物和 HBV DNA 检查。对于 HBsAg 阳性的患者，无论其 HBV DNA 是否可测，需预防性抗病毒治疗。对于抗 -HBc 阳性 / HBsAg 阴性患者，需持续监测 HBV DNA，或预防性抗病毒治疗。

存在 CNS 复发风险的患者应进行 CNS 预防。由 IPI 中的 5 个危险因素和肾脏 / 肾上腺累及组成的 CNS-IPI，将患者分为低危 (0~1 分)、中危 (2~3 分)、高危 (4~6 分)^[29]，建议对 CNS-IPI 高危、HIV 感染、高级别 B 细胞淋巴瘤伴 *MYC*、*BCL2* 和 / 或 *BCL6* 重排、睾丸淋巴瘤的患者进行 CNS 预防。此外，回顾性研究普遍认为，乳腺、子宫、副鼻窦、硬膜外、骨、骨髓的累及也是附加危险因素。推荐这些患者进行鞘内注射甲氨蝶呤 (MTX) \pm 阿糖胞苷 (Ara-C) 或 HD-MTX ($\geq 3.0\text{g}/\text{m}^2$) 静脉滴注作为预防；若患者同时存在 CNS 实质受累，应考虑将 HD-MTX ($\geq 3.0\text{g}/\text{m}^2$) 加入治疗方案。

4.2 复发 / 难治患者 (适用于初发时接受足量利妥昔单抗和蒽环类化疗的患者)

	分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
初次复发 / 进展	符合移植条件	(DHAP ± R、ICE ± R、GDP ± R 等) + 自体造血干细胞移植 (1A 类证据)	临床试验	异基因造血干细胞移植
	不符合移植条件	DHAP ± R、ESHAP ± R、ICE ± R、GDP ± R、DA-EPOCH ± R、GemOx ± R、MINE ± R、R ² 、伊布替尼等 (2A 类证据) 临床试验		
≥ 2 次复发 / 进展	符合移植条件	异基因造血干细胞移植 临床试验		
	不符合移植条件	DHAP ± R、ESHAP ± R、ICE ± R、GDP ± R、DA-EPOCH ± R、GemOx ± R、MINE ± R、R ² 、伊布替尼等 (2A 类证据) 临床试验		

【注释】

复发难治患者推荐选择其他与 CHOP 无交叉耐药的药物即二线方案化疗或个体化方案^[30-34]，西达本胺、泽布替尼等新药联合治疗亦体现出初步疗效。如有条件，推荐患者进入临床试验，包括嵌合抗原受体（CAR）-T 细胞治疗。如患者具备移植条件且达 CR 或 PR，则行造血干细胞移植；如患者不具备移植条件或治疗后仍为 SD 或 PD，则进入临床试验或行最佳支持治疗。

细胞因子释放综合征（CRS）和神经毒性是 CAR-T 治疗中发生频率最高的危及生命的毒副反应。抗白细胞介素 -6 受体单抗托珠单抗对于控制 CRS 有效，对 CAR-T 治疗疗效没有影响。糖皮质激素也是 CRS 重要的辅助治疗，可以和托珠单抗协同使用，并用于 CRS 伴神经毒性的管理。

对于复发 / 难治的原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤，除了按照复发 / 难治 DLBCL 方案进行治疗，可考虑 PD-1 单抗等药物^[35]。

4.3 附录：治疗方案汇总

一线治疗方案

R-CHOP：利妥昔单抗 + 环磷酰胺 + 多柔比星 / 表柔比星 + 长春新碱 + 泼尼松

R-CHOEP：利妥昔单抗 + 环磷酰胺 + 多柔比星 / 表柔比星 + 长春新碱 + 依托泊苷 + 泼尼松

R-miniCHOP：利妥昔单抗 + 减剂量的 CHOP（剂量减为标准剂量的 1/2 至 1/3）

DA-EPOCH-R：利妥昔单抗 + 依托泊苷 + 泼尼松 + 长春新碱 + 环磷酰胺 + 多柔比星

【注释】

(1) R-CHOP 方案

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$, d0

环磷酰胺 $750\text{mg}/\text{m}^2$, d1

多柔比星 $40\sim 50\text{mg}/\text{m}^2$, d1

长春新碱 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$, d1 (最大剂量 2mg)

泼尼松 100mg, d1~5

每 21 天重复。

(2) R-CHOEP 方案

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$, d0

环磷酰胺 $750\text{mg}/\text{m}^2$, d1

长春新碱 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$, d1

多柔比星 $40\sim 50\text{mg}/\text{m}^2$, d1

依托泊苷 $100\text{mg}/\text{m}^2$, d1~3

泼尼松 100mg, d1~5

每 21 天重复。

(3) DA-EPOCH-R 方案

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$, d0

依托泊苷 $50\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, d1~4, 96h 连续输注

长春新碱 $0.4\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, d1~4, 96h 连续输注

多柔比星 $10\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, d1~4, 96h 连续输注

环磷酰胺 $750\text{mg}/\text{m}^2$, d5

泼尼松 $60\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, d1~5

每 21 天重复。

DA-EPOCH 剂量调整原则:

- 1) 每次化疗后都需预防性使用粒细胞集落刺激因子。
- 2) 如果上周期化疗后中性粒细胞减少未达Ⅳ度, 可以在上一周期化疗剂量基础上将依托泊苷、多柔比星和环磷酰胺的剂量上调 20%。
- 3) 如果上周期化疗后中性粒细胞减少达Ⅳ度, 但在 1 周内恢复, 保持原剂量不变。
- 4) 如果上周期化疗后中性粒细胞减少达Ⅳ度, 且持续时间超过 1 周, 或血小板下降达Ⅳ度, 在上一周期化疗剂量基础上将依托泊苷、多柔比星和环磷酰胺的剂量下调 20%。
- 5) 剂量调整如果是在起始剂量以上, 则上调时依托泊苷、多柔比星和环磷酰胺一起上调; 剂量调整如果是在起始剂量以下, 则下调时仅下调环磷酰胺。

二线治疗方案

R-DHAP: 利妥昔单抗 + 顺铂 + 阿糖胞苷 + 地塞米松

R-ICE: 利妥昔单抗 + 异环磷酰胺 + 卡铂 + 依托泊苷

R-GDP: 利妥昔单抗 + 吉西他滨 + 顺铂 + 地塞米松

R-ESHAP: 利妥昔单抗 + 依托泊苷 + 甲泼尼龙 + 顺铂 + 阿糖胞苷

DA-EPOCH-R: 利妥昔单抗 + 依托泊苷 + 泼尼松 + 长春新碱 + 环磷酰胺 + 多柔比星

R-GemOx: 利妥昔单抗 + 吉西他滨 + 奥沙利铂

R-MINE: 利妥昔单抗 + 美司钠 + 异环磷酰胺 + 米托蒽醌 + 依托泊苷

R²: 利妥昔单抗 + 来那度胺

【注释】

(1) R-DHAP 方案

利妥昔单抗 375mg/m², d0

地塞米松 40mg/d, d1~4 (原方案为该剂量, 各中心可酌情调整)

顺铂 100mg/m², 24h 连续输注, d1

阿糖胞苷 2g/m², q12h., d2

每 21 天重复。

(2) R-ICE 方案

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$, d0

异环磷酰胺 $5\text{g}/\text{m}^2$, d2 (100% 剂量美司钠解救)

卡铂 (按照 $\text{AUC}=5$ 计算, 单次剂量 $\leq 800\text{mg}$), d2

依托泊苷 $100\text{mg}/\text{m}^2$, d1~3

每 21 天重复。

(3) R-GDP 方案

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$, d0

吉西他滨 $1000\text{mg}/\text{m}^2$, d1, d8

顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2$, d1

地塞米松 40mg , d1~4

每 21 天重复。

(4) R-ESHAP 方案

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$, d0

依托泊苷 $60\text{mg}/\text{m}^2$, d1~4

甲泼尼龙 500mg , d1~4

顺铂 $25\text{mg}/\text{m}^2$, 96h 连续输注, d1~4

阿糖胞苷 $2\text{g}/\text{m}^2$, d5

每 21 天重复。

(5) R-GemOx 方案

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$, d0

吉西他滨 $1000\text{mg}/\text{m}^2$, d1

奥沙利铂 $100\text{mg}/\text{m}^2$, d1

每 14 天重复。

(6) R-MINE 方案

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$, d0

异环磷酰胺 $1.33\text{g}/\text{m}^2$, d1~3 (100% 剂量美司钠解救)

米托蒽醌 $8\text{mg}/\text{m}^2$, d1

依托泊苷 $65\text{mg}/\text{m}^2$, d1~3

每 21 天重复。

(7) R² 方案

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$, d0

来那度胺 20~25mg, d1~21

每 28 天重复。

参考文献

- [1] BENEVOLO G, STACCHINI A, SPINA M, et al. Final results of a multicenter trial addressing role of CSF flow cytometric analysis in NHL patients at high risk for CNS dissemination. *Blood*, 2012, 120 (16) : 3222-3228.
- [2] SWERDLOW S H, CAMPO E, PILERI S A, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016, 127 (20) : 2375-2390.
- [3] ROSENWALD A, WRIGHT G, CHAN W C, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 2002, 346: 1937-1947.
- [4] SCOTT D W, WRIGHT G W, WILLIAMS P M, et al. Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Blood*, 2014, 123 (8) : 1214-1217.
- [5] XU P P, SUN C, CAO X, et al. Immune characteristics of Chinese diffuse large B-cell lymphoma patients: implications for cancer immunotherapies. *EBioMedicine*, 2018, 33: 94-104.
- [6] SAVAGE K J, JOHNSON N A, BEN-NERIAH S, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy.

apy. *Blood*, 2009, 114 (17) : 3533-3537.

- [7] BARRANS S, CROUCH S, SMITH A, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (20) : 3360-3365.
- [8] LIN P, DICKASON T J, FAYAD L E, et al. Prognostic value of MYC rearrangement in cases of B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. *Cancer*, 2012, 118 (6) : 1566-1573.
- [9] GREEN T M, YOUNG K H, VISCO C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (28) : 3460-3467.
- [10] JOHNSON N A, SLACK G W, SAVAGE K J, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (28) : 3452-3459.
- [11] HORN H, ZIEPERT M, BECHER C, et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 2013, 121 (12) : 2253-2263.
- [12] XUE K, GU J J, ZHANG Q, et al. Cardiotoxicity as indicated by LVEF and troponin T sensitivity following two anthracycline-based regimens in lymphoma: Results from a randomized prospective clinical trial. *Oncotarget*, 2016, 7 (22) : 32519-32531.

- [13] XU P P, FU D, LI J Y, et al. Anthracycline dose optimisation in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Haematol*, 2019, 6: e328-e337.
- [14] CAI Q C, GAO Y, WANG X X, et al. Long-term results of the R-CEOP90 in the treatment of young patients with chemotherapy-naive diffuse large B cell lymphoma: a phase II study. *Leuk lymphoma*, 2014, 55 (10) : 2387-2388.
- [15] WASTERLID T, BICCLER J L, BROWN P N, et al. Six cycles of R-CHOP-21 are not inferior to eight cycles for treatment of diffuse large B-cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group Population-based Study. *Ann Oncol*, 2018, 29: 1882-1883.
- [16] POESCHEL V, HELD G, ZIEPERT M, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER) : a randomized, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*, 2020, 394: 2271-2281.
- [17] YOUNES A, SEHN L H, JOHNSON P, et al. Randomized phase III trial of Ibrutinib and Rituximab plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in non-Germinal Center B-cell diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2019, 37: 1285-1295.
- [18] BARTLETT N L, WILSON W H, JUNG S H, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: Clinical outcomes of the phase III intergroup trial alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol*, 2019, 37: 1790-1799.
- [19] SHEN Q D, ZHU H Y, WANG L, et al. Gemcitabine-oxaliplatin plus rituximab (R-GemOx) as first-

- line treatment in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol*, 2018, 5 (6) : e261-e269.
- [20] HELD G, MURAWSKI N, ZIEPERT M, et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (11) : 1112-1118.
- [21] PFREUNDSCHUH M, KUHN E, TRUMPER L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MINT) Group. *The Lancet Oncol*, 2011, 12 (11) : 1013-1022.
- [22] STEPHENS D M, LI H, LEBLANC M L, et al. Continued risk of relapse independent of treatment modality in limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: final and long-term analysis of Southwest Oncology Group Study S873. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (25) : 2997-3004.
- [23] VARGO J A, GILL B S, BALASUBRAMANI G K, et al. Treatment selection and survival outcomes in early-stage diffuse large B-cell lymphoma: Do we still need consolidative radiotherapy ? *J Clin Oncol*, 2015, 33 (32) : 3710-3717.
- [24] THIEBLEMONT C, TILLY H, GOMES D A SILVA M, et al. Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with first-line rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*, 2017, 35: 2473-2481.

- [25] HOWLETT C, SNEDECOR S, LANDSBURG D, et al. Front-line dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol*, 2015, 170 (4) : 504-514.
- [26] DUNLEAVY K, PITTALUGA S, MAEDA LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 2013, 368 (15) : 1408-1416.
- [27] MORRIS P G, CORREA D D, YAHALOM J, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (31) : 3971-3979.
- [28] THIEL E, KORFEL A, MARTUS P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1) : a phase 3, randomized, non-inferiority trial. *The Lancet Oncol*, 2010, 11 (11) : 1036-1047.
- [29] SCHMITZ N, ZEYNALOVA S, NICKELSEN M, et al. CNS International Prognostic Index: A risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (26) : 3150-3156.
- [30] HAGBERG H, GISSELBRECHT C, CORAL study group. Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an

update of the CORAL study. *Ann Oncol*, 2006, 17 Suppl 4: iv31-32.

- [31] CRUMP M, KURUVILLA J, COUBAN S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY. 12. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (31) : 3490-3496.
- [32] RODRIGUEZ M A, CABANILLAS F C, VELASQUEZ W, et al. Results of a salvage treatment program for relapsing lymphoma: MINE consolidated with ESHAP. *J Clin Oncol*, 1995, 13 (7) : 1734-1741.
- [33] WANG M, FOWLER N, WAGNER-BARTAK N, et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. *Leukemia*, 2013, 27 (9) : 1902-1909.
- [34] WILSON W H, YOUNG R M, SCHMITZ R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med*, 2015, 21: 922-926.
- [35] ZINZANI P L, RIBRAG V, MOSKOWITZ C H, et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*, 2017, 130: 267-270.

滤泡性淋巴瘤

1 治疗前评估

	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
常规检查	体格检查：浅表淋巴结、韦氏环、肝、脾等； 体能状态评分； B 症状		
实验室检查	全血细胞计数； LDH； 肝肾功能； HBV 检测（表面抗原、核心抗体、e 抗原和 HBV DNA）	β 2- 微球蛋白（ β 2-MG）针对 FLIPI 2 预后评分是必需的； 尿酸； 血清蛋白电泳和 / 或免疫球蛋白定量； HCV 检测	
影像学检查	颈部、胸部、腹部、盆腔增强 CT	针对要使用蒽环类或蒽醌类药物患者可以选择超声心动图或 MUGA 扫描	浅表淋巴结和腹部盆腔 B 超
骨髓检查	骨髓穿刺和活检（骨髓活检样本至少应在 1.6cm 以上）	全身 PET-CT：如果分期为 I 或 II 期拟选择放疗时则 PET-CT 为必要检查	

【注释】

颈、胸、腹、盆腔增强 CT 是目前的标准影像学检查，用以评估初始病变状态、监测治疗期间疾病缓解程度和评估疗效^[1]。与传统检查方法相比较，PET-CT 可使疾病分期更准确，从而使治疗计划更有针对性^[2-4]，尤其在分期为 I ~ II 期拟选择放疗时 PET-CT 的检查更有必要。

2 病理诊断

	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
获取组织的方式	可疑淋巴结（或结外病灶）切除或切取活检，腔道器官的肿瘤可经内镜活检 ^a	空芯针穿刺活检	
IHC	CD20、CD3、CD5、CD10、CD21、BCL2、BCL6、CD23、Ki-67 ^b	MUM1 ^c 、Cyclin D1、LMO2、MYC	

病理诊断（续表）

	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
流式细胞		CD45、 κ/λ 、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10	
遗传学和基因检测		<i>IG</i> 基因重排; $t(14; 18)^d$; <i>BCL2</i> 重排、 <i>BCL6</i> ^e 和 <i>IRF4/MUM1</i> 重排 ^e 、1p36 异常 ^f 、 <i>MYC</i> 重排	

【注释】

- a. 滤泡性淋巴瘤（follicular lymphoma, FL）是起源于滤泡中心 B 细胞的一种淋巴瘤。依靠组织病理学和免疫组化分析明确诊断。CD20+、CD3-、CD10+、BCL-6+、BCL-2+ 是 FL 的典型免疫表型。病理诊断应行淋巴结（肿物）切除或切取活检，较深部位（例如：腹膜后、纵隔）病灶亦可考虑在 B 超 /CT 引导下空芯针穿刺活检，细针吸取活检不能作为诊断依据。如所取材料不能明确诊断，建议重新取活检。联合其他辅助检查技术 [免疫组化、流式细胞术、PCR 技术

扩增克隆性免疫球蛋白（IG）和 T 细胞受体（TCR）基因重排、FISH 检测等] 对淋巴瘤进行诊断（参照 2020 版 NCCN 指南的建议）。

- b. Ki-67>30% 常被认为具有更侵袭性临床表现，但并没有证据表明能够指导治疗选择。
- c. 伴有 *IRF4/MUM1* 重排的大 B 细胞淋巴瘤，好发于咽淋巴环和 / 或颈部淋巴结，临床多为早期，形态学类似于 FL3b 或 DLBCL，*BCL2* 重排阴性，局部侵袭但疗效好^[1]。
- d. FL 最常见遗传学异常为 t(14; 18)，累及 *BCL2* 基因和 *IgH* 基因，发生率为 70%~95%，可以用 FISH 方法检测。
- e. 如果年轻患者且为局灶性病变，并且无 *BCL2* 的表达或者无 t(14; 18)，则有必要做 *BCL6* 基因重排以鉴别儿童型 FL (PTFL)^[1]，Ki-67 较高 (>30%)，几乎所有 PTFL 病例呈局限型，多为男性，除了手术切除外不需要治疗，如不能手术切除，则受累部位放疗 (ISRT) 或 R-CHOP 方案化疗。
- f. 弥漫性 FL 特殊亚型：伴 1p36 缺失，低级别，多发于腹股沟，大的局限性肿块，预后较好。

组织病理分级

分级	定义
1~2 级（低级别）	0~15 个中心母细胞 / 高倍视野 ^a
1 级	0~5 个中心母细胞 / 高倍视野
2 级	6~15 个中心母细胞 / 高倍视野
3 级	>15 个中心母细胞 / 高倍视野
3a	仍存在中心细胞
3b	中心母细胞成片浸润，无中心细胞
滤泡和弥漫的比例	滤泡的比例
滤泡为主型	>75%
滤泡—弥漫型	25%~75%
局部滤泡型	<25%
弥漫为主型	0

【注释】

a. 分级使用 18mm 目镜计数

FL 是起源于滤泡中心 B 细胞（中心细胞及中心母细胞）的一种淋巴瘤，形态学上至少有部分滤泡存在。根据中心母细胞数量将其分为 3 个组织学级别：FL1、FL2 和 FL3（又进一步分为 3a 和 3b）。由于 FL1 和 FL2 的临床均为惰性，在临床表现、治疗和预后上没有差别，故认为应将两者合并在一起。而 FL3b 级按弥漫性大 B 细胞淋巴瘤进行治疗。建议在病理报告中应注明滤泡区和弥漫区的相对比例。

3 分期

参照 2014 年 Lugano 分期标准，见附录 1。

4 治疗

4.1 FL1~3a 级一线治疗基本原则

分期	分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
I / II 期	I 期 / 局限侵犯的 II 期	受累部位放疗 ISRT (2A 类证据)	观察 (2A 类证据)	利妥昔单抗或奥妥珠单抗 * ± 化疗 + ISRT (2B 类证据)
	非局限的 II 期	利妥昔单抗或奥妥珠单抗 * ± 化疗 ± ISRT (2A 类证据)	观察 (2A 类证据)	
III / IV 期	无治疗指征	等待观察 (1A 类证据)	临床试验 (2A 类证据)	
	有治疗指征	化疗 ± 利妥昔单抗或奥妥珠单抗 * (2A 类证据)	临床试验 (2A 类证据) 局部放疗 (缓解局部症状) (2A 类证据)	

*. 该药物在国外已经批准上市，但是国内尚未批准上市

【注释】

FL1~2级为惰性淋巴瘤，病程进展缓慢，但是除极少数病灶非常局限的患者经放疗 ± 化疗有望得到治愈外，绝大部分患者不能治愈，因此治疗原则因临床分期不同而定。FL3b级按照DLBCL进行治疗。而FL3a级是按照滤泡性淋巴瘤还是按照弥漫性大B细胞淋巴瘤进行治疗，目前还存在争议。本指南推荐FL1~3a级按照滤泡性淋巴瘤进行治疗。

FL1~3a级的基本治疗原则：

I ~ II期：以积极治疗为主，患者有望得到长期疾病控制。放疗是早期患者的标准治疗。I期或者病灶极局限的II期、部位适宜放疗且不会导致较严重放疗副作用的患者，可选择单纯受累部位放射治疗，首程放疗疗效优于首程治疗为全身治疗^[5, 6]。推荐放疗采用受累部位照射，剂量为24~30Gy。当化疗或者受累部位局部放疗的毒性超过可能的临床获益时，观察也是合适的选择^[7]。病灶较广泛的II期，则利妥昔单抗或奥妥珠单抗 ± 化疗 ± ISRT是常用的治疗模式。早期年轻患者应考虑放疗 ± 化疗，不适于观察。

III ~ IV期：属不可治愈性疾病，由于病变进展缓慢，因此无治疗指征者（无症状和低肿瘤负荷）可观察等待^[8, 9]；有治疗指征者可选择治疗，如化疗 / 免疫治疗（单药或联合治疗） / 参加临床试验 / 局部放疗（缓解局部症状）。治疗指征：①有适合的临床试验；②有任何不适症状，影响正常工作和生活；③终末器官功能受损；④淋巴瘤侵及骨髓继发的血细胞减少症；⑤巨块型病变（参照GELF标准）；⑥病情持续或快速进展。GELF高瘤负荷标准（符合其中一项即可视为肿瘤负荷较高，该标准在较大程度上与治疗指征一致），见预后评估部分。解除局部症状可采用姑息放疗，推荐剂量4~24Gy^[10]。

4.2 FL1~3a 级一线免疫化疗方案

分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
一线治疗	RCHOP (1 类证据) RCVP (1 类证据) 苯达莫司汀 + 利妥昔单抗 (1 类证据)	CHOP+ 奥妥珠单抗 * (2A 类证据) CVP+ 奥妥珠单抗 * (2A 类证据) 苯达莫司汀 + 奥妥珠单抗 * (2A 类证据) 利妥昔单抗 ^a (低肿瘤负荷) (2A 类证据) 来那度胺 + 利妥昔单抗 (2A 类证据)	来那度胺 + 奥妥珠单抗 * (2B 类证据)
老年或体弱患者的一线治疗	利妥昔单抗 ^a (优选) (2A 类证据)	烷化剂单药 ^b ± 利妥昔单抗 (2A 类证据)	
一线维持或巩固治疗	利妥昔单抗 ^c (1 类证据) (初诊时表现为高肿瘤负荷)	利妥昔单抗 ^d (2A 类证据)	

*. 该药物在国外已经批准上市，但是国内尚未批准上市

【注释】

- a. 利妥昔单抗 ($375\text{mg}/\text{m}^2$ ，每周 1 次，连用 4 次，低肿瘤负荷)
- b. 烷化剂单药：苯丁酸氮芥 $6\text{mg}/\text{m}^2$ 或环磷酰胺 $100\text{mg}/\text{m}^2$
- c. 利妥昔单抗： $375\text{mg}/\text{m}^2$ ，每 8~12 周 1 次，持续 2 年维持治疗
- d. 如果初始治疗为单药利妥昔单抗，则予利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$ ，每 8 周 1 次，使用 4 次巩固治疗

(1) R-CHOP 方案

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$ ，d0

环磷酰胺 $750\text{mg}/\text{m}^2$ ，d1

多柔比星 $50\text{mg}/\text{m}^2$ ，d1

长春新碱 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ ，d1 (最大剂量 2mg)

泼尼松 100mg，d1~5

每 21 天重复。

(2) R-CVP 方案

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$ ，d0

环磷酰胺 $750\text{mg}/\text{m}^2$ ，d1

长春新碱 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ ，d1 (最大剂量 2mg)

泼尼松 $40\text{mg}/\text{m}^2$ ，d1~5

每 21 天重复。

(3) 苯达莫司汀 + 利妥昔单抗方案

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$, d0

苯达莫司汀 $90\text{mg}/\text{m}^2$, d1~2

每 28 天重复。

(4) 来那度胺 + 利妥昔单抗方案

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$, d1, 每 28 天重复

来那度胺 20mg, d1~21, 每 28 天重复。

免疫化疗是目前国内外最常选择的治疗模式，利妥昔单抗联合化疗已经成为国内外初治 FL 的首选标准方案。无论是 CHOP 还是 CVP 联合利妥昔单抗，均明显改善了患者的近期和远期疗效包括总生存期^[11, 12]。因此对于体质好，相对年轻患者建议常规剂量联合化疗加利妥昔单抗。研究发现苯达莫司汀联合利妥昔单抗（BR）较 RCHOP，延长了 PFS，而中性粒细胞减少及脱发等副作用更小^[13]。来那度胺 + 利妥昔单抗联合方案高效低毒，疗效与免疫化疗类似，也是 FL 的治疗选择之一^[14, 15]。奥妥珠单抗是一种糖基化新型 CD20 单抗，在初治 FL 患者中，奥妥珠单抗联合化疗与利妥昔单抗联合化疗相比，延长了 PFS，而 3~5 级不良事件也增多^[16]。由于 FL 难以治愈，因此初诊时表现为高肿瘤负荷或 FLIPI 中高危的患者，接受 R-CHOP 或 R-CVP 等免疫化疗后可选择利妥昔单抗维持治疗： $375\text{mg}/\text{m}^2$ ，每 8~12 周 1 次，持续 2 年，以延长缓解期^[17, 18]。而初始治疗为单药利妥昔单抗（ $375\text{mg}/\text{m}^2$ ，每周 1 次，连用 4 次），再接受利妥昔单抗每 8 周 1 次，共 4 次巩固治疗，可以

明显延长 EFS 和反应持续时间^[19]。由于 FL 属于不可治愈性疾病，绝大多数将多次复发进展，因此任何治疗方案的选择均应以保护患者骨髓功能、保障后续治疗的长期可行作为前提，尽量避免应用对骨髓造血干细胞造成损伤的药物。

4.3 复发难治 FL（FL1~3a 级）二线治疗及 FL 转化为 DLBCL 治疗

	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
二线治疗	RCHOP RCVP 苯达莫司汀 + 利妥昔单抗 来那度胺 + 利妥昔单抗 (2A 类证据) 参照弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的二线治疗方案 (2A 类证据) 临床试验	CHOP+ 奥妥珠单抗 * (2A 类证据) CVP+ 奥妥珠单抗 * (2A 类证据) 苯达莫司汀 + 奥妥珠单抗 * (2A 类证据) Copanlisib ^{a*} (2A 类证据) 利妥昔单抗 (2A 类证据) 来那度胺 (2A 类证据) 来那度胺 + 奥妥珠单抗 * (2A 类证据) 奥妥珠单抗 * (2A 类证据)	

复发难治 FL (FL1~3a 级) 二线治疗及 FL 转化为 DLBCL 治疗 (续表)

	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
老年或体弱患者的二线治疗	利妥昔单抗 (优选) (2A 类证据)	烷化剂单药 ± 利妥昔单抗 (2A 类证据)	
二线巩固和维持治疗	利妥昔单抗 ^c (1 类证据)	自体造血干细胞移植 ^b (2A 类证据)	

*. 该药物在国外已经批准上市, 但是国内尚未批准上市

【注释】

- Copanlisib^[20] 能抑制 PI3K- α 和 PI3K- δ 两种激酶亚型, 接受过二线治疗的复发或难治患者中可选用;
- 自体造血干细胞移植 (ASCT): 首次复发后再次缓解的患者, 酌情考虑, 不作常规推荐; ≥ 2 次复发且复发间隔时间短者或高滤泡性淋巴瘤国际预后指数 (FLIPI) 的患者考虑; 异基因造血干细胞移植主要限于自体造血干细胞移植后复发, 但是目前倾向认为异基因造血干细胞移植是唯一有望治愈滤泡性淋巴瘤的方法;

c. 利妥昔单抗^[21] 375mg/m²，每 12 周 1 次，持续 2 年维持治疗。

复发、难治性 FL 患者的标准治疗目前尚未完全统一，挽救治疗方案的选择取决于既往方案的疗效、缓解时间、患者年龄、身体状态、复发时的病理类型以及治疗目标。对于一线治疗后长期缓解且无转化的复发患者，可重新使用原方案（但要注意蒽环类药物的剂量限制性毒性）或选用其他一线方案。对于早期（<12 个月）复发的患者，可选用非交叉耐药的方案治疗，还可选择弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的二线治疗方案，也可以考虑新药临床试验。在利妥昔单抗难治的 FL 患者中，奥妥珠单抗联合苯达莫司汀之后奥妥珠单抗维持治疗与苯达莫司汀单药相比，延长了 PFS^[22]，因此，奥妥珠单抗联合化疗也是治疗选择。部分年轻高危多次复发后化疗仍然敏感者，可酌情选用 ASCT。复发、难治患者在诱导化疗结束，获得 CR 或部分缓解（PR）后，建议每 3 个月采用利妥昔单抗单药维持治疗 1 次，共计 2 年时间，能够显著改善 PFS^[21]。

FL 有转化倾向，怀疑有转化的患者应重新活检。对于 FL 转化为 DLBCL 患者，如果既往只接受过单纯 ISRT 或温和化疗（单药治疗一疗程）或未接受过化疗的患者，可选择含蒽环类或蒽醌类药物为基础的联合化疗（参照 DLBCL 一线治疗方案）+ 利妥昔单抗 ± ISRT [局部病变、大肿块和 / 局限性骨病]。如果患者既往已接受多种（≥ 2 种）免疫化疗方案反复强烈治疗，则考虑临床试验 / 免疫化疗（参照 DLBCL 二线治疗方案）± ISRT/ISRT/ 最佳支持治疗。这部分患者预后很差，如果化疗敏感，再次缓解后应积极考虑给予造血干细胞移植，特别是 ASCT，少数高选择的患者可尝试异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）。

5 预后评估

5.1 GELF 高瘤负荷标准

受累淋巴结区 ≥ 3 个，直径 $\geq 3\text{cm}$

任何淋巴结或者结外瘤块直径 $\geq 7\text{cm}$

B 症状

脾大

胸腔积液、腹水

白细胞 $<1.0 \times 10^9/\text{L}$ 和 / 或血小板 $<100 \times 10^9/\text{L}$

白血病（恶性细胞 $>5.0 \times 10^9/\text{L}$ ）

5.2 滤泡性淋巴瘤国际预后指数 (FLIPI)

项目	0分	1分
年龄	<60岁	≥60岁
LDH	正常	高于正常
Ann Arbor 分期	I~II期	III~IV期
血红蛋白水平	≥120g/L	<120g/L
淋巴结区	<5处	≥5处

5.3 滤泡性淋巴瘤国际预后指数 2 (FLIPI-2)

项目	0分	1分
年龄	<60岁	≥60岁
血红蛋白水平	≥120g/L	<120g/L
β2-微球蛋白	正常	高于正常
骨髓侵犯	无	有
最大淋巴结的最大直径	<6cm	>6cm

【注释】

FLIPI 是利妥昔单抗前时代的预后指数，是回顾性研究得出的结论。FLIPI-2 是利妥昔单抗时代的预后指数，系前瞻性研究获得，但是由于使用时间短、病例数少，还需要进一步临床验证。通常 FLIPI 用于判断 OS 更佳，而 FLIPI-2 更适用于 PFS 分析。

参考文献

- [1] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphomas (v. 1. 2020) .
- [2] KOSTAKOGLU L, CHESON B D. Current role of FDG PET/CT in lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 41 (5) : 1004-1027.
- [3] VALLS L, BADVE C, AVRIL S, et al. FDG PET imaging in hematological malignancies. Blood Rev, 2016, 30 (4) : 317-331.
- [4] CHESON B D, FISHER R I, BARRINGTON S F, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol, 2014, 32 (27) : 3059-3068.
- [5] VARGO J A, GILL B S, BALASUBRAMANI G K, et al. . What is the optimal management of early-

stage low-grade follicular lymphoma in the modern era ? *Cancer*, 2015, 121: 3325-3334.

- [6] PUGH T J, BALLONOFF A, NEWMAN F, et al. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation. *Cancer*, 2010, 116 (16) : 3843-3851.
- [7] ADVANI R, ROSENBERG S A, HORNING S J, et al. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (8) : 1454-1459.
- [8] ARDESHNA K M, SMITH P, NORTON A, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 362 (9383) : 516-522.
- [9] ARDESHNA K M, QIAN W, SMITH P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (4) : 424-435.
- [10] HOSKIN PJ, KIRKWOOD AA, POPOVA B, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT) : a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (4) : 457-463.
- [11] MARCUS R, IMRIE K, SOLAL-CELIGNY P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*, 2008, 26 (28) : 4579-4586.
- [12] HIDDEMANN W, KNEBA M, DREYLING M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the

combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*, 2005, 106 (12) : 3725-3732.

- [13] RUMMEL M J, NIEDERLE N, MASCHMEYER G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*, 2013, 381 (9873) : 1203-1210.
- [14] MARTIN P, JUNG S H, PITCHER B, et al. A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL) : CALGB 50803 (Alliance) . *Ann Oncol*, 2017, 28 (11) : 2806-2812.
- [15] FOWLER N H, DAVIS R E, RAWAL S, et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (12) : 1311-1318.
- [16] MARCUS R, DAVIES A, ANDO K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med*, 2017, 377: 1331-1344.
- [17] SALLES G, SEYMOUR J F, OFFNER F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA) : a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*, 2011, 377 (9759) : 42-51.

- [18] SALLES G, SEYMOUR J F, FEUGIER P, et al. Long term follow-up of the PRIMA Study: Half of patients receiving rituximab maintenance remain progression free at 10 year. *Blood*, 2017, 130 (supp 11) : abstract 486.
- [19] GHIELMINI M, SCHMITZ S F, COGLIATTI S B, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood*, 2004, 103 (12) : 4416-4423.
- [20] DREYLING M, SANTORO A, MOLLICA L, et al. Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibition by Copanlisib in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (35) : 3898-3905.
- [21] VAN OERS MH, VAN GLABBEKE M, GIURGEA L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (17) : 2853-2858.
- [22] SEHN L H, CHUA N, MAYER J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN) : a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17: 1081-1093.

套细胞淋巴瘤

1 治疗前评估

	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
常规检查	完整的病史采集： B 症状（发热：体温超过 38℃，连续 3d 以上；体重减轻：6 个月内超过 10%；盗汗：夜间为主）； 体格检查：一般状况、全身皮肤、浅表淋巴结（特别是韦氏环）、肝脾和腹部肿块； 体能状态评估（ECOG 体能评分）		
实验室检查	全血细胞计数、尿常规、粪便常规； 肝、肾功能，乳酸脱氢酶（LDH）， β 2- 微球蛋白（ β 2-MG），尿酸； HBV 表面抗原 / 抗体和核心抗体、HBV DNA 及 HIV	脑脊液（母细胞亚型或有中枢症状）	
影像学检查	全身增强 CT； 心电图，心脏超声检查； 中枢神经系统（CNS）受累行 MRI； 胃肠道受累行胃肠内镜检查	PET-CT	浅表淋巴结和腹部盆腔 B 超
骨髓检查	骨髓穿刺和活检（骨髓活检样本至少应在 1.6cm 以上）		

2 病理诊断

内容	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
免疫组化	CD20, CD3, CD5, Cyclin D1, CD10, CD21, CD23, BCL2, BCL6, Ki-67	SOX11, LEF1	
流式	CD45, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10, κ/λ	CD200	
基因		t(11; 14) 基因重排和 <i>CCND1/BCL1</i> 基因重排, <i>CCND2</i> 和 <i>CCND3</i> 基因重排, <i>IGHV</i> 基因超突变, <i>TP53</i> 突变	

【注释】

套细胞淋巴瘤（mantle cell lymphoma, MCL）主要依据典型的组织形态学特征、免疫表型和/或 t(11:14)/CCND1 异常来诊断^[1]。典型的免疫表型为：CD5+，CD20+，CD23-/+，Cyclin D1+，CD10-/+。目前 MCL 主要分为以下几型：①经典型套细胞淋巴瘤，对应于生发中心前阶段的 B 细胞，通常不伴免疫球蛋白重链可变区（*IGHV*）基因超突变，SOX11 阳性。②白血病样非淋巴结性套细胞淋巴瘤^[2]，肿瘤细胞表现为非复杂核型，伴有 *IGHV* 基因突变，不表达或低表达 SOX11，无 *TP53* 基因突变或缺失。临床上常侵犯外周血、骨髓和脾，病情发展缓慢，但如果出现 *TP53* 异常，则可以进展为侵袭性较高的疾病。③原位套细胞瘤变（ISMCN）^[3]，指 cyclin D1 阳性的 B 细胞局限于滤泡套区的内层，并未达到 MCL 的诊断标准。ISMCN 常常偶然被发现，有时与其他淋巴瘤共存，可呈播散性表现，但很少出现进展。

3 分期

参照 2014 年 Lugano 分期标准，见附录 1。

4 治疗

4.1 初治 MCL 的治疗

是否适合移植	治疗	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
适合移植	诱导治疗	临床试验 利妥昔单抗联合含大剂量阿糖胞苷化疗（如 R-CHOP/R-DHAP、R- 大剂量 CHOP/R- 大剂量阿糖胞苷、R-HyperCAVD 等）（1B 类证据）		R- 苯达莫司汀（2B 类证据）
	巩固治疗	自体造血干细胞移植（1B 类证据）		
	维持治疗	利妥昔单抗（1A 类证据）		

初治 MCL 的治疗 (续表)

是否适合移植	治疗	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
不适合移植	诱导治疗	临床试验 利妥昔单抗联合化疗 (如 R-CHOP、R-苯达莫司汀、VR-CAP 等)	利妥昔单抗联合来那度胺	RBAC (利妥昔单抗、苯达莫司汀、阿糖胞苷) (2B 类证据)
	巩固治疗			
	维持治疗	利妥昔单抗 (R-CHOP 后为 1 类证据)		

【注释】

(1) R-CHOP/R-DHAP 方案

R-CHOP 方案

利妥昔单抗 375mg/m², d0环磷酰胺 750mg/m², d1多柔比星 50mg/m², d1

长春新碱 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$, d1 (最大剂量 2mg)

泼尼松 $40\text{mg}/\text{m}^2$, d1~5

每 21 天重复。

R-DHAP 方案

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$, d0

地塞米松 $40\text{mg}/\text{d}$, d1~4 (原方案为该剂量, 各中心可酌情调整)

顺铂 $100\text{mg}/\text{m}^2$, 24h 连续输注, d1

阿糖胞苷 $2\text{g}/\text{m}^2$, q12h., d2

每 21 天重复。

(2) R- 大剂量 CHOP/R- 大剂量阿糖胞苷方案

R- 大剂量 CHOP 方案

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$, d0

环磷酰胺 $1200\text{mg}/\text{m}^2$, d1

多柔比星 $75\text{mg}/\text{m}^2$, d1

长春新碱 2mg, d1

泼尼松 100mg , d1~5

每 21 天重复。

R- 大剂量阿糖胞苷方案

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$, d0

阿糖胞苷 $3\text{g}/\text{m}^2$, q12h, d1~2 (备注: 年龄大于 60 岁时, 剂量调整为 $2\text{g}/\text{m}^2$)

(3) R-HyperCAVD 方案

A 方案

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$, d1

环磷酰胺 $300\text{mg}/\text{m}^2$, q12h., IV (持续 2h 以上), d2~4

美司钠 $600\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, CTX 用药前 1h 至最后 1 次 CTX 后 12h

多柔比星 $16.6\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 连续输注 72h, d5~7

地塞米松 $40\text{mg}/\text{d}$, d2~5, d12~15

长春新碱 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$, 最大 2mg , d5, d12

B 方案

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$, d1

甲氨蝶呤 $1\text{g}/\text{m}^2$, d2 (亚叶酸钙解救)

阿糖胞苷 $3\text{g}/\text{m}^2$, q12h, d3~4 (备注: 鉴于阿糖胞苷骨髓抑制毒性较重, 尤其是对血小板的抑制较重, 可导致化疗延迟甚至中止, 因此各中心可根据患者年龄、体力情况、淋巴瘤病情等综合判断, 酌情调整剂量)

(4) R-苯达莫司汀方案

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$, d0

苯达莫司汀 $90\text{mg}/\text{m}^2$, d1~2

每 28 天重复。

(5) VR-CAP 方案

硼替佐米 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$, d1, d4, d8, d11

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$, d1

环磷酰胺 $750\text{mg}/\text{m}^2$, d1

多柔比星 $50\text{mg}/\text{m}^2$, d1

泼尼松 100mg, d1~5

每 21 天重复。

(6) 利妥昔单抗联合来那度胺方案

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$, d0

来那度胺 15~25mg, d1~21

每 28 天重复。

(7) 利妥昔单抗维持治疗

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$, 每 8~12 周重复。

4.2 复发难治 MCL 的治疗

治疗	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
挽救治疗	临床试验 伊布替尼 ± 利妥昔单抗、来那度胺 ± 利妥昔单抗、硼替佐米 ± 利妥昔单抗、泽布替尼（2A 类证据） 或者之前未使用过的化疗方案如苯达莫司汀 ± 利妥昔单抗等	伊布替尼 + 来那度胺 + 利妥昔单抗（2B 类证据）	苯达莫司汀 + 硼替佐米 + 利妥昔单抗（2B 类证据）
巩固治疗	减低预处理剂量的异基因造血干细胞移植（1B 类证据）		

【注释】

（1）伊布替尼 + 利妥昔单抗方案

伊布替尼 560mg 口服，每日 1 次

利妥昔单抗 375mg/m²，每周 1 次，连用 4 周，此后第 3~8 周期第 1 天用药，随后每 2 周期用药 1 次，最长 2 年；

每 28 天重复。

(2) 硼替佐米 ± 利妥昔单抗方案

硼替佐米 1.3~1.5mg/m², d1, d4, d8, d11

利妥昔单抗 375mg/m², d1, d8

(3) 伊布替尼 + 来那度胺 + 利妥昔单抗方案

伊布替尼 560mg 口服, 每日 1 次

来那度胺 15mg 口服, 每日 1 次, d1~21

利妥昔单抗 375mg/m², 每周 1 次, 连用 4 周, 此后每 8 周 1 次

每 28 天重复。

(4) 泽布替尼方案

泽布替尼 160mg 口服, 每日 2 次, 直至病情进展或不能耐受。

白血样非淋巴结性套细胞淋巴瘤和原位套细胞淋巴瘤由于病情进展缓慢且不可治愈, 参照惰性淋巴瘤的治疗原则, 可能不需要马上开始治疗, 而只在有治疗指征如患者有症状或病情快速进展或肿瘤负荷非常大等时才需要治疗。

对于需要治疗的初治患者, I / II 期的患者 (极罕见) 可以考虑局部放疗或免疫化疗联合局部放疗。而对于 II 期伴有大包块或 III / IV 期患者, 根据患者的年龄 (通常为 65 岁) 及体力状况等将患者分为可以移植组和不可移植组, 再给予相应的诱导治疗。对于不可移植组患者, 常规推荐的方案为利妥昔单抗联合化疗, 如 R-CHOP、R- 苯达莫司汀和硼替佐米联合 R-CAP 等方案^[7-9]。在 Rummel

教授的研究里，R- 苯达莫司汀组较 R-CHOP 组的病情进展率要低，且血液学毒性及脱发更少^[8]。在另一项随机对照研究中，硼替佐米联合 R-CAP 组较 R-CHOP 组中位 PFS 明显延长，但需注意其血液学毒性和神经毒性^[9]。对于可以移植的患者，均推荐在诱导治疗达到缓解后行自体造血干细胞移植巩固^[10]。而移植前选择什么诱导化疗方案到目前为止仍然未达到统一。但数个研究都提示诱导方案使用含有大剂量阿糖胞苷的方案可能更好，如 R-CHOP 与 R-DHAP 交替、R- 大剂量 CHOP 与大剂量阿糖胞苷交替或 R-HyperCAVD 方案^[11-13, 22]。对于一线治疗达到缓解的患者，无论能否行自体造血干细胞移植，均可以考虑利妥昔单抗维持^[14, 15, 24]。伴有 TP53 基因突变的患者，即使接受移植后预后仍较差，因此无论能否移植，首选考虑推荐参加临床试验。

由于传统的挽救化疗在复发难治的 MCL 患者中疗效有限，临床医生自然会更多地关注一些新的靶向治疗药物。如硼替佐米^[16]、来那度胺^[17]，目前认为有效率最高的为 BTK 抑制剂，如伊布替尼^[18]、泽布替尼^[19]，或这些药物的联合应用^[20, 21]。但这些药物目前价格都比较昂贵，有条件的患者可以尝试。还可以选择之前未使用过的无交叉耐药的化疗方案，如苯达莫司汀^[23]。如果是年轻患者，也可以考虑减低预处理剂量的异基因造血干细胞移植^[25]等。

5 预后评估

简易套细胞淋巴瘤国际预后评分系统 (MIPI): 低危组: 0~3分; 中危组: 4~5分; 高危组: 6~11分。

分数	年龄 (岁)	ECOG 评分 (分)	LDH 值 / 正常值	WBC ($\times 10^9/L$)
0	<50	0~1	<0.67	<6.70
1	50~59		0.67~0.99	6.70~9.99
2	60~69	2~4	1.00~1.49	10.00~14.99
3	≥ 70		≥ 1.50	≥ 15.00

【注释】

在应用 IPI 来评价 MCL 患者的预后时, 并不能很好地区分这部分患者的预后。因此, 欧洲 MCL 工作组提出了 MIPI^[4], 主要包括年龄、ECOG 评分、LDH 及白细胞这几项指标。根据评分可以将所有患者分为 3 个组, 但这个评分系统较复杂, 后来又提出了简化的 MIPI^[5], 便于临床操作。还有研究将 ki-67 (阳性标准为 >30%) 联合 MIPI 将患者进行危险分层, 能更好地预测患者预后, 也值得推荐^[6]。

参考文献

- [1] SWERDLOW S H, CAMPO E, PILERI S A, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016, 127 (20) : 2375-2390.
- [2] JARES P, COLOMER D, CAMPO E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *J Clin Invest*, 2012, 122 (10) : 3416-3423.
- [3] CARVAJAL-CUENCA A, SUA L F, SILVA N M, et al. In situ mantle cell lymphoma: clinical implications of an incidental finding with indolent clinical behavior. *Haematologica*, 2012, 97 (2) : 270-278.
- [4] HOSTER E, DREYLING M, KLAPPER W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced mantle cell lymphoma. *Blood*, 2008, 111: 558-565.
- [5] GEISLER C H, KOLSTAD A, LAURELL A, et al. The mantle cell lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT) . *Blood*, 2010, 115: 1530-1533.
- [6] HOSTER E, ROSENWALD A, BERGER F, et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology and Growth Pattern in Mantle—Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle

Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (12) : 1386-1394.

- [7] LENZ G, DREYLING M, HOSTER E, et al. Immuno-chemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: Results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) . *J Clin Oncol*, 2005, 23: 1984-1992.
- [8] RUMMEL M, NIEDERLE N, MASCHMEYER G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*, 2013, 381: 1203-1210.
- [9] ROBAK T, HUANG H, JIN J, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 2015, 372: 944-953.
- [10] DREYLING M, LENZ G, HOSTER E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood*, 2005, 105: 2677-2684.
- [11] HERMINE O, HOSTER E, WALEWSKI J, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger) : a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell

Lymphoma Network. *Lancet*, 2016, 388: 565-575.

- [12] ESKEKUND C W, KOLSTAD A, JERKEMAN M, et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2) : prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol*, 2016, 175 (3) : 410-418.
- [13] ROMAGUERA J E, FAYAD L, RODRIGNEZ M A, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle cell lymphoma with rituximab plus hyperCVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (28) : 7013-7023.
- [14] HILAL T, WANG Z, ALMADER-DOUGLAS D, et al. Rituximab maintenance therapy for mantle cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol*, 2018, 93: 1220-1226.
- [15] LE GOUILL S, THIEBLEMONT C, OBERIC L, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 2017, 377 (13) : 1250-1260.
- [16] FISHER RI, BERNSTEIN S H, KAHL B S, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 4867-4874.
- [17] GOY A, SINHA R, WILLIAMS M E, et al. Single agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were to bortezomib: Phase II MCL-001 (EMERGE) Study. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (29) : 3688-3695.
- [18] WANG L, RULE S, MARTIN P, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in relapsed or refractory mantle

- cell lymphoma. *N Engl J Med*, 2014, 369: 507-516.
- [19] SONG Y, ZHOU K, ZOU D, et al. Zanubrutinib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma [abstract] . *Hematological Oncology*, 2019, 37: 45-46.
- [20] WANG M L, LEE H, CHUANG H, et al. Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (1) : 48-56.
- [21] JERKEMAN M, ESKELUND C W, HUTCHINGS M, et al. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON) : a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*, 2018, 5 (3) : e109-116.
- [22] DELARUE R, HAIOUN C, RIBRAG V, et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l' Adulte. *Blood*, 2013, 121 (1) : 48-53.
- [23] ROBINSON K S, WILLIAMS M E, VAN DER JAGT R H, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 4473-4479.
- [24] CHEN R W, PALMER J M, TOMASSETTI S, et al. Multi-center phase II trial of bortezomib and rituximab maintenance combination therapy in patients with mantle cell lymphoma after consolidative autologous stem cell transplantation. *J Hematol Oncol*, 2018, 11 (1) : 87-95.

- [25] TESSOULIN B, CEBALLOS P, CHEVALLIER P, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with mantle cell lymphoma who failed autologous stem cell transplantation: a national survey of the SFGM-TC. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51 (9) : 1184-1190.

边缘区淋巴瘤

1 治疗前评估

原发	分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
结外	原发胃	胃镜和病灶活检； Hp 检测（活检标本染色或尿素呼气试验）； 体检（包括 PS 评分）； 常规血液和生化检查； HBV 和 HCV 检测； 全身增强 CT	超声胃镜和多点活检； 骨髓活检和 / 或穿刺； 全身 PET-CT； 血清蛋白电泳	
	非原发胃	体检（包括 PS 评分）； 常规血液和生化检查； HBV 和 HCV 检测； 全身增强 CT	骨髓活检和 / 或穿刺； 全身 PET-CT； 血清蛋白电泳	

治疗前评估（续表）

原发	分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
结内		体检（包括 PS 评分）； 常规血液和生化检查； HBV 和 HCV 检测； 骨髓活检和 / 或穿刺； 全身增强 CT	全身 PET-CT； 血清蛋白电泳	浅表淋巴结和 腹部 B 超
脾		体检（包括 PS 评分）； 常规血液和生化检查； HBV 和 HCV 检测； 骨髓活检和 / 或穿刺； 全身增强 CT	全身 PET-CT； 血清蛋白电泳	腹部 B 超

【注释】

边缘区淋巴瘤（marginal zone lymphoma, MZL）是一组 B 细胞淋巴瘤，起源于淋巴滤泡的边缘区，可以发生于脾、淋巴结和黏膜淋巴组织。MZL 包括 3 种类型，分别是黏膜相关淋巴组织（mucosa-

associated lymphoid tissue, MALT) 结外 MZL、结内 MZL 和脾 MZL。MZL 约占所有 NHL 的 10%，其中 MALT 型结外 MZL 所占比例最高，而原发胃的 MZL 最为常见^[1]。MZL 的病因与某些炎症抗原的慢性免疫刺激有关，比如幽门螺旋杆菌（*helicobacter pylori*, Hp）导致胃 MALT 淋巴瘤，其他病原体包括鹦鹉热衣原体、伯氏疏螺旋体和空肠弯曲杆菌等^[2]。此外，HCV 也被发现和某些脾 MZL 和非胃 MZL 有关^[3]。

MZL 的治疗前评估除了淋巴瘤常规的体检、血液和生化检查、全身增强 CT 以外，结内和脾 MZL 需要接受骨髓活检和穿刺以明确分期，部分患者可以考虑进行全身 PET-CT 检查。对于胃 MZL，需要常规接受胃镜检查以及病灶部位的活检以明确病理以及 Hp 结果。欧洲胃肠淋巴瘤研究组推荐所有胃 MZL 患者接受超声胃镜检查，有助于评价淋巴瘤浸润胃壁的深度，从而准确分期，同时进行多部位活检^[4]。尿素呼气试验能够快速检测是否具有 Hp 感染，同时有助于重复评估抗 Hp 的治疗效果。HCV 检测不但有助于部分 MZL 的诊断，也可能作为治疗靶点。作为一种 B 细胞淋巴瘤，利妥昔单抗可用于 MZL 的治疗，因此 HBV 检测也是常规的项目。

在预后因素方面，Ⅲ~Ⅳ期、年龄 >70 岁和乳酸脱氢酶 > 正常值上限是原发结外 MALT 淋巴瘤 3 个不利的预后因素，由此组成的 MALT-IPi 将 MALT 淋巴瘤分为低、中、高 3 个危险分组，适用于原发胃和非原发胃的患者。

2 病理诊断

原发	内容	分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
结外	IHC	原发胃	CD20, CD79a, CD3, CD5, CD10, BCL2, κ/λ , CD21, CD23, cyclin D1, BCL6	MNDA	
	流式			κ/λ , CD19, CD20, CD5, CD23, CD10	
	基因			克隆性 <i>IG</i> 基因重排; t(11; 18)	

病理诊断 (续表)

原发	内容	分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
结外	IHC	非原发胃	CD20, CD79a, CD3, CD5, CD10, BCL2, κ/λ , CD21, CD23, cyclin D1, BCL6	MNDA	
	流式			κ/λ , CD19, CD20, CD5, CD23, CD10	
	基因			克隆性 <i>IG</i> 基因重排; t (11; 18), t (14; 18), t (3; 14), t (1; 14)	
结内	IHC		CD20, CD79a, CD3, CD5, CD10, BCL2, κ/λ , CD21, CD23, cyclin D1, BCL6		
	流式			κ/λ , CD19, CD20, CD5, CD23, CD10	
	基因			克隆性 <i>IG</i> 基因重排	

病理诊断（续表）

原发	内容	分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
脾	IHC		CD20, CD79a, CD3, CD5, CD10, BCL2, κ/λ , CD21, CD23, cyclin D1, BCL6, IgD, CD43, annexin A1, CD103		
	流式			κ/λ , CD19, CD20, CD5, CD23, CD10, CD43, CD103	
	基因			克隆性 <i>IG</i> 基因重排; Del7q, +3q, <i>NOTCH2</i> 及 <i>KLF2</i> 突变	

【注释】

MZL 的病理学诊断应在有经验的病理实验室进行，标准应参照 2016 版的 WHO 淋巴瘤分类^[6]。所有病理标本应常规进行免疫组织化学（IHC）的检测，MZL 的典型免疫表型是 CD5⁻，CD10⁻，CD20⁺，CD21^{-/+}，CD23^{-/+}，CD43^{-/+}，cyclin D1⁻ 和 MNDA^{+/-}，伴有显著浆细胞性分化的病例有 κ/λ 限制性表达，有条件的单位可以进行流式细胞的检测。部分 MALT 淋巴瘤可以出现 t(11; 18)，特别是 Hp 阴性的胃 MZL，常常预示疾病晚期和抗 Hp 疗效欠佳^[7, 8]。t(11; 18) 可以通过 PCR 或 FISH 的方法进行检测，有条件还可以进行 t(3; 14)、t(1; 14) 和 t(14; 18) 的检测。对于脾 MZL，可检测 -7q+、3q 等染色体异常或 *NOTCH2*、*KLF2* 等基因突变，此外，还可以通过检测 *MYD88* 突变和淋巴浆细胞淋巴瘤 / 华氏巨球蛋白血症（LPL/WM）鉴别^[9]，以及检测 *BRAF* 突变与毛细胞白血病进行鉴别^[10]。

3 分期

目前淋巴瘤标准的分期系统是 Lugano 分期，但对于 MZL 通常适用于非胃或结内 MZL^[11]。胃肠 MZL 通常采用 Ann Arbor 分期系统的 Lugano 改良版或胃肠淋巴瘤的 TNM 分期（巴黎分期），而脾 MZL 通常为脾单发，通过脾切除进行诊断和分期^[12, 13]。

分期	Ann Arbor 分期系统的 Lugano 改良版		TNM 分期	肿瘤浸润
I 期	局限于胃肠道（非连续性单个或多个病灶）			
	I E	黏膜、黏膜下	T1N0M0	黏膜、黏膜下
	I E	固有肌层、浆膜	T2N0M0	固有肌层
	I E		T3N0M0	浆膜
II 期	扩展到腹部			
	II E	区域淋巴结累及	T1-3N1M0	胃周淋巴结
	II E	远处淋巴结累及	T1-3N2M0	远处区域淋巴结
II E 期	II E	穿透浆膜累及邻近器官和组织	T4N0M0	侵犯邻近结构
IV 期		广泛结外累及或合并膈上淋巴结累及	T1-4N3M0	淋巴结侵犯横膈两侧 / 远处转移
	IV		T1-4N0-3M1	(骨髓或其他结外部位)

4 治疗

分期	分层 1	分层 2	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
I / II 期	结外	原发胃	抗 Hp 治疗 (2A 类证据) 放疗 (2A 类证据)		
		非原发胃	放疗 (2A 类证据)	利妥昔单抗 (2A 类证据)	
	结内		放疗 (2A 类证据)	利妥昔单抗 (2A 类证据)	
	脾	HCV 阳性	抗 HCV 治疗 (2A 类证据)		
		HCV 阴性	利妥昔单抗 (2A 类证据) 脾切除术 (2A 类证据)		

治疗（续表）

分期	分层 1	分层 2	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
III/IV 期	无症状		等待观察（2A 类证据）	临床试验 （2A 类证据）	
	有症状		利妥昔单抗 + 苯丁酸氮芥 （1B 类证据） 利妥昔单抗 + 苯达莫司汀 （2A 类证据） R-CHOP（2A 类证据） R-CVP（2A 类证据） 利妥昔单抗 + 来那度胺 （2A 类证据）	临床试验 （2A 类证据） 利妥昔单抗 + 化 疗 → 利妥昔单抗 维持（2A 类证据） 利妥昔单抗 + 氟达 拉滨（2A 类证据）	利妥昔单抗 （3 类证据）

【注释】

MZL 的治疗策略应参考原发部位和疾病分期。对于局限期的 MZL 患者，如果幽门螺旋杆菌（Hp）阳性，强烈推荐抗 Hp 治疗^[14-16]。抗 Hp 治疗后 3 个月应复查 Hp 状态和胃镜，如果 Hp 转

阴并且达到完全缓解（疗效评估采用 GELA 标准^[17]），则后续每 6~12 个月复查胃镜直至 5 年。抗 Hp 治疗后肿瘤缓解或残留，如果肿瘤没有合并出血等症状，则后续每 3~6 个月复查胃镜直至达到完全缓解。对于 II 期、大包块和具有 t(11; 18) 的 Hp 阳性患者，研究表明抗 Hp 的疗效欠佳，如治疗后复查提示肿瘤缩小不明显应尽早给予放疗。对于 Hp 阴性的胃 MZL，既往文献报道仍有一定比例的患者对于抗 Hp 治疗有效，这可能与假阴性或感染其他细菌所致，但治疗中需要密切观察以防短期内疾病进展^[18]。对于抗 Hp 治疗后肿瘤持续残留或者合并出血等症状，放疗是常用的挽救治疗模式^[19, 20]。其他结外 MZL 也可能与些特定病原体感染有关，如眼附属器淋巴瘤与鹦鹉热衣原体有关，采用多西环素治疗具有很好的疗效^[21-23]。此外，原发皮肤和小肠结外边缘区淋巴瘤分别与伯氏疏螺旋体和空肠弯曲杆菌感染有关，但抗感染治疗的证据十分有限。总之，对于原发胃以外部位的 I / II 期结外 MZL，放疗仍然是常用的治疗手段，部分不适合的患者可以考虑利妥昔单抗单药治疗。

对于 I / II 期结内 MZL，放疗是常用的治疗手段，部分不适合的患者可以考虑利妥昔单抗单药治疗。大样本资料显示，首程未接受放疗患者有较高的淋巴瘤相关病死率，显著高于放疗患者^[24]。对于脾 MZL，脾切除术既是诊断也是治疗手段。对于未经脾切除术的 MZL 患者，如果 HCV 阳性，可以考虑行抗 HCV 治疗^[25]。如果 HCV 阴性且患者具有脾肿大导致的血细胞下降或不适症状，利妥昔单抗单药是首选的治疗手段，而脾切除术可作为挽救治疗手段^[26]。

放疗照射野采用受累部位照射（ISRT），不做预防照射，根据受侵器官，临床靶区（CTV）通常需要包括整个器官，如眼、腮腺和全胃照射，放疗可以保存器官功能。根治性照射剂量 24~30Gy，

每次 1.5~2.0Gy。姑息性放疗的照射剂量为 $2 \times 2\text{Gy}$ 或其他剂量分割模式。

对于 III/IV 期或者经局部放疗失败的边缘区淋巴瘤，如果没有 B 症状、出血、血细胞下降、大包块或肿瘤快速进展等情况，可以参照惰性淋巴瘤的治疗原则给予等待观察。如果有上述情况，利妥昔单抗联合化疗是常用的治疗模式，但目前缺乏最佳的治疗方案。在一项名为 IELSG-19 的 III 期随机对照研究中，与单药苯丁酸氮芥和利妥昔单抗相比，利妥昔单抗联合苯丁酸氮芥获得较高的完全缓解率、无事件生存和无进展生存，但总生存 3 组没有差别^[27]。在另一项针对惰性淋巴瘤的 III 期随机对照研究中，利妥昔单抗联合苯达莫司汀优于传统的 R-CHOP 方案，但在 MZL 的亚组分析中没有差别^[28]。在其他单独针对 MZL 的 II 期研究中，利妥昔单抗分别联合苯达莫司汀、CHOP、CVP、来那度胺和氟达拉滨也获得了很好的治疗效果，但联合氟达拉滨的毒性较大^[29-34]。对于一线治疗后肿瘤缓解的患者，可以考虑利妥昔单抗每 2 个月一次为期 2 年的维持治疗^[35]。

对于既往含利妥昔单抗方案治疗失败的边缘区淋巴瘤，如果既往治疗有效且缓解期超过 2 年可以考虑使用原方案治疗（蒽环类药物除外），否则可改用其他方案。在一项前瞻性 II 期研究中，伊布替尼单药针对这部分患者获得了一定的挽救治疗效果，总体缓解率为 48%，中位无进展生存为 14.2 个月^[36]。其他有效的靶向药物包括 PI3K 抑制剂，但目前均未在国内批准上市^[37]。总体而言，鉴于 III/IV 期边缘区淋巴瘤缺乏 1 类证据的治疗方案，推荐患者参加临床试验也是合理的选择。

表 1 常用Ⅲ/Ⅳ期边缘区淋巴瘤的治疗方案

化疗方案	剂量	用药时间	时间及周期
利妥昔单抗 + 苯丁酸氮芥	利妥昔单抗 375mg/m ²	第 1, 8, 15, 22 天 (第 1~8 周)	28 天为一个周期
	苯丁酸氮芥 6mg/m ²	第 1 天 (第 9, 13, 17, 21 周) 第 1~8 周连续服药 6 周, 停药 2 周 第 9~24 周服药 2 周, 停药 2 周	
利妥昔单抗 + 苯达莫司汀	利妥昔单抗 375mg/m ²	第 1 天	28 天为一个周期
	苯达莫司汀 90mg/m ²	第 1~2 天	
R-CHOP	利妥昔单抗 375mg/m ²	第 1 天	21 天为一个周期
	环磷酰胺 750mg/m ²	第 1 天	
	长春新碱 1.4mg/m ² (最大 2mg)	第 1 天	
	多柔比星 50mg/m ²	第 1 天	
	泼尼松 100mg	第 1~5 天	

表 1 常用 III / IV 期边缘区淋巴瘤的治疗方案 (续表)

化疗方案	剂量	用药时间	时间及周期
R-CVP	利妥昔单抗 375mg/m ²	第 1 天	21 天为一个周期
	环磷酰胺 750mg/m ²	第 1 天	
	长春新碱 1.4mg/m ² (最大 2mg)	第 1 天	
	泼尼松 100mg	第 1~5 天	
利妥昔单抗 + 来那度胺	利妥昔单抗 375mg/m ²	第 1 天	28 天为一个周期
	来那度胺 20mg	第 1~21 天	
利妥昔单抗 + 氟达拉滨	利妥昔单抗 375mg/m ²	第 1 天	28 天为一个周期
	氟达拉滨 25mg/m ²	第 1~5 天	

参考文献

- [1] A CLINICAL EVALUATION OF THE INTERNATIONAL LYMPHOMA STUDY GROUP CLASSIFICATION OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMA. The non-Hodgkin's lymphoma classification project. *Blood*, 1997, 89 (11) : 3909-3918.
- [2] PONZONI M, FERRERI A J. Bacteria associated with marginal zone lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2017, 30 (1-2) : 32-40.
- [3] ARMAND M, BESSON C, HERMINE O, et al. Hepatitis C virus-Associated marginal zone lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2017, 30 (1-2) : 41-49.
- [4] RUSKONÉ-FOURMESTRAUX A, FISCHBACH W, ALEMAN B M, et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut*, 2011, 60 (6) : 747-758.
- [5] THIEBLEMONT C, CASCIONE L, CONCONI A, et al. A MALT lymphoma prognostic index. *Blood*, 2017, 130 (12) : 1409-1417.
- [6] SWERDLOW S H, CAMPO E, PILERI S A, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016, 127 (20) : 2375-2390.
- [7] YE H, LIU H, RADERER M, et al. High incidence of t (11; 18) (q21; q21) in *Helicobacter pylori*-

negative gastric MALT lymphoma. *Blood*, 2003, 101 (7) : 2547-2555.

- [8] LIU H, YE H, RUSKONE-FOURMESTRAUX A, et al. T (11; 18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology*, 2002, 122 (5) : 1286-1294.
- [9] GACHARD N, PARRENS M, SOUBEYRAN I, et al. IGHV gene features and MYD88 L265P mutation separate the three marginal zone lymphoma entities and Waldenstrom macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphomas. *Leukemia*, 2013, 27 (1) : 183-189.
- [10] ARCAINI L, ZIBELLINI S, BOVERI E, et al. The BRAF V600E mutation in hairy cell leukemia and other mature B-cell neoplasms. *Blood*, 2012, 119 (1) : 188-191.
- [11] CHESON B D, FISHER R I, BARRINGTON S F, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (27) : 3059-3068.
- [12] ROHATINER A, D' AMORE F, COIFFIER B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol*, 1994, 5 (5) : 397-400.
- [13] RUSKONE-FOURMESTRAUX A, DRAGOSICS B, MORGNER A, et al. Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas. *Gut*, 2003, 52 (6) : 912-913.
- [14] STATHIS A, CHINI C, BERTONI F, et al. Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradi-

- cation in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Ann Oncol*, 2009, 20 (6) : 1086-1093.
- [15] ZULLO A, HASSAN C, CRISTOFARI F, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8 (2) : 105-110.
- [16] NAKAMURA S, SUGIYAMA T, MATSUMOTO T, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut*, 2012, 61 (4) : 507-513.
- [17] COPIE-BERGMAN C, WOTHERSPOON A C, CAPELLA C, et al. Gela histological scoring system for post-treatment biopsies of patients with gastric MALT lymphoma is feasible and reliable in routine practice. *Br J Haematol*, 2013, 160: 47-52.
- [18] ZULLO A, HASSAN C, ANDRIANI A, et al. Treatment of low-grade gastric MALT lymphoma unresponsive to *Helicobacter pylori* therapy: a pooled-data analysis. *Med Oncol*, 2010, 27: 291-295.
- [19] WIRTH A, GOSPODAROWICZ M, ALEMAN B M, et al. Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: a retrospective, multi-centre, International Extranodal Lymphoma Study Group study. *Ann Oncol*, 2013, 24 (5) : 1344-1351.
- [20] RUSKONÉ-FOURMESTRAUX A, MATYSIAK-BUDNIK T, FABIANI B, et al. Exclusive moderate-dose radiotherapy in gastric marginal zone B-cell MALT lymphoma: Results of a prospective

- study with a long term follow-up. *Radiother Oncol*, 2015, 117 (1) : 178-182.
- [21] FERRERI A J, PONZONI M, GUIDOBONI M, et al. Bacteria-eradicating therapy with doxycycline in ocular adnexal MALT lymphoma: a multicenter prospective trial. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98 (19) : 1375-1382.
- [22] FERRERI A J, GOVI S, PASINI E, et al. *Chlamydophila psittaci* eradication with doxycycline as first-line targeted therapy for ocular adnexae lymphoma: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (24) : 2988-2994.
- [23] HAN J J, KIM T M, JEON Y K, et al. Long term outcomes of first-line treatment with doxycycline in patients with previously untreated ocular adnexal marginal zone B lymphoma. *Ann Hematol*, 2015, 94 (4) : 575-581.
- [24] OLSZEWSKI A J, DESAI A. Radiation therapy administration and survival in stage I / II extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88 (3) : 642-649.
- [25] KELAIDI C, ROLLOT F, PARK S, et al. Response to antiviral treatment in hepatitis C virus associated marginal zone lymphomas. *Leukemia*, 2004, 18: 1711-1716.
- [26] KALPADAKIS C, PANGALIS G A, ANGELOPOULOU M K, et al. Should rituximab replace splenectomy in the management of splenic marginal zone lymphoma ? *Best Pract Res Clin Haematol*, 2018, 31 (1) : 65-72.

- [27] ZUCCA E, CONCONI A, MARTINELLI G, et al. Final results of the IELSG-19 randomized trial of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: improved event-free and progression-free survival with rituximab plus chlorambucil versus either chlorambucil or rituximab monotherapy. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (17) : 1905-1912.
- [28] RUMMEL M J, NIEDERLE N, MASCHMEYER G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*, 2013, 381 (9873) : 1203-1210.
- [29] SALAR A, DOMINGO-DOMENECH E, PANIZO C, et al. First-line response-adapted treatment with the combination of bendamustine and rituximab in patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT2008-01) : a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Hematol*, 2014, 1: e104-e111.
- [30] SALAR A, DOMINGO-DOMENECH E, PANIZO C, et al. Long-term results of a phase II study of rituximab and bendamustine for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood*, 2017, 130: 1772-1774.
- [31] RADERER M, WOHRER S, STREUBEL B, et al. Activity of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin/mitoxantrone, vincristine and prednisone in patients with relapsed MALT lymphoma. *Oncology*, 2006, 70: 411-417.

- [32] KANG H J, KIM W S, KIM S J, et al. Phase II trial of rituximab plus CVP combination chemotherapy for advanced stage marginal zone lymphoma as a first-line therapy: Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) study. *Ann Hematol*, 2012, 91: 543-551.
- [33] KIESEWETTER B, WILLENBACHER E, WILLENBACHER W, et al. A phase 2 study of rituximab plus lenalidomide for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood*, 2017, 129: 383-385.
- [34] BROWN J R, FRIEDBERG J W, FENG Y, et al. A phase 2 study of concurrent fludarabine and rituximab for the treatment of marginal zone lymphomas. *Br J Haematol*, 2009, 145 (6) : 741-748.
- [35] RUMMEL M J, KOENIGSMANN M, CHOW K U, et al. Two years rituximab maintenance vs. observation after first line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with marginal zone lymphoma (MZL) : Results of a prospective, randomized, multicenter phase 2 study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial) . *ASCO*, 2018, 36: abstract 7515.
- [36] NOY A, DE VOS S, THIEBLEMONT C, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood*, 2017, 129 (16) : 2224-2232.
- [37] DREYLING M, SANTORO A, MOLLICA L, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition by copanlisib in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol*, 2017, 35: 3898-3905.

外周 T 细胞淋巴瘤

1 治疗前评估

I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
体检（包括体力状态评分）； 常规血液和生化检查； 乙型肝炎病毒（HBV）和丙型肝炎病毒（HCV） 检测； 骨髓活检和 / 或穿刺； 全身增强 CT； 中枢神经系统（CNS）受累行头颅 MRI； 胃肠道受累行胃肠镜检查 心脏超声检查（如果化疗方案包括蒽环类药物） 育龄期妇女行妊娠检测	全身 PET-CT	浅表淋巴结和腹部盆腔 B 超

注：预防性腰穿 + 鞘注在外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）中的意义仍不明确。

2 病理诊断

内容	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
IHC	CD20, CD3, CD10, Ki-67, CD5, CD30, CD2, CD4, CD8, CD7, CD56, CD21, PD1/CD279, ALK, 细胞毒性分子	CXCL13, ICOS, κ/λ , BCL6, TCRdelta, TCRbeta, TCRgamma	
流式		κ/λ , CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, CD20, CD30, CD4, CD8, CD7, CD2; TCRalpha, TCRbeta, TCRgamma	
基因	EBER-ISH	PCR 检测 TCR 重排; 如为间变淋巴瘤激酶 (ALK) 阴性间变大细胞淋巴瘤 (ALCL), 检测 <i>DUSP22/IRF4</i> 或 <i>TP63</i> 重排; 血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤 (AITL) 检测 <i>IDH2</i> 、 <i>TET2</i> 、 <i>DNMT3A</i> 、 <i>RHOA</i> 突变 高危人群检测血清 HTLV-1	

【注释】

外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）是一组起源于胸腺后成熟 T 细胞的异质性疾病，亚洲国家更多见，约占所有淋巴瘤的 21.4%^[1]。依靠组织病理学和免疫组化分析明确诊断，对 PTCL 亚型的诊断应遵循 2016 版世界卫生组织（WHO）分类^[2]。病理检查需要注意：① T 细胞受体（TCR）克隆基因重排也可见于反应性 / 炎症性疾病过程，因此不能用作诊断 T 细胞淋巴瘤的唯一依据。② AITL 偶会与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）并存，需要进行免疫组化及基因重排检测加以识别。本章节所指 PTCL 亚型包括：外周 T 细胞淋巴瘤非特指型（PTCL-NOS）、AITL、ALK 阳性 ALCL、ALK 阴性 ALCL 等。

3 分期

参照 2014 年 Lugano 分期标准，见附录 1。

4 治疗

4.1 初治患者的治疗

分层	分期	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
ALK 阳性 ALCL	I ~ II 期	CHOEP (1A 类证据) CHOP (2A 类证据) DA-EPOCH (2A 类证据)	受累部位巩固放疗 (2A 类证据)	
	III ~ IV 期	CHOEP (1A 类证据) CHOP (2A 类证据) DA-EPOCH (2A 类证据)	自体造血干细胞移植 (ASCT) 巩固 (高危 IPI 患者) (2A 类证据)	
除外 ALK 阳性 ALCL	I ~ IV 期	临床试验 CHOEP (1A 类证据) CHOP (2A 类证据) DA-EPOCH (2A 类证据) ASCT 巩固 (2A 类证据)	受累部位巩固放疗 (2A 类证据)	Hyper CVAD/ MA (3 类证据)

【注释】

(1) CHOP 方案

环磷酰胺 $750\text{mg}/\text{m}^2$, d1

多柔比星 $40\sim 50\text{mg}/\text{m}^2$, d1

长春新碱 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$, d1 (最大剂量 2mg)

泼尼松 100mg, d1~5

每 21 天重复。

(2) CHOEP 方案

环磷酰胺 $750\text{mg}/\text{m}^2$, d1

长春新碱 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$, d1 (最大剂量 2mg)

多柔比星 $40\sim 50\text{mg}/\text{m}^2$, d1

依托泊苷 $100\text{mg}/\text{m}^2$, d1~3

泼尼松 100mg, d1~5

每 21 天重复。

(3) DA-EPOCH 方案

依托泊苷 $50\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, d1~4, 96h 连续输注

长春新碱 $0.4\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, d1~4, 96h 连续输注

多柔比星 $10\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, d1~4, 96h 连续输注

环磷酰胺 $750\text{mg}/\text{m}^2$, d5

泼尼松 $60\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, d1~5

每 21 天重复。

DA-EPOCH 剂量调整原则

①每次化疗后都需预防性使用粒细胞集落刺激因子。

②如果上周期化疗后中性粒细胞减少未达Ⅳ度，可以在上一周期化疗剂量基础上将依托泊苷、多柔比星和环磷酰胺的剂量上调 20%。

③如果上周期化疗后中性粒细胞减少达Ⅳ度，但在 1 周内恢复，保持原剂量不变。

④如果上周期化疗后中性粒细胞减少达Ⅳ度，且持续时间超过 1 周，或血小板下降达Ⅳ度，在上一周期化疗剂量基础上将依托泊苷、多柔比星和环磷酰胺的剂量下调 20%。

⑤剂量调整如果是在起始剂量以上，则上调时依托泊苷、多柔比星和环磷酰胺一起上调；剂量调整如果是在起始剂量以下，则下调时仅下调环磷酰胺。

(4) Hyper CVAD/MA 方案

A 方案

环磷酰胺 $300\text{mg}/\text{m}^2$, q12h, IV (持续 2h 以上), d1~3

美司钠 $600\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, CTX 用药前 1h 至最后 1 次 CTX 后 12h

多柔比星 $16.6\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 连续输注 72h, d4~6

地塞米松 40mg/d, d1~4, d11~14

长春新碱 1.4mg/m², 最大 2mg, d4, d11

B 方案

甲氨蝶呤 1g/m², d1 (亚叶酸钙解救)

阿糖胞苷 3g/m², q12h., d2~3 (备注: 鉴于阿糖胞苷骨髓抑制毒性较重, 尤其是对血小板的抑制较重, 可导致化疗延迟甚至中止, 因此各中心可根据患者年龄、体力情况、淋巴瘤病情等综合判断, 酌情调整剂量)

ALK 阳性 ALCL 较其他类型 PTCL 预后好。经过含蒽环类药物的方案治疗后, ALK 阳性 ALCL 的 5 年无失败生存率和总生存率分别为 60% 和 70%, 明显优于其他类型 PTCL^[3]。推荐 I~II 期患者接受 6 周期化疗 (CHOEP, CHOP-21 或 DA-EPOCH) 联合或不联合受累部位放疗 (ISRT; 30~40Gy), 或者 3~4 周期化疗联合 ISRT (30~40Gy)。III~IV 期 ALK 阳性 ALCL 患者接受 6 周期化疗 (CHOEP, CHOP-21 或 DA-EPOCH)。高危国际预后指数 (IPI) 患者可以接受大剂量化疗联合 ASCT 巩固, 但目前无前瞻性大样本量研究证实该结论。伴 *DUSP22* 重排的 ALK 阴性 ALCL 的预后与 ALK 阳性患者相似, 治疗可以依据 ALK 阳性 ALCL 治疗原则。

与 ALK 阳性 ALCL 相比, 其他类型 PTCL 预后不佳。CHOEP 能够提高年轻 PTCL 患者 (<60 岁) 的无事件生存 (EFS)。但由于 CHOEP 的毒性较强, 年龄大于等于 60 岁患者, 建议采用 CHOP-21 方案。而高危患者 (除外 ALK 阳性 ALCL) 接受 CHOP 或者 CHOEP 方案预后较差^[4]。一项小样本量前瞻性研究发现 DA-EPOCH 方案能够改善患者的 EFS 和总生存 (OS)^[5]。在一项前瞻性大样

本量研究（除外 ALK 阳性 ALCL）中，CHOEP 联合自体造血干细胞移植巩固可以提高 PTCL 患者的无进展生存（PFS）和 OS^[6]。由于患者预后较差，推荐这部分患者首选参加临床试验。如无合适的试验，推荐接受 6 周期化疗联合或者不联合 ISRT（30~40Gy）。化疗方案包括：CHOEP，CHOP-14，CHOP-21，DA-EPOCH。有条件患者可在一线治疗缓解后接受大剂量化疗联合 ASCT 巩固。部分 PTCL（如肝脾 T 细胞淋巴瘤）预后极差，可以选择一线异基因造血干细胞移植（allo-SCT）巩固^{[7][8]}，但也缺乏大样本量研究数据支持。

4.2 复发难治患者的治疗

分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
符合移植条件	临床试验 西达本胺（1A 类证据） 克唑替尼（ALK+ ALCL）（2A 类证据） 普拉曲沙*（2A 类证据） 苯达莫司汀（2A 类证据） 吉西他滨（2A 类证据） DHAP（2A 类证据） ESHAP（2A 类证据） GDP（2A 类证据） GemOx（2A 类证据） ICE（2A 类证据）	allo-SCT（2A 类证据） ASCT（2A 类证据）	来那度胺（3 类证据） 硼替佐米（3 类证据）

复发难治患者的治疗（续表）

分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
不符合移植条件	临床试验 西达本胺（1A 类证据） 克唑替尼（ALK+ ALCL）（2A 类证据） 普拉曲沙*（2A 类证据） 苯达莫司汀（2A 类证据） 吉西他滨（2A 类证据） DHAP（2A 类证据） ESHAP（2A 类证据） GDP（2A 类证据） GemOx（2A 类证据） ICE（2A 类证据）	姑息放疗 （2A 类证据） 最佳支持治疗 （2A 类证据）	来那度胺（3 类证据） 硼替佐米（3 类证据）

*. 该药物已经在国外批准上市，但国内尚未批准上市

【注释】

（1）西达本胺方案

西达本胺 30mg，口服，每周 2 次。

（2）吉西他滨方案

吉西他滨 1 200mg/m²，d1，d8，d15，每 28 天重复。

(3) DHAP 方案

地塞米松 40mg/d, d1~4 (原方案为该剂量, 各中心可酌情调整)

顺铂 100mg/m² 24h 连续输注, d1

阿糖胞苷 2g/m² q12h., d2

每 21 天重复。

(4) ESHAP 方案

依托泊苷 60mg/m², d1~4

甲泼尼龙 500mg, d1~4

顺铂 25mg/m², 96h 连续输注, d1~4

阿糖胞苷 2g/m², d5

每 21 天重复。

(5) GDP 方案

吉西他滨 1000mg/m², d1, d8

顺铂 75mg/m², d1

地塞米松 40mg, d1~4

每 21 天重复。

(6) GemOx 方案

吉西他滨 1000mg/m², d1

奥沙利铂 $100\text{mg}/\text{m}^2$, d1

每 14 天重复。

(7) ICE 方案

异环磷酰胺 $5\text{g}/\text{m}^2$, d2 (100% 剂量美司钠解救), 24h 连续输注

卡铂 (按照 $\text{AUC}=5$ 计算, 单次剂量 $\leq 800\text{mg}$), d2

依托泊苷 $100\text{mg}/\text{m}^2$, d1~3

每 21 天重复。

(8) 来那度胺方案

来那度胺 25mg, 口服, d1~21, 每 28 天重复。

(9) 硼替佐米方案

硼替佐米 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$, d1, d4, d8, d11, 每 21 天重复。

复发难治患者应尽量再取活检病理证实 (尤其是 AITL 患者, 可能复发时伴发 DLBCL)。复发难治患者首选参加临床试验。多个研究证实部分挽救化疗方案在复发难治 PTCL 患者中的作用, 但没有前瞻性对照研究证实哪种方案更优。对于不符合移植条件的患者, 根据患者身体条件选择是否给予强烈方案化疗 (如 DHAP, ESHAP, GDP, GemOx, ICE 等)。一些新药的出现为这部分患者带来希望。西达本胺是一种新型口服组蛋白去乙酰化酶抑制剂, 研究结果显示其可改善复发难治 PTCL 患者的生存^{[9] [10]}。普拉曲沙通过抗叶酸发挥抗肿瘤作用, II 期研究结果显示能够改善既往接受多种化疗方案治疗患者的生存^[11]。另外一项前瞻性 II 期研究证实烷化剂苯达莫司汀也对部分复

发难治 PTCL 患者有效^[12]。免疫调节剂来那度胺在复发难治 PTCL 中也显示初步疗效^[13]。小样本量研究证实 ALK 抑制剂克唑替尼能够有效治疗 ALK 阳性淋巴瘤^[14]。另外一项小样本量研究认为蛋白酶体抑制剂硼替佐米可能对复发难治 PTCL 患者有效^[15]。对于敏感复发 / 进展患者, 若有合适供者, 推荐选择 allo-SCT^[16]^[17]。若无合适供者, 可选择 ASCT。

参考文献

- [1] 李小秋, 李甘地, 高子芬, 等. 中国淋巴瘤亚型分布: 国内多中心性病例 10 002 例分析. 诊断学理论与实践, 2012, 11 (2): 111-115.
- [2] SWERDLOW S H, CAMPO E, PILERI S A, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasma. Blood, 2016, 127 (20): 2375-2390.
- [3] SAVAGE K J, HARRIS N L, VOSE J M, 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. Blood, 2008, 111 (12): 5496-5504.
- [4] 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. Blood, 2010, 116 (18): 3418-3425.

- [5] DUNLEAVY K, PITTALUGA S, SHOVLIN M, et al. Phase II trial of dose-adjusted EPOCH in untreated systemic anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica*, 2016, 101 (1) : e27-29.
- [6] d'AMORE F, RELANDER T, LAURITZSEN G F, et al. Ten years median follow-up of the NOR-DIC NLG-T-01 trial on CHOEP and upfront autologous transplantation in peripheral T-cell lymphomas. *Hematological Oncology*, 2015, 33 (Suppl S1) : Abstract 074.
- [7] KONUMA T, OOI J, TAKAHASHI S, et al. Allogeneic stem cell transplantation for hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 2007, 48 (3) : 630-632.
- [8] VOSS M H, LUNNING M A, MARAGULIA J C, et al. Intensive induction chemotherapy followed by early high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation results in improved outcome for patients with hepatosplenic T-cell lymphoma: a single institution experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2013, 13 (1) : 8-14.
- [9] SHI Y, DONG M, HONG X, et al. Results from a multicenter, open-label, pivotal phase II study of chidamide in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*, 2015, 26 (8) : 1766-1771.
- [10] SHI Y, JIA B, XU W, et al. Chidamide in relapsed or refractory peripheral T cell lymphoma: a multicenter real-world study in China. *J Hematol Oncol*, 2017, 10 (1) : 69.
- [11] O'CONNOR O A, PRO B, PINTER-BROWN L, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL Study. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (9) : 1182-1189.

- [12] DAMAJ G, GRESSIN R, BOUABDALLAH K, et al. Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (1) : 104-110.
- [13] MORSCHHAUSER F, FITOUSSI O, HAIOUN C, et al. A phase 2, multicenter, single-arm, open-label study to evaluate the safety and efficacy of single-agent lenalidomide (Revlimid) in subjects with relapsed or refractory peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: the EXPECT trial. *Eur J Cancer*, 2013, 49 (13) : 2869-2876.
- [14] GAMBACORTI PASSERINI C, FARINA F, STASIA A, et al. Crizotinib in advanced, chemoresistant anaplastic lymphoma kinase-positive lymphoma patients. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106 (2) : djt378.
- [15] ZINZANI P L, MUSURACA G, TANI M, et al. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (27) : 4293-4297.
- [16] SMITH S M, BURNS L J, van BESIEEN K, et al. Hematopoietic cell transplantation for systemic mature T-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (25) : 3100-3109.
- [17] BEITINJANEH A, SALIBA R M, MEDEIROS L J, et al. Comparison of survival in patients with T cell lymphoma after autologous and allogeneic stem cell transplantation as a frontline strategy or in relapsed disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (5) : 855-859.

结外 NK/T 细胞淋巴瘤，鼻型

1 治疗前评估

	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
常规检查	完整病史采集； B 症状（发热：体温超过 38℃，连续 3d 以上； 体重减轻：6 个月内超过 10%；盗汗：夜间为主）； 体格检查； 体能状态评估（ECOG 体能评分）	间接鼻咽镜和 / 或 喉镜	
实验室检查	全血细胞计数，肝肾功能、乳酸脱氢酶，血浆 EB 病毒 DNA，血清 β 2- 微球蛋白，HBV，HIV， 育龄妇女须行妊娠试验	止凝血功能，血清铁 蛋白，NK 细胞活性、 可溶性 CD25 检测	
影像学检查	上呼吸消化道内镜；头颈部增强 MRI（鼻腔和鼻 咽等原发部位）；颈部、胸部、腹部、盆腔增强 CT；颅脑增强 MRI（中枢侵犯）	全身 PET-CT	鼻腔增强 CT 浅表淋巴结 和腹部 B 超

治疗前评估 (续表)

	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
骨髓检查	骨髓活检和 / 或穿刺, 骨髓活检的病理学检查应增加 EBER 原位杂交检测。(骨髓活检样本长度至少应在 1.6cm 以上)	骨髓流式细胞术检测	
其他	12 导联心电图, 心脏彩超 (左室射血分数) 或多门控探测 (MUGA) 扫描, 胃肠内镜检测 (消化道侵犯)		

【注释】

结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤 (NKTCL) 最常见的发病部位是鼻腔。主要表现为鼻或面中线进行性的破坏性病变, 鼻腔、鼻咽及腭部为最常见, 其次为口咽、喉咽、扁桃体。鼻腔肿块引起的鼻塞、鼻腔分泌物和鼻出血是常见的首发症状。初诊时, 70%~90% 的患者为 I~II 期, 10%~30% 为 III~IV 期。病程为侵袭性, 疾病可迅速扩散到结外部位, 主要为皮肤、胃肠道和睾丸等, 但很少累及淋巴结, 晚期病变常出现肝脏、脾脏肿大。对于初诊患者, 应当对于上述部位进行仔细的体格检查。

血浆 EBV-DNA 检测。全血并不是最佳的检测介质, 全血中白细胞计数, 记忆 B 细胞数量和白

细胞 DNA 都有可能导致定量聚合酶链反应 (PCR) 检测误差。血浆检测优于全血。血浆 EBV-DNA 定量在诊断时可间接测定淋巴瘤负荷。治疗过程中, 还能提示淋巴瘤对治疗反应的动态变化。在治疗结束时, EBV-DNA 对微小残留病灶作出估计, 对预后有重要意义^[1]。

2 病理诊断

	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
组织学检查	切取(咬取)活检或经内镜活检, 典型形态表现为弥漫性异型淋巴细胞浸润和血管中心性、破坏性生长, 并导致组织坏死, 以及黏膜、皮肤等部位溃疡 ^[2-5]	空芯针穿刺活检	
IHC	CD20, CD3, CD56, 细胞毒分子(颗粒酶 B, 穿孔素, TIA-1), Ki-67 ^[6-7]	CD2, CD4, CD5, CD7, CD8, CD30	
基因	EBER-ISH	<i>TCR</i> 基因重排检测有助于判断肿瘤细胞系表型, 或和其他 T 细胞淋巴瘤鉴别; <i>DDX3X</i> , <i>ECSIT V140A</i>	

【注释】

随着近年来二代测序技术的应用，有研究发现部分基因与预后相关。调控RNA的一个重要基因-mRNA解旋酶*DDX3X*基因在NK/TCL中存在高频突变，是患者预后不良的分子标志^[8]。最新研究发现NK/TCL患者中，ECSIT（Evolutionarily Conserved Signaling Intermediate in Toll pathways）基因*VI40A* [第140位缬氨酸（Val）突变为丙氨酸（Ala）]的突变，容易诱发临床噬血细胞综合征^[9]。

3 分期和风险分层

结外鼻型NK/TCL仍以Ann Arbor分期为主要原则，参照Lugano分期修正原则（附录1），I期指原发于结外部位，无区域或远处淋巴结转移；II期指原发结外部位伴横膈同侧区域淋巴结转移；III期指原发结外部位伴横膈两侧淋巴结转移；IV期指伴远处结外器官转移。原发结外部位广泛受侵是局部肿瘤负荷指标，是影响预后的重要因素^[10]。NK/TCL根据原发病灶不同的解剖部位，分为上呼吸道原发NK/TCL（upper aerodigestive tract, UAT-NK/TCL）和非上呼吸道原发NK/TCL（non-upper aerodigestive tract, NUAT-NK/TCL）两种临床亚组。前者临床常见，占NK/TCL的80%以上，好发于面部中线部位，以鼻腔最常见，韦氏环（包括鼻咽、口腔及口咽）次之；NUAT-NK/TCL仅占NK/TCL的10%~20%，常侵犯皮肤、胃肠道、睾丸、肺脏和肝脏等，恶性程度更高，晚期患者比例高，预后差。

根据临床和生物预后因素对结外鼻型 NKTCL 进行风险分层，指导治疗和预后判断。目前，针对结外鼻型 NKTCL 风险分层的模型主要有两个：NRI^[11, 12] 和 PINK^[13]（表 1），都是以现代非蒽环类化疗方案为基础，且经过大样本验证。列线图简化风险指数（nomogram-revised risk index, NRI）模型可以更好地将早期 NKTCL 分为早期低危、中低危、中高危和高危四个组，指导早期患者的风险分层治疗^[11, 12]。局部超腔侵犯（PTI）定义为肿瘤超出原发部位，侵犯至临近邻近解剖结构^[10]。

表 1 NKTCL 预后模型

预后模型	危险因素	风险指数	风险分组
NRI	年龄 >60 岁 (vs. ≤ 60 岁)	1	0 = 低危
	II 期 (vs. I 期)	1	1 = 中低危
	III~IV 期 (vs. I 期)	2	2 = 中高危
	ECOG 评分 ≥ 2 (vs. 0~1)	1	3 = 高危
	LDH 增高 (vs. 正常)	1	≥ 4 = 极高危
	PTI (vs. 无)	1	
早期调整 NRI	年龄 >60 岁 (vs. ≤ 60 岁)	1	0 = 低危
	II 期 (vs. I 期)	1	1 = 中低危

NKTCL 预后模型 (续表)

预后模型	危险因素	风险指数	风险分组
	ECOG 评分 ≥ 2 (vs. 0~1)	1	2 = 中高危
	LDH 增高 (vs. 正常)	1	≥ 3 = 高危
	PTI (vs. 无)	1	
PINK	年龄 >60 岁 (vs. ≤ 60 岁)	1	0 = 低危
	III~IV期 (vs. I~II期)	1	1 = 中危
	远处淋巴结受侵 (vs. 无)	1	≥ 2 = 高危
	非鼻腔 (vs. 鼻腔)	1	
PINK-E	年龄 >60 岁 (vs. ≤ 60 岁)	1	0-1 = 低危
	III~IV期 (vs. I~II期)	1	2 = 中危
	远处淋巴结受侵 (vs. 无)	1	≥ 3 = 高危
	非鼻腔 (vs. 鼻腔)	1	
	血浆 EBV-DNA 阳性 (vs. 阴性)	1	

4 治疗

NKTCL 早期和晚期治疗原则完全不同，早期以放疗和化疗综合治疗为主，而晚期以化疗为主。早期结外鼻型 NKTCL 的治疗建议进行风险分层治疗。

4.1 初治 I ~ II 期 NKTCL 治疗策略

分期和	风险分层		I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
IE 期	早期低危： 无任何危险因素 *		扩大受累部位放疗 ^[14]	扩大受累部位放疗 ± 含门冬酰胺酶方案化疗	

初治 I~II 期 NKTCL 治疗策略 (续表)

分期和	风险分层		I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
I E 期 或 II E 期	早期中危和 高危: ≥ 1 个危险因素	适合化 疗	扩大受累部位放疗序贯含门 冬酰胺酶方案化疗 ^[15] ; 或 含门冬酰胺酶方案诱导化疗 序贯扩大受累部位放疗 ^[16, 17] ; 或 夹心放化疗 (含门冬酰胺酶 方案, 非 SMILE 方案) ^[18-20]	含 SMILE 方案夹 心化放疗 ^[21] 同期放化疗 (含门冬酰胺酶方 案) ^[22-24] ; 临床试验	
		不适合 化疗	扩大受累部位放疗	临床试验	

* 早期 NKTCL 风险分层的危险因素根据早期调整 NRI 标准决定, 包括: 年龄 >60 岁, LDH 增高, PTI, ECOG 评分 ≥ 2 , II 期。

【注释】

P-GemOx 方案

培门冬酶 $2\ 500\text{IU}/\text{m}^2$, d1

吉西他滨 $1\ 250\text{mg}/\text{m}^2$, d1

奥沙利铂 $80\text{mg}/\text{m}^2$, d1

每 21 天重复。

COEP-L 方案

CTX $750\text{mg}/\text{m}^2$ d1

VCR $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ d1 (最大 2mg)

VP-16 $60\text{mg}/\text{m}^2$ d1~3

PDN 100mg d1~5

培门冬酶 $2\ 500\text{IU}/\text{m}^2$ d2

每 21 天重复。

LOP 方案

培门冬酶 $2\ 500\text{IU}/\text{m}^2$, d1

VCR $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ d1 (最大 2mg)

PDN 100mg, d1~5

每 14~21 天重复。

SMILE 方案

甲氨蝶呤 $2\text{g}/\text{m}^2$ ，连续输注 6h，d1

亚叶酸钙 $15\text{mg} \times 4$ 次，d2~4

异环磷酰胺 $1500\text{mg}/\text{m}^2$ ，d2~4

美司钠 $300\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 次，d2~4

地塞米松 $40\text{mg}/\text{d}$ ，d2~4

依托泊苷 $100\text{mg}/\text{m}^2$ ，d2~4

左旋门冬酰胺酶 $6000\text{U}/\text{m}^2$ ，d8，d10，d12，d14，d16，d18，d20

每 28 天重复。

第 6 天开始给予粒细胞集落刺激因子直至白细胞 $>5 \times 10^9/\text{L}$ 。

【注释】

早期 NKTCL 需要进行风险分层治疗，I 期无危险因素（年龄 <60 岁，ECOG 0~1 分，LDH 正常，I 期无原发肿瘤局部广泛侵犯），单纯放疗即可取得较好的效果，和综合治疗结果相似；单纯放疗、放疗后化疗和化疗后放疗的 5 年生存率分别为 88.8%、86.9% 和 86.3% ($P=0.972$)^[14]。I 期伴有危险因素及 II 期放疗和化疗综合治疗是标准治疗，单纯放疗或单纯化疗都存在高的进展和复发风险。早期 NKTCL 即使诱导化疗达到 CR，仍有很高的复发率，总生存率较综合治疗组低^[25]，因此，

不推荐单纯化疗。早期 NKTCL 接受综合治疗时，有诱导化疗序贯放疗、夹心放化疗或放疗后序贯辅助化疗等，目前诱导化疗序贯放疗是临床最多选择的模式；同期放化疗在日本和韩国常见，但其他国家少见^[21-24]，口腔黏膜炎较高。有研究认为同期放化疗与序贯放化疗疗效相当^[26]，同时有研究显示，化疗后早放疗优于延迟放疗。晚期 NKTCL 以化疗为主，残存病灶可考虑局部加放疗。

有研究显示，对于早期 NUAT-NKTCL，化疗联合放疗仍然优于单纯放疗。因此早期 NUAT-NKTCL 建议治疗为化疗 + 放疗，如果是胃肠道睾丸等部位，原发灶已完整切除，可以不做放疗。

放疗照射野和照射剂量是早期 NKTCL 治疗成败的关键，与肿瘤局部区域控制率和预后密切相关，早期患者推荐扩大受累野照射和 50Gy 根治剂量^[14]。鼻腔原发 NKTCL 局限于一侧鼻腔，未侵犯邻近器官或组织结构，临床靶区（CTV）包括双侧鼻腔、双侧前组筛窦、硬腭和同侧上颌窦内壁。肿瘤超出鼻腔时，靶区应扩大至受累的邻近器官和结构。合并上颌窦内壁受侵时，照射受侵侧整个上颌窦，前组筛窦受侵时，应包括同侧后组筛窦。如果肿瘤邻近后鼻孔或侵犯鼻咽，靶区应扩展至鼻咽。I 期鼻腔 NKTCL 不做颈预防照射，II 期需同时做双颈照射或照射中上颈淋巴结。韦氏环包括鼻咽、口咽、扁桃体和舌根，韦氏环 NKTCL 的 CTV 应包括整个韦氏环和后鼻孔，I 期可以考虑做颈淋巴结预防照射^[27]，II 期做治疗性照射。推荐应用调强放射治疗技术^[28]。

含左旋门冬酰胺酶的化疗方案是 NKTCL 最有效的全身化疗方案。建议推荐应用高效低毒的化疗方案（特别是早期 NKTCL 的化疗方案），如 P-GemOx 等方案，是现阶段治疗应用简便和性价比高的治疗选择^[15]。NCCN 指南推荐的 SMILE 和 AspaMetDex 方案有效率高^[20]，但毒性亦非常明显，并出现治疗相关死亡，需谨慎选择，并做个体化处理。

4.2 初治Ⅲ~Ⅳ期及难治复发 NK/TCL 治疗策略

分期	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
初治 Ⅲ~Ⅳ 期	SMILE ^[28,29] 、P-GemOx ^[16] 、DDGP ^[30] 、 COEP-L ^[17] 或 AspaMetDex ^[32] 方案 联合自体造血干细胞移植 ^[32] (2B 类证据)	临床试验； 异基因造血干细胞移植 (3 类证据) ^[34] ； 姑息性放疗	
难治/ 复发	SMILE ^[28,29] 、P-GemOx ^[16] 、DDGP ^[30] 、 LOP ^[31] 或 AspaMetDex ^[32] 等含左 旋门冬酰胺酶(门冬酰胺酶)方案； 临床试验 化疗后局部进展(难治)或复发的 患者推荐以放疗为主的综合挽救治 疗	信迪利单抗(Sintilimab)(2A 类证据) ^[35] 帕博利珠单抗(Pembrolizumab) (2A 类证据) ^[36, 37] 自体造血干细胞移植(敏感复发)(2B 类证据)，有合适供者的前提下可考虑 异基因造血干细胞移植(3 类证据) 临床试验； 姑息性放疗	西达本胺 (2B 类证 据) ^[38]

【注释】**(1) P-GemOx 方案**

培门冬酶 $2\ 500\text{IU}/\text{m}^2$, d1
吉西他滨 $1\ 250\text{mg}/\text{m}^2$, d1
奥沙利铂 $80\text{mg}/\text{m}^2$, d1
每 21 天重复。

(2) DDGP 方案

地塞米松 $15\text{mg}/\text{m}^2$, d1~5
顺铂 $20\text{mg}/\text{m}^2$, d1~4
吉西他滨 $800\text{mg}/\text{m}^2$, d1, d8
培门冬酶 $2\ 500\text{IU}/\text{m}^2$, d1
每 21 天重复。

(3) AspaMetDex 方案

门冬酰胺酶 $6\ 000\text{U}/\text{m}^2$, d2, d4, d6, d8
甲氨蝶呤 $3\text{g}/\text{m}^2$, d1
地塞米松 $40\text{mg}/\text{d}$, d1~4
每 21 天重复。

如果年龄 >70 岁，甲氨蝶呤减量至 $2\text{g}/\text{m}^2$ ，地塞米松减量至 20mg。

(4) 信迪利单抗 (Sintilimab) 方案

信迪利单抗 200mg, d1, 每 21 天重复。

(5) 帕博利珠单抗 (Pembrolizumab) 方案

帕博利珠单抗 200mg, d1, 每 21 天重复。

(6) 西达本胺方案

西达本胺 30mg, 每周 2 次。

SMILE 方案在初治 III/IV 期及难治复发 NKTCL 中的疗效显著，ORR 达到 67%~77%，CR 率达 50%~66%^[20, 29]，预计 5 年 OS 为 52.3%，4 年无病生存率为 68.2%；但该方案骨髓抑制明显，92% 患者出现 4 级中性粒细胞减少，60% 出现了 3 度及以上感染，治疗相关死亡率可高达 10%。另外一个明显的非血液学毒性是肾功能损害。因此，临床应用该方案时应有足够的支持措施，需谨慎使用。调整剂量的 SMILE 方案安全性较高。AspaMetDex 方案^[30]治疗复发患者，疗效与 SMILE 相当，安全性较好。信迪利单抗 (Sintilimab) 在难治复发 NKTCL 中疗效独特，ORIENT-4^[31]研究初步结果显示 ORR 达 67.9%，CR 率达 7.1%，1 年 OS 率为 82.1%。小样本研究结果显示帕博利珠单抗 (Pembrolizumab) 可获得了较好的疗效。^[32, 33]一项 II 期研究显示组蛋白去乙酰化酶抑制剂西达本胺治疗部分患者获得较好疗效，可作为难治复发患者选择之一^[34]。

对于复发和难治性 NKTCL，单纯常规化疗预后差，尽管自体造血干细胞移植的确切价值仍存争议，但多个回顾性研究表面，晚期或敏感复发患者，获高质量缓解后，可以从自体移植获

益^[32]。异基因移植目前处于探索的阶段，因其治疗相关风险较大，可尝试治疗自体移植后复发的难治患者^[33]。

5 预后评估

基于中国大样本数据的 NKTCL 列线图 (Nomogram) 模型^[11] 和列线图简化风险指数 (NRI) 模型^[12]，危险因素包括：年龄 >60 岁、Ann Arbor II 期和 III~IV 期、原发肿瘤侵犯 (primary tumor invasion, PTI)、ECOG 评分 >2 和 LDH 升高。列线图可以更好地个体化预测患者的总生存率，在含左旋门冬酰胺酶化疗时代，NRI 模型预测能力优于其他预后模型，特别是可以对早期 NKTCL 进行风险分层，并指导治疗。PINK 预后模型^[13] 分别从年龄是否 >60 岁、分期、是否鼻型、是否累及远处淋巴结 4 个方面评分，同时包含血浆 EBV-DNA 水平形成 PINK-E 模型^[13]。国际淋巴瘤预后指数 (international prognostic index, IPI) 主要应用于弥漫性大 B 细胞淋巴瘤，预测 NKTCL 的预后尚不够理想^[39]。

参考文献

-
- [1] KIM S J, CHOI J Y, HYUN S H, et al. Asia Lymphoma Study Group. Risk stratification on the basis of

Deauville score on PET-CT and the presence of Epstein-Barr virus DNA after completion of primary treatment for extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Haematol*, 2015, 2 (2) : e66-74.

- [2] PONGPRUTTIPAN T, SUKPANICHNANT S, ASSANASEN T, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, includes cases of natural killer cells and T-cell origin: a comprehensive clinicopathologic and phenotypic study. *Am J Surg Pathol*, 2012, 36 (4) : 481-499.
- [3] ASANO N, KATO S, NAKAMURA S. Epstein-Barr virus-associated natural killer/T-cell lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2013, 26 (1) : 15-21.
- [4] JIANG Q, LIU S, PENG J, et al. An extraordinary T/NK lymphoma, nasal type, occurring primarily in the prostate gland with unusual CD30 positivity: case report and review of the literature. *Diagn Pathol*, 2013, 8: 94-97.
- [5] WEIBEN Y, WEN Z, JUN Z, et al. L-asparaginase-based regimen in the treatment of refractory midline nasal/nasal-type T/NK-cell lymphoma. *International Journal of Hematology*, 2003, 78: 163-167.
- [6] TSE E, KWONG Y L. How I treat NK/T-cell lymphomas. *Blood*, 2013, 121 (25) : 4997-5005.
- [7] TAKAHARA M, KISHIBE K, BANDO N, et al. P53, N-and K-Ras, and betacatenin gene mutations and prognostic factors in nasal NK/T cell lymphoma from Hokkaido, Japan. *Hum Pathol*, 2004, 35 (1) : 86-95.
- [8] JIANG L, GU Z H, YAN Z X, et al. Exome sequencing identifies somatic mutations of DDX3X in

natural killer/T-cell lymphoma. *Nat Genet*, 2015, 47 (9) : 1061-1066.

- [9] WEN H, MA H, CAI Q, et al. Recurrent ECSIT mutation encoding V140A triggers hyperinflammation and promotes hemophagocytic syndrome in extranodal NK/T cell lymphoma. *Nat Med*, 2018 Jan 1. doi: 10. 1038/nm. 4456.
- [10] SHUNAN Q, LIMING X, ZHIYONG Y, et al. Effect of primary tumor invasion on treatment and survival in extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma in the modern chemotherapy era: a multicenter study from the China Lymphoma Collaborative Group (CLCG) . *Leuk Lymphoma*, 2019, 60 (11) : 2669-2678.
- [11] YANG Y, ZHANG Y J, ZHU Y, et al. Prognostic nomogram for overall survival in previously untreated patients with extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type: a multicenter study. *Leukemia*, 2015, 29 (7) : 1571-1577.
- [12] SIYE CHEN, YONG YANG, SHUNAN QI, et al. Validation of nomogram-revised risk index and comparison with other models for extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma in the modern chemotherapy era: Indication for prognostication and clinical decision-making. *Leukemia* (Accepted) .
- [13] KIM S J, YOON D H, JACCARD A, et al. A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline-based treatment: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (3) : 389-400.
- [14] YANG Y, CAO J Z, LAN S M, et al. Association of improved locoregional control with pro-

- longed survival in early-stage extranodal nasal-type natural killer/T-cell lymphoma. *JAMA Oncol*, 2017, 3 (1) : 83-91.
- [15] YANG Y, ZHU Y, CAO J Z, et al. Risk-adapted therapy for early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: analysis from a multicenter study. *Blood*, 2015, 126 (12) : 1424-1432.
- [16] YAN G, HUI-QIANG H, CAI QI C, et al. Efficacy and safety of pegaspargase with gemcitabine and oxaliplatin in patients with treatment-naïve, refractory extranodal natural killer/T-cell lymphoma: A Single-Centre Experience. *Blood*, 2013, 122: 642.
- [17] NINGJING L, YUQIN S, JUN Z, et al. A prospective phase II study of L-asparaginase-CHOP plus radiation in newly diagnosed extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Journal of Hematology & Oncology*, 2013, 6: 44-54.
- [18] JIANG M, ZHANG H, JIANG Y, et al. Phase 2 trial of “sandwich” L-asparaginase, vincristine, and prednisone chemotherapy with radiotherapy in newly diagnosed, stage I E to II E, nasal type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Cancer*, 2012, 118 (13) : 3294-3301.
- [19] ZHANG L, JIANG M, XIE L, et al. Five-year analysis from phase 2 trial of “sandwich” chemoradiotherapy in newly diagnosed, stage IE to II E, nasal type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Cancer Med*, 2016, 5 (1) : 33-40.
- [20] WANG L, WANG Z H, CHEN X Q, et al. First-line combination of gemcitabine, oxaliplatin, and L-asparaginase (GELOX) followed by involved-field radiation therapy for patients with stage

- I E/ II E extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Cancer*, 2013, 119 (2) : 348-355.
- [21] YAMAGUCHI M, TOBINAI K, OGUCHI M, et al. Phase I/ II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (33) : 5594-5600.
- [22] KIM S J, KIM K, KIM B S, et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage I E to II E, nasal, extranodal NK/T-Cell Lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (35) : 6027-6032.
- [23] YAMAGUCHI M, TOBINAI K, OGUCHI M, et al. Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: an updated analysis of the Japan clinical oncology group study JCOG0211. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (32) : 4044-4046.
- [24] KIM S J, YANG D H, KIM J S, et al. Concurrent chemoradiotherapy followed by L-asparaginase-containing chemotherapy, VIDL, for localized nasal extranodal NK/T cell lymphoma: CISL08-01 phase II study. *Ann Hematol*, 2014, 93 (11) : 1895-1901.
- [25] DENG X W, WU J X, WU T, et al. Radiotherapy is essential after complete response to asparaginase-containing chemotherapy in early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: A multicenter study from the China Lymphoma Collaborative Group (CLCG) . *Radiother Oncol*, 2018, 129: 3-9.
- [26] KWONG Y L, KIM S J, TSE E, et al. Sequential chemotherapy/radiotherapy was comparable with

- concurrent chemoradiotherapy for stage I / II NK/T-cell lymphoma. *Ann Oncol*, 2018, 29 (1) : 256-263.
- [27] YAHALOM J, ILLIDGE T, SPECHT L, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 92: 11-31.
- [28] WU T, YANG Y, ZHU S Y, et al. Risk-adapted survival benefit of IMRT in early-stage NKTCL: a multicenter study from the China Lymphoma Collaborative Group. *Blood*, 2018, 2: 2369-2377.
- [29] KWONG Y L, KIM W S, LIM S T, et al. SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group. *Blood*, 2012, 120 (15) : 2973-2980.
- [30] YAMAGUCHI M, KWONG Y L, KIM W S, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV , relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK) /T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (33) : 4410-4416.
- [31] LI X, CUI Y, SUN Z, et al. DDGP versus SMILE in newly diagnosed advanced natural killer/T-cell lymphoma: A randomized controlled, multicenter, open-label study in China. *Clin Cancer Res*, 2016, 22 (21) : 5223-5228.
- [32] WEIBEN YONG, WEN ZHENG, JUN ZHU, et al. L-Asparaginase in the treatment of refractory and relapsed extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Ann Hematol*, 2009, 88: 647-652.
- [33] JACCARD A, GACHARD N, MARIN B, et al. GELA and GOELAMS Intergroup. Efficacy of

- L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. *Blood*, 2011, 117 (6) : 1834-1839.
- [34] LEE J, AU W Y, PARK M J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in extranodal natural killer/T cell lymphoma: a multinational, multicenter, matched controlled study. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14 (12) : 1356-1364.
- [35] KWONG Y L. High-dose chemotherapy and hematopoietic SCT in the management of natural killer-cell malignancies. *Bone Marrow Transplant*, 2009, 44 (11) : 709-714.
- [36] TAO R, FAN L, SONG Y, et al. Sintilimab for relapsed/refractory (r/r) extranodal NK/T cell lymphoma (ENKTL) : A multicenter, single-arm, phase 2 trial (ORIENT-4) . Volume 37, Issue S2 15th International Conference on Malignant Lymphoma Palazzo dei Congressi, Lugano, Switzerland, 18-22 June, 2019. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.66_2629.
- [37] KWONG Y L, CHAN T S Y, TAN D, et al. PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing l-asparaginase. *Blood*, 2017, 129 (17) : 2437-2442.
- [38] LI X, CHENG Y, ZHANG M, et al. Activity of pembrolizumab in relapsed/refractory NK/T-cell lymphoma. *J Hematol Oncol*, 2018, 11 (1) : 15.
- [39] GAO Y A N, HUI-QIANG HUANG, PENGFEI L I, et al. Chidamide, Oral Subtype-Selective His-

tone Deacetylase Inhibitor (HDACI) Monotherapy Was Effective on the Patients with Relapsed or Refractory Extranodal Natural Killer (NK) /T-Cell Lymphoma. Blood (2017) 130 (Supplement 1) : 2797. <https://ashpublications.org/blood/article/130/Supplement%201/2797/80771/Chidamide-Oral-Subtype-Selective-Histone>.

- [40] LEE J, SUH C, PARK Y H, et al. Extranodal natural killer Tcell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study. J Clin Oncol, 2006, 24 (4) : 612-618.

伯基特淋巴瘤

1 治疗前评估

	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
常规检查	完整的病史采集： 体格检查：一般状况、全身皮肤、浅表淋巴结、肝、脾和腹部肿块； B 症状评估 体能状态评估（ECOG 体能评分）		
实验室检查	全血细胞计数、尿常规、粪便常规； 血生化全项； 乙肝五项、HBV DNA 及 HIV	脑脊液检查	
影像学检查	颈部、胸部、腹部、盆腔增强 CT； 心电图、心脏超声检查； 中枢神经系统（CNS）受累行 MRI	PET-CT	浅表淋巴结和腹部 盆腔 B 超
骨髓检查	骨髓穿刺和活检	腰椎穿刺	
分期	Lugano 分期	儿童患者可采用 St.Jude/Murphy 分期系统	

【注释】

进行乙型肝炎病毒检查是因为免疫疗法 + 化疗所带来的病毒再激活的风险。既往有慢性乙型肝炎病史或表面抗原阴性但抗 HBc 抗体阳性，则需测定病毒载量。如病毒载量高于正常范围，行免疫化疗前需进行抗乙肝病毒治疗。BL 属于高代谢淋巴瘤，PET-CT 在疾病诊断分期和疗效评价方面有可能具有优势，但目前尚无高级别循证医学证据。

2 病理诊断

	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
获取组织的方式	可疑淋巴结完整切除或切取活检 骨髓穿刺及活检	空芯针穿刺活检	
IHC	CD20, CD3, CD10, Ki-67, BCL2, BCL6, MYC, IRF4/MUM1	TdT	
流式细胞		κ/λ , CD45, CD20, CD3, CD5, CD19, CD10, TdT	
遗传学及基因检测	t(8; 14)(q24; q32); FISH 检测 MYC 基因重排	BCL2、BCL6 基因重排检测、EBER- ISH, 11q 异常检测	

【注释】

伯基特（Burkitt）淋巴瘤（BL）是高度侵袭性的非霍奇金淋巴瘤（NHL），常发生在结外部位或表现为急性白血病。BL 恶性程度极高，细胞倍增周期很短，生长迅速，若不及时治疗，患者可在数月内死亡。病变可累及全身各组织器官，中枢神经系统是 BL 常继发累及的部位。确诊必须依赖活检病理、临床特点、细胞形态学、免疫表型和遗传学改变综合判断。

3 分期

参照 2014 年 Lugano 分期标准，见附录 1。

4 治疗

分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
<p>低危</p> <p>LDH 正常；I 期且腹部病灶完全切除，或者单个腹外病灶直径 <10cm</p>	<p>CODOX-M + 利妥昔单抗^[1, 2, 3, 4] (2A 类证据)</p> <p>Hyper CVAD/MA 方案 + 利妥昔单抗^[5, 6] (2A 类证据)</p>	<p>剂量调整的 EPOCH 方案 (需甲氨蝶呤鞘内注射) + 利妥昔单抗^[7] (2A 类证据)</p>	
<p>高危</p> <p>I 期合并腹部大肿块，或者单个腹外病灶直径 >10cm，或 II ~ IV 期</p>	<p>CODOX-M 与 IVAC 交替方案 + 利妥昔单抗 (2A 类证据)</p> <p>Hyper CVAD/MA 方案 + 利妥昔单抗 (2A 类证据)</p>	<p>剂量调整的 EPOCH 方案 (需甲氨蝶呤鞘内注射) + 利妥昔单抗 (2A 类证据)</p>	
<p>未达到完全缓解或复发</p>	<p>二线方案: R-EPOCH; R-ICE^[8]; R-IVAC; R-GDP (2A 类证据)</p>	<p>联合自体或异基因造血干细胞移植;</p> <p>最佳支持治疗 (2A 类证据)</p> <p>姑息治疗 (2A 类证据)</p>	

【注释】

成人 BL 采用常规的利妥昔单抗 +CHOP 方案疗效欠佳，目前常使用短期，多药物，剂量强化的化疗联合方案联合中枢神经系统治疗（参考成人或儿童急性淋巴细胞白血病方案），获得了非常好的疗效，大部分患者可以长期生存，使得治愈成为可能。鉴于 BL 的高增殖性，化疗的同时需给予积极的支持治疗（调整化疗剂量，充分的水化、碱化），以预防肿瘤溶解综合征。自体造血干细胞移植可延长患者的生存期。放疗在伯基特淋巴瘤中的作用有限。

常用化疗方案：

(1) CODOX-M 与 IVAC 交替方案 + 利妥昔单抗

利妥昔单抗 375mg/m² 第 0 天

A 方案：CODOX-M			
环磷酰胺	800mg/m ² 200mg/m ²	i.v. i.v.	第 1 天 第 2~5 天
长春新碱	1.5mg/m ² 最大 2mg	i.v.	第 1, 8 天
多柔比星	40mg/m ²	i.v.	第 1 天
泼尼松	60mg/ (m ² · d)	p.o.	第 1~7 天
甲氨蝶呤	1 200mg/m ² 240mg/ (m ² · h)	i.v. i.v.	第 10 天, 1 小时内 第 10 天, 第 2~24 小时

注：甲氨蝶呤需四氢叶酸钙解救；需 G-CSF 支持。

CNS 预防			
阿糖胞苷	70mg	i.th.	第 1, 3 天
甲氨蝶呤	12mg	i.th.	第 15 天
B 方案: IVAC			
异环磷酰胺	1 500mg/m ²	i.v.	第 1~5 天
依托泊苷	60mg/m ²	i.v.	第 1~5 天
阿糖胞苷	2 000mg/m ²	q12h. i.v.	第 1, 2 天 (共 4 次)

注: 需 G-CSF 支持, 异环磷酰胺需美司钠解救。

CNS 预防			
甲氨蝶呤	12mg	i.th.	第 5 天

注: 低危组使用 A 方案 3 个周期, 高危组 A, B 方案交替共 4 个周期。

(2) Hyper CVAD 方案 + 利妥昔单抗

利妥昔单抗 375mg/m² 第 0 天。

A 方案：第 1, 3, 5, 7 疗程

环磷酰胺	300mg/m ²	i.v.3h q12h.	第 1~3 天
长春新碱	1.5mg/m ² 最大 2mg	i.v.	第 4, 11 天
多柔比星	50mg/m ²	i.v.	第 4 天
地塞米松	40mg	i.v. 或 p.o.	第 1~4 天 第 11~14 天

注：环磷酰胺需美司钠解救。需 G-CSF 支持

B 方案：第 2, 4, 6, 8 疗程

甲氨蝶呤	1 000mg/m ²	i.v.	第 1 天 (持续 24h)
阿糖胞苷	3 000mg/m ²	q12h. i.v.	第 1, 2 天 (共 4 次)

注：需 G-CSF 支持。

CNS 预防：每疗程第 2 天给予鞘内治疗：甲氨蝶呤 12mg；第 7 天阿糖胞苷 40mg，共 16 次。

CNS 治疗：CNS 侵犯的患者每周鞘内化疗 2 次，直至脑脊液恢复正常，此后每周 1 次，连用 4 周。

(3) 剂量调整的 EPOCH 方案 + 利妥昔单抗

利妥昔单抗 375mg/m² 第 0 天

每疗程 21 天，共 6~8 疗程			
长春新碱	0.4mg/m ²	i.v. 持续 24h	第 1~4 天
多柔比星	10mg/m ²	i.v. 持续 24h	第 1~4 天
依托泊苷	50mg/m ²	i.v. 持续 24h	第 1~4 天
环磷酰胺	750mg/m ²	i.v.	第 5 天
泼尼松	60mg/m ²	p.o.	第 1~5 天

注：第 6 天开始，给予 G-CSF 支持治疗直至中性粒细胞 $\geq 5.0 \times 10^9/L$ 。

剂量调整方案：每周监测血常规 2 次。每疗程后中性粒细胞 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ ，下一疗程环磷酰胺，多柔比星和依托泊苷剂量提高 20%，每疗程 1~2 次中性粒细胞 $< 0.5 \times 10^9/L$ ，下一疗程维持原剂量。每疗程 3 次或 3 次以上 $< 0.5 \times 10^9/L$ ，下一疗程上述 3 种药物的剂量减少 20%，每疗程 1 次或以上血小板计数 $< 25 \times 10^9/L$ ，下一疗程上述 3 种药物的剂量减少 20%。

参考文献

- [1] NOY A, LEE J Y, CESARMAN ENOY A, et al. AMC 048: modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma. *Blood*, 2015, 126 (2) : 160-166.
- [2] MEAD G M, SYDES M R, WALEWSKI J, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol*, 2002, 13: 1264-1274.
- [3] BARNES J A, LACASCE A S, FENG Y, et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. *Ann Oncol*, 2011, 22: 1859-1864.
- [4] EVENS A M, CARSON K R, KOLESAR J, et al. A multicenter phase II study incorporating high-dose rituximab and liposomal doxorubicin into the CODOX-M/IVAC regimen for untreated Burkitt's lymphoma. *Ann Oncol*, 2013, 24: 3076-3081.
- [5] THOMAS D A, FADERL S, O'BRIEN S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 2006, 106: 1569-1580.
- [6] THOMSA D A, KANTARJIAN H M, CORTES J, et al. Long-term outcome after hyper-CVAD and

rituximab chemoimmunotherapy for Burkitt (BL) or Burkitt-like (BLL) leukemia/lymphoma and mature B-cell acute lymphocytic leukemia (ALL) [abstract]. *Blood*, 2008, 112: Abstract 1929.

- [7] DUNLEAVY K, PITTALUGA S, SHOVLIN M, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1915-1925.
- [8] GRIFFIN T C, WEITZMAN S, WEINSTEIN H, et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: Areport from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52: 177-181.

霍奇金淋巴瘤

1 治疗前评估

	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
常规检查	病史：B 症状（发热、夜间盗汗、体重 6 个月减轻超过 10%），疾病相关症状（疲乏、瘙痒、饮酒后疼痛）； 体检（包括 PS 评分）		
实验室检查	全血细胞计数、血沉（ESR）； 肝功能、肾功能、乳酸脱氢酶（LDH）、C 反应蛋白（CRP）、碱性磷酸酶（ALP）； HBV 表面抗原 / 抗体和核心抗体、HBV DNA 及 HCV、HIV		
影像学检查	PET-CT； 全身增强 CT； 心电图、心脏超声、肺功能检查		浅表淋巴结和腹部 B 超
骨髓检查		骨髓穿刺和活检（若行 PET-CT 检查可不选择）	

2 病理诊断

	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
活检方式	病变淋巴结或结外病灶切除或切取活检；骨髓穿刺及活检	淋巴结或结外病灶空芯针穿刺活检	
组织形态学	初步区分经典型和结节性淋巴细胞为主型，并注意和富于 T 细胞与组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、外周 T 细胞淋巴瘤等类型鉴别		
IHC	经典型霍奇金淋巴瘤（CHL）： CD45，CD20，PAX5，BOB.1，Oct-2，CD3，CD30，CD15，EBV-LMP1 或 EBER-ISH，Ki-67 ^a 结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤（NLPHL）： CD45，CD20，PAX5，BOB.1，Oct-2，CD3，CD30，CD15，EBV-LMP1 或 EBER-ISH，EMA，IgD，Ki-67 ^a		

^a. CHL 典型表型：CD45⁻，CD20⁻（或异质性阳性）、PAX5（弱阳性）、BOB.1 和 Oct-2 至少一个失表达，CD30⁺，CD15^{+/-}，LMP1^{+/-} 或 EBER^{+/-}；NLPHL 典型表型：CD45⁺，CD20⁺、PAX5⁺、BOB.1 和 Oct-2 均阳性，EMA^{+/-}，IgD^{+/-}，CD30⁻，CD15⁻，LMP1⁻ 或 EBER⁻。

3 分期

参照 2014 年 Lugano 分期标准，见附录 1。

4 治疗

4.1 经典型霍奇金淋巴瘤

I ~ II 期经典型霍奇金淋巴瘤根据有无不良预后因素，分为预后良好及预后不良组，不良因素见附录。III ~ IV 期国际预后评分（International Prognostic Score, IPS）的不良预后因素见预后评估。

分期	分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
I ~ II 期	预后良好组	ABVD × 2~4 周期 + RT (20Gy) (1A 类证据) 或 ABVD × 2 周期 + 增强剂量 BEACOPP × 2 周期 + RT (30Gy) (1A 类证据)		
	预后不良组	ABVD × 4 周期 + RT (30Gy) (1A 类证据) 或 ABVD × 2 周期 + 增强剂量 BEACOPP × 2 周期 + RT (30Gy) (1A 类证据)	增强剂量 BEACOPP × 2 周期 + ABVD × 2 周期 + RT (30Gy) (≤ 60 岁) (1B 类证据)	
III ~ IV 期		ABVD × 6 周期 ± RT (1A 类证据) 或 增强剂量 BEACOPP × 4~6 周期 ± RT (1A 类证据) 或 ABVD × 2 周期 + AVD × 4 周期 ± RT (1A 类证据)	ABVD × 2 周期 + 增强剂量 BEACOPP × 4 周期 ± RT (2B 类证据)	

【注释】

经典型霍奇金淋巴瘤依据分期及有无预后不良因素进行分层治疗。I~II期霍奇金淋巴瘤的治疗原则是以化疗联合放疗为主的综合治疗，单纯化疗的整体预后仍较好，但疗效未能证实不劣于联合治疗，故适用于放疗长期毒性风险超过疾病短期控制获益的患者。根据有无不良预后因素，分为预后良好组和预后不良组。预后良好组：2~4个周期 ABVD 方案化疗联合放疗是标准治疗^[1-3]。2个周期 ABVD 方案化疗后序贯 20Gy 放疗为合适的治疗选择。基于 PET-CT 中期疗效评价，2个周期 ABVD 方案化疗后 PET-CT 阴性者，继续给予 ABVD 方案 1~2 个周期后行放疗 20Gy，而 PET-CT 阳性者行增强剂量的 BEACOPP 方案化疗 2 个周期及 30Gy 放疗^[4]。预后不良组：4 个周期 ABVD 方案化疗联合 30Gy 放疗是标准治疗^[2]。若 2 个周期 ABVD 方案化疗后进行中期 PET-CT 评价，则 PET-CT 阴性者，再继续 ABVD 方案化疗 2 个周期后行放疗（30Gy），而 PET-CT 阳性者，改为增强剂量的 BEACOPP 方案化疗 2 个周期及放疗（30Gy）^[4]。对于小于 60 岁的年轻患者，可选择强化方案，2 个周期增强剂量 BEACOPP 方案化疗后给予 ABVD 方案 2 个周期及联合放疗（30Gy）^[5]。

III~IV 期经典型霍奇金淋巴瘤的治疗原则通常为化疗，局部放疗仅限于化疗后残存病灶超过 2.5cm 以上者。小于 60 岁的年轻患者可给予 ABVD 方案化疗 6 个周期，或增强剂量的 BEACOPP 方案 4~6 个周期，可联合或不联合局部放疗^[6-7]。ABVD 方案化疗后中期 PET-CT 检查推荐在化疗 2 个周期后进行，若检查结果为阴性，则后续 4 个周期可采用 AVD 方案进行化疗，尤其适用于老年及应

用博来霉素肺毒性风险明显增加的患者^[8]。若检查结果为阳性，可行 ABVD 或增强剂量 BEACOPP 方案化疗 4 个周期，但有研究结果证实更换为增强剂量 BEACOPP 方案的预后优于 ABVD 方案^[8-10]。增强剂量 BEACOPP 方案化疗后中期 PET-CT 检查推荐在化疗 2 个周期后进行，若检查结果为阴性，则继续 BEACOPP 方案化疗 2 个周期（共 4 个周期），若检查结果为阳性，则再进行 BEACOPP 方案化疗 4 个周期（共 6 个周期）^[11]。若一线治疗疗效未达到 CR 者，适合行自体造血干细胞移植挽救治疗。值得注意的是，增强剂量的 BEACOPP 方案对于年龄超过 60 岁的老年患者增加了治疗相关死亡，因此推荐 ABVD 方案为老年患者的标准治疗方案^[12]。

常用化疗方案：

ABVD 方案（每 28 天重复）

药物	剂量	用法	时间（d）
多柔比星（ADM）	25mg/m ²	i.v.	d1、15
博来霉素（BLM）	10mg/m ²	i.v.	d1、15
长春花碱（VLB）	6mg/m ²	i.v.	d1、15
达卡巴嗪（DTIC）	375mg/m ²	i.v.	d1、15

增强剂量 BEACOPP 方案（每 21 天重复）

药物	剂量	用法	时间（d）
博来霉素（BLM）	10mg/m ²	i.v.	d8
依托泊苷（VP-16）	200mg/m ²	i.v.	d1~3
多柔比星（ADM）	35mg/m ²	i.v.	d1
环磷酰胺（CTX）	1 250mg/m ²	i.v.	d1
长春新碱（VCR）	1.4mg/m ² （最大 2mg）	i.v.	d8
丙卡巴肼（PCB）	100mg/m ²	p.o.	d1~7
泼尼松（PDN）	40mg/m ²	p.o.	d1~14

第 8 天起应用 G-CSF 支持治疗。

4.2 复发 / 难治性经典型霍奇金淋巴瘤

分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
符合移植条件	二线挽救化疗 + 大剂量化疗联合自体造血干细胞移植 (1A 类证据)	信迪利单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、赛帕利单抗 (3 类证据)	卡瑞利珠单抗 + 地西他滨 (3 类证据)
不符合移植条件	二线挽救化疗 (2A 类证据)	信迪利单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、赛帕利单抗 (3 类证据)	苯达莫司汀 (3 类证据)、来那度胺 (3 类证据)、依维莫司 (3 类证据)、卡瑞利珠单抗 + 地西他滨 (3 类证据)

【注释】

复发 / 难治性经典型霍奇金淋巴瘤的治疗首选二线挽救方案化疗后进行大剂量化疗联合自体造血干细胞移植^[13]，挽救方案可选择 DHAP (地塞米松、大剂量阿糖胞苷、顺铂)、ICE (异环磷酰胺、

卡铂、依托泊苷)、IGEV(异环磷酰胺、吉西他滨和长春瑞滨)等方案。免疫检查点抑制剂信迪利单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗、纳武利尤单抗和帕博利珠单抗通常被推荐用于：基于合并症或首次挽救化疗失败的不适合移植的复发/难治性经典型霍奇金淋巴瘤患者，以及大剂量化疗联合自体造血干细胞移植后复发的患者^[14-18]。卡瑞利珠单抗联合地西他滨治疗复发难治性经典型霍奇金淋巴瘤的CR为71%，即使对于PD-1抗体单药治疗进展的患者，卡瑞利珠单抗联合地西他滨后也获得了较好的缓解^[19]。自体造血干细胞移植后复发且仍对化疗敏感的年轻患者，可考虑行异基因造血干细胞移植治疗。

4.3 结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤

结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤的治疗，除无临床不良预后因素的IA期患者可采用单纯放疗(30Gy)^[20]外，其余各期的治疗均参照经典型霍奇金淋巴瘤的治疗原则^[21]，由于该类型肿瘤细胞CD20表达阳性，因此可采用化疗±利妥昔单抗±放疗治疗，化疗方案可选择ABVD、CHOP、CVP方案。对疑似复发者推荐重新进行活检以排除转化为侵袭性淋巴瘤的可能，复发时病变局限者可应用利妥昔单抗单药治疗，病灶广泛者可选择利妥昔单抗联合二线挽救方案治疗。转化为弥漫性大B细胞淋巴瘤患者的治疗参考相应章节。

5 疗效评价

霍奇金淋巴瘤的疗效评价主要依据 2014 年 Lugano 疗效评价标准（附录 2），推荐 PET-CT 或者全身增强 CT 扫描检查评估。PET-CT 采用 Deauville 评分系统进行评估，Deauville 1~2 分为 PET 阴性，4~5 分为 PET 阳性，在一些情况下 3 分视为阴性，但在基于中期 PET-CT 评价进行降级治疗时 3 分应判定为阳性^[22]。对于 PET-CT 的中期评价，I~IV 期均建议在 ABVD 方案或增强剂量的 BEACOPP 方案化疗 2 个周期后进行，其意义在于及时、准确地评价预后，特别是在疾病治疗早期，能够识别出那些治疗敏感的患者（PET-CT 阴性），以减少化疗周期及强度，减轻不良反应。AHL2011 研究表明，对于早期治疗反应良好的患者，治疗过程中可根据 PET 结果将 BEACOPP escalated 方案减剂量为 ABVD 方案，减轻了不良反应，而不影响治疗效果^[23]。III~IV 期患者建议化疗结束后再次行 PET-CT 检查确认疗效，若 PET-CT 为阴性，则进入观察随访期，若 PET-CT 显示残存肿瘤超过 2.5cm，则建议行局部放疗。

6 预后评估

6.1 I~II期霍奇金淋巴瘤不良预后因素，在不同的研究组有所不同，见下表：

预后因素	EORTC	GHSB	NCCN
年龄	≥ 50 岁		
ESR 和 B 症状	>50mm/h 且无 B 症状； >30mm/h 且有 B 症状	>50mm/h 且无 B 症状； >30mm/h 且有 B 症状	≥ 50mm/h 或有 B 症状
纵隔大肿块	MTR>0.35	MMR>0.33	MMR>0.33
受累淋巴结区数	>3	>2	>3
结外病灶		有	
大肿块直径			>10cm

EORTC：欧洲癌症研究与治疗组织；GHSB：德国霍奇金淋巴瘤研究组；NCCN：美国国立综合癌症网络；MMR：肿块最大径 / 胸腔最大径；MTR：肿块最大径 / 胸腔 T5/6 水平横径

6.2 III~IV期霍奇金淋巴瘤国际预后评分 (International Prognostic Score, IPS)

白蛋白 <40g/L; 血红蛋白 <105g/L; 男性; 年龄 ≥ 45 岁; IV期病变; 白细胞 $\geq 15 \times 10^9/L$; 淋巴细胞占白细胞比例 <8% 和 / 或计数 $<0.6 \times 10^9/L$ 。

参考文献

- [1] ENGERT A, FRANKLIN J, EICH HT, et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 3495-3502.
- [2] FERME C, EGHBALI H, MEERWALDT JH, et al. Chemotherapy plus involved field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med*, 2007, 357: 1916-1927.
- [3] ENGERT A, PLUTSCHOW A, EICH HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 2010, 363: 640-652.
- [4] ANDRE M P E, GIRINSKY T, FEDERICO M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol*, 2017, 35: 1786-1794.
- [5] VON TRECKOW B, PLUTSCHOW A, FUCHS M, et al. Dose-intensification in early unfavor-

able Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 907-913.

- [6] CANELLOS G P, NIEDZWIECKI D, JOHNSON JL. Long-term follow-up of survival in Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 2009, 361: 2390-2391.
- [7] ENGERT A, HAVERKAMP H, KOBE C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial) : a randomised, open-label, phase 3 noninferiority trial. *Lancet*, 2012, 379: 1791-1799.
- [8] JOHNSON P, FEDERICO M, KIRKWOOD A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 2016, 374: 2419-2429.
- [9] PRESS O W, LI H, SCHODER H, et al. US Intergroup trial of response-adapted therapy for stage III to IV Hodgkin lymphoma using early interim fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 2020-2027.
- [10] ZINZANI P L, BROCCOLI A, GIOIA D M, et al. Interim positron emission tomography response-adapted therapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma: final results of the phase II part of the HD0801 study. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 1376-1385.
- [11] BORCHMANN P, GOERGEN H, KOBE C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18) : final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet*, 2017, 390: 2790-2802.

- [12] BOLL B, GOERGEN H, BEHRINGER K, et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSg) HD10 and HD13 trials. *Blood*, 2016, 127: 2189-2192.
- [13] SCHMITZ N, PFISTNER B, SEXTRO M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*, 2002, 359: 2065-2071.
- [14] SHI Y, SU H, SONG Y, et al. Safety and activity of sintilimab in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (ORIENT-1) : a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*, 2019, 6 (1) : e12-e19.
- [15] SONG Y, WU J, CHEN X, et al. A single-arm, multicenter, phase II study of camrelizumab in relapsed or refractory classical Hodgkin Lymphoma. *Clin Cancer Res*, 2019, 25 (24) : 7363-7369.
- [16] SONG Y, GAO Q, ZHANG H, et al. Treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma with the anti-PD-1, tislelizumab: results of a phase 2, single-arm, multicenter study. *Leukemia*, 2020, 34 (2) : 533-542.
- [17] YOUNES A, SANTORO A, SHIPP M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17: 1283-1294.
- [18] CHEN R, ZINZANI P L, FANALE M A, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrol-

zumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*, 2017, 35: 2125-2132.

- [19] Nie J, WANG C, LIU Y, et al. Addition of low-dose decitabine to anti-PD-1 antibody camrelizumab in relapsed/refractory classical Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (17) : 1479-1489.
- [20] EICHENAUER D A, PLUTSCHOW A, FUCHS M, et al. Long-term course of patients with stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 2857-2862.
- [21] NOGOVA'L, REINEKE T, BRILLANT C, et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 434-439.
- [22] DANN E J. PET/CT adapted therapy in Hodgkin disease: current state of the art and future directions. *Curr Oncol Rep*, 2012, 14: 403-410.
- [23] CASASNOVASRO, BOUABDALLAH R, BRICE P, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011) : a randomized multicenter non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (2) : 202-215.

慢性淋巴细胞性白血病

1 治疗前评估

I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
病史和体格检查、体能状态	外周血淋巴细胞常规核型分析	
全血细胞计数和血细胞分类	全身 CT	
外周血淋巴细胞免疫分型	MRI	
血生化、血清免疫球蛋白及直接 Coombs 试验	全身 PET-CT	浅表淋巴结和腹部 B 超
感染指标 (HBV/HCV/HIV/CMV/EBV)	超声心动图	
骨髓穿刺及活检		
外周血淋巴细胞分子遗传学 (FISH) 检查		
<i>TP53</i> 突变状态		
<i>IGHV</i> 突变状态		
血清 β_2 - 微球蛋白		
胸部 X 线片		
腹部超声		

【注释】

慢性淋巴细胞性白血病（chronic lymphocytic leukemia, CLL）是主要发生在中老年人群的一种成熟 B 淋巴细胞克隆增殖性肿瘤，以淋巴细胞在外周血、骨髓、脾脏和淋巴结聚集为特征。世界卫生组织（WHO）对造血系统肿瘤的分类中，将 CLL 定义为白血病样的淋巴细胞淋巴瘤，其白血病表现是唯一与小淋巴细胞淋巴瘤（small lymphocytic lymphoma, SLL）的不同之处^[1]。根据上述定义，CLL 均为 B 细胞来源，而以前的所谓 T-CLL 现在被称为 T-幼淋巴细胞淋巴瘤（T-PLL）^[2]。

CLL 治疗前必须对患者进行全面评估。评估的内容如下。①病史和体格检查：特别是淋巴结（包括咽淋巴环和肝脾大小）；②体能状态：ECOG 和/或疾病累积评分表（CIRS）评分；③B 症状：盗汗、发热、体重减轻；④血常规检测：包括白细胞计数及分类、血小板计数、血红蛋白等；⑤血清生化检测，包括肝肾功能、电解质、LDH、 β 2-MG、免疫球蛋白、直接 Coombs 试验；⑥骨髓活检 ± 涂片：治疗前、疗效评估及鉴别血细胞减少原因时进行，典型病例的诊断、常规随访无须骨髓检查；⑦常规染色体核型分析（CpG 刺激）；⑧感染筛查：HBV、HCV、HIV、CMV、EBV 检测；⑨特殊情况下检测：免疫球蛋白定量；网织红细胞计数和直接抗人球蛋白试验（怀疑有溶血时必做）；超声心动图检查（拟采用环烯类或蒽醌类药物治疗时）；颈、胸、腹、盆腔增强 CT 检查、PET-CT 等。PET-CT 有助于判断是否发生组织学转化并指导活检部位（摄取最高部位）。

2 病理诊断

	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
IHC	CD3, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10, cyclinD1		
流式	CD19, CD20, CD5, CD23, CD10, κ/λ , cyclinD1, CD200		
基因	t (11; 14), del (17p) TP53 基因测序 IGHV 突变状态检测	常规染色体核型分析 (CpG 刺激) t (11q; v) +12, del (11q), del (13q)	

【注释】

达到以下 3 项标准可以诊断 CLL：①外周血 B 淋巴细胞 (CD19+ 细胞) 计数 $\geq 5 \times 10^9/L$ ，且持续至少 3 个月。②外周血涂片中特征性的表现为小的、形态成熟的淋巴细胞显著增多，其细胞

质少、核致密、核仁不明显、染色质部分聚集，外周血淋巴细胞中不典型淋巴细胞及幼稚淋巴细胞 $\leq 55\%$ 。③典型的免疫表型：CD19+、CD5+、CD23+、CD43+/-、CD10-、cyclinD1-、CD200+；表面免疫球蛋白（sIg）、CD20及CD79b弱表达（dim）。流式细胞学确认B细胞的克隆性，即B细胞表面限制性表达 κ 或 λ 轻链（ $\kappa:\lambda >3:1$ 或 $<0.3:1$ ）或 $>25\%$ 的B细胞sIg不表达。

单克隆B淋巴细胞增多症（MBL）：是指健康个体外周血存在低水平的单克隆B淋巴细胞。诊断标准：①B细胞克隆性异常；②外周血B淋巴细胞 $<5 \times 10^9/L$ ；③无肝、脾、淋巴结肿大（所有淋巴结长径均 $<1.5\text{cm}$ ）；④无贫血及血小板减少；⑤无慢性淋巴增殖性疾病（CLPD）的其他临床症状。每年1%~2%的MBL进展为需要治疗的CLL^[3-4]。

分子生物学标志物的检测可提供患者预后相关的信息：如IGHV野生型、TP53基因缺失或突变均提示预后不良^[5]。CLL患者需进行FISH检测del(13q)、+12、del(11q)、del(17p)，以及TP53、IGHV、NOTCH1、SF3B1、BIRC3、MYD88等基因突变，以帮助判断预后和指导治疗。

3 分期

临床上对于CLL广泛应用Rai和Binet两种临床分期系统^[6, 7]。这两种分期均仅依赖体检和简单实验室检查，不需要进行超声、CT或MRI扫描等影像学检查。

分期	定义
Binet 分期	
Binet A	HGB \geq 100g/L, PLT \geq 100×10^9 /L, <3 个淋巴区域
Binet B	HGB \geq 100g/L, PLT \geq 100×10^9 /L, \geq 3 个淋巴区域
Binet C	HGB<100g/L 和 / 或 PLT< 100×10^9 /L
Rai 分期	
低危	
Rai 0	仅 MBC \geq 5×10^9 /L
中危	
Rai I	MBC \geq 5×10^9 /L+ 淋巴结肿大
Rai II	MBC \geq 5×10^9 /L+ 肝和 / 或脾肿大 \pm 淋巴结肿大
高危	
Rai III	MBC \geq 5×10^9 /L+HGB<110 g/L \pm 淋巴结 / 肝 / 脾肿大
Rai IV	MBC \geq 5×10^9 /L+PLT< 100×10^9 /L \pm 淋巴结 / 肝 / 脾肿大

注: 淋巴区域: 包括颈、腋下、腹股沟(单侧或双侧均计为1个区域)、肝和脾。MBC: 单克隆B淋巴细胞计数。免疫性血细胞减少不作为分期的标准。

4 治疗

4.1 初治患者

分层 1	分层 2	分层 3	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
无治疗指征			观察等待，每 2~6 个月随访 1 次		
有治疗指征	无 <i>del (17p)</i> / <i>p53</i> 基因突变	存在严重伴随疾病的虚弱患者（不能耐受嘌呤类似物）	苯丁酸氮芥 + 利妥昔单抗（2A 类证据） 伊布替尼（1 类证据）	泽布替尼（2B 类证据） 甲强龙冲击 + 利妥昔单抗（2B 类证据）	苯丁酸氮芥（3 类证据） 利妥昔单抗（3 类证据） 维奈托克 + 奥妥珠单抗（2A 类证据）
		≥ 65 岁或存在严重伴随疾病（CIRS 评分 >6 分）的 <65 岁患者	苯丁酸氮芥 + 利妥昔单抗（2A 类证据） 伊布替尼（1 类证据） 苯达莫司汀 ± 利妥昔单抗（2A 类证据）	泽布替尼（2B 类证据） 甲强龙冲击 + 利妥昔单抗（2B 类证据）	苯丁酸氮芥（3 类证据） 利妥昔单抗（3 类证据） 维奈托克 + 奥妥珠单抗（2A 类证据）

初治患者（续表）

分层 1	分层 2	分层 3	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
有治疗指征	无 <i>del (17p) / p53</i> 基因突变	<65 岁且无严重伴随疾病 (CIRS 评分 ≤ 6 分)	氟达拉滨 + 环磷酰胺 + 利妥昔单抗 (1 类证据) 伊布替尼 (2A 类证据) 苯达莫司汀 ± 利妥昔单抗 (2A 类证据)	氟达拉滨 + 利妥昔单抗 (2A 类证据) 甲强龙冲击 + 利妥昔单抗 (2B 类证据)	
	有 <i>del (17p) / p53</i> 基因突变		伊布替尼 (2A 类证据) 临床试验	泽布替尼 (2B 类证据) 维奈托克 + 奥妥珠单抗 (2A 类证据) 甲强龙冲击 + 利妥昔单抗 (2A 类证据)	

【注释】

(1) 苯丁酸氮芥 + 利妥昔单抗方案

苯丁酸氮芥 $10\text{mg}/\text{m}^2$, d1~7

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$, 第 1 周期; 此后 $500\text{mg}/\text{m}^2$

每 28 天重复。

(2) 伊布替尼方案

伊布替尼 420mg，口服，每日 1 次。

(3) 苯达莫司汀 ± 利妥昔单抗方案

苯达莫司汀 $90\text{mg}/\text{m}^2$ ，d1~2

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$ ，d0，第 1 周期；此后 $500\text{mg}/\text{m}^2$
每 28 天重复。

(4) 甲强龙冲击 + 利妥昔单抗方案

甲泼尼龙 $1\text{g}/\text{m}^2$ ，d1~5

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$ ，每周 1 次，连用 4 周
每 28 天重复。

(5) 氟达拉滨 + 环磷酰胺 + 利妥昔单抗方案

氟达拉滨 $25\text{mg}/\text{m}^2$ ，d1~3

环磷酰胺 $250\text{mg}/\text{m}^2$ ，d1~3

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$ ，d0，第 1 周期；此后 $500\text{mg}/\text{m}^2$
每 28 天重复。

(6) 氟达拉滨 + 利妥昔单抗方案

氟达拉滨 $25\text{mg}/\text{m}^2$ ，d1~5

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$ ，每周 1 次，连用 4 周

每 28 天重复。

(7) 维奈托克 + 奥妥珠单抗方案

维奈托克：从第 1 程 d22 开始口服，经过 5 周剂量爬坡后（20、50、100、200、400mg/d 各 1 周）后，持续 400mg/d 口服 12 个疗程。

奥妥珠单抗：第 1 程：100mg d1，900mg d2，1 000mg d8、15；第 2~6 程：1 000mg d1。28 天一个疗程，共 6 程。

(8) 泽布替尼：160mg，每日 2 次，口服。

4.2 复发难治患者

分层 1	分层 2	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
含氟达拉滨方案诱导持续缓解 <3 年，或难治患者和 / 或伴 <i>del(17p)/TP53</i> 基因突变	身体一般状况良好，年龄 <65 岁	临床试验 伊布替尼（1 类证据） 如果获得缓解可以考虑行减低剂量预处理的异基因造血干细胞移植（2A 类证据）	甲强龙冲击 + 利妥昔单抗（2A 类证据） 来那度胺 ± 利妥昔单抗（2A 类证据） 泽布替尼（2B 类证据）	维奈托克 + 利妥昔单抗（2A 类证据）
	身体一般状况欠佳，或年龄 ≥ 65 岁	临床试验 伊布替尼（1 类证据）	甲强龙冲击 + 利妥昔单抗（2A 类证据） 来那度胺 ± 利妥昔单抗（2A 类证据） 泽布替尼（2B 类证据）	维奈托克 + 利妥昔单抗（2A 类证据）

复发难治患者（续表）

分层 1	分层 2	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
持续缓解 \geq 3 年且无 <i>del</i> (17p) / <i>TP53</i> 基因突变	身体一般状况良好	重复一线治疗方案 伊布替尼（1 类证据）	苯达莫司汀 + 利妥昔单抗（2A 类证据） 氟达拉滨 + 环磷酰胺 + 利妥昔单抗（2A 类证据） 甲强龙冲击 + 利妥昔单抗（2A 类证据） 来那度胺 \pm 利妥昔单抗（2A 类证据）	
	身体一般状况欠佳	伊布替尼（1 类证据） 重复一线治疗方案	苯丁酸氮芥 + 利妥昔单抗（2A 类证据） 减低剂量的氟达拉滨 + 环磷酰胺 + 利妥昔单抗（2A 类证据） 甲强龙冲击 + 利妥昔单抗（2A 类证据） 来那度胺 \pm 利妥昔单抗（2A 类证据）	

【注释】

来那度胺 + 利妥昔单抗方案

来那度胺 $10\text{mg}/\text{m}^2$ ，d9 开始口服

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$ ，每周 1 次，连用 4 周，第 1 周期；第 3~12 周期第 1 天给药
每 28 天重复。

维奈托克 + 利妥昔单抗方案

维奈托克：剂量爬坡阶段：20、50、100、200、400mg/d 各 1 周，共 5 周，此后 400mg/d，口服 2 年

利妥昔单抗：第 1 程： $375\text{mg}/\text{m}^2$ d1（维奈托克完成剂量爬坡次日为第 1 程 d1）；第 2~6 程： $500\text{mg}/\text{m}^2$ d1，28 天 1 个疗程，共 6 程

泽布替尼 160mg，每日 2 次，口服。

CLL 的治疗指征包括以下几项，只有具备以下至少 1 项时方可开始治疗：①进行性骨髓衰竭的证据：表现为血红蛋白和 / 或血小板进行性减少。②巨脾（如左肋缘下 $>6\text{cm}$ ）或进行性或有症状的脾肿大。③巨块型淋巴结肿大（如最长直径 $>10\text{cm}$ ）或进行性或有症状的淋巴结肿大。④进行性淋巴细胞增多，如 2 个月内淋巴细胞增多 $>50\%$ ，或淋巴细胞倍增时间（LDT） <6 个月。当初始淋巴细胞 $<30 \times 10^9/\text{L}$ ，不能单凭 LDT 作为治疗指征。⑤淋巴细胞计数 $>200 \times 10^9/\text{L}$ ，或存在白细胞淤滞症状。⑥自身免疫性溶血性贫血（AIHA）和 / 或免疫性血小板减少症（ITP）对皮质类固醇或其他

标准治疗反应不佳。⑦至少存在下列一种疾病相关症状：a. 在以前6个月内无明显原因的体重下降 $\geq 10\%$ ；b. 严重疲乏（如 ECOG 体能状态 ≥ 2 ；不能进行常规活动）；c. 无感染证据，体温 $>38.0^{\circ}\text{C}$ ， ≥ 2 周；d. 无感染证据，夜间盗汗 >1 个月。⑧临床试验：符合所参加临床试验的入组条件。不符合上述治疗指征的患者，每2~6个月随访1次，随访内容包括临床症状及体征、肝、脾、淋巴结肿大情况和血常规等。

CLL的一线治疗根据 FISH 结果 [del (17p) 和 del (11q)]、年龄及身体状态进行分层治疗。患者的体能状态和实际年龄均为重要的参考因素；治疗前评估患者的伴发疾病和身体适应性极其重要。体能状态良好的患者建议选择一线标准治疗，其他患者则使用减低剂量化疗或支持治疗。对于 del (17p) 或 TP53 基因突变的患者，常规化疗方案疗效不佳，建议参加新药临床试验。若无临床试验，建议首选伊布替尼治疗。在一项包括 35 例初治的伴有 TP53 基因缺失或突变的 CLL 患者的 II 期临床试验中，伊布替尼单药的客观有效率达 97%，2 年生存率 84%，2 年时的疾病累积进展率仅 9%，显示出较好的疗效^[9]。此外，一项针对 432 例有合并症的 CLL 患者的 III 期随机对照研究发现，相较于苯丁酸氮芥 + 奥妥珠单抗，维奈托克 + 奥妥珠单抗方案显著提高 2 年 PFS (88.2%vs.64.1%)。这一优势同样存在于具有高危遗传学异常的患者^[10]。因此，对于不能耐受常规化疗，或具有 17p- 或 TP53 突变的患者，如有条件，可选择维奈托克 + 奥妥珠单抗方案。

对于复发难治的 CLL 患者，一项 III 期研究 (RESONATE 研究) 证实了伊布替尼的疗效和安全性^[11]。在该项研究中，接受伊布替尼作为二线治疗的患者的 ORR、PFS 和 OS 较对照组 (接受 Ofatumumab 单抗治疗) 均有显著改善 (3 年 PFS 59%vs.3%，3 年 OS 91%vs.74%)，大部分 3 度及

以上不良事件的发生率均低于 10%。基于上述研究结果，伊布替尼可作为复发难治 CLL 患者的优先治疗选择。MURANO 研究则显示，维奈托克 + 利妥昔单抗方案较苯达莫司汀 + 利妥昔单抗显著提高 2 年 PFS (85%vs.36%)^[12]。故该方案推荐用于复发难治 CLL 患者。

作为中国自主原研的新型 BTK 抑制剂，泽布替尼靶点抑制更精准，脱靶效应更低。在 I 期和 II 期研究中，难治复发 CLL/SLL 患者均显示出优异的疗效且安全性良好^[13-14]。因此，泽布替尼推荐用于初治或复发 / 难治 CLL/SLL 患者。SEQUOIA 研究的 C 组同时探索了其对于初治有 *del* (17p) 的 CLL/SLL 患者的疗效和安全性，总有效率高达 92.7%，因此泽布替尼可作为初治有 *del* (17p) 的 CLL/SLL 患者的治疗选择^[15]。

对于临床上疑有转化的患者，应尽可能进行淋巴结切除活检明确诊断。组织学转化在病理学上分为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 与经典型霍奇金淋巴瘤 (cHL)。对于前者，有条件的单位可进行 CLL 和转化后组织的 IGHV 基因测序，以明确两者是否为同一克隆起源。对于克隆无关的 DLBCL，参照 DLBCL 的治疗方案进行治疗。对于克隆相关的 DLBCL 或不明克隆起源，可选用 R-CHOP、R-DA-EPOCH、R-HyperCVAD (A 方案) 等方案，如取得缓解，尽可能进行异基因造血干细胞移植，否则参照难治复发 DLBCL 治疗方案。对于 cHL，参考 cHL 的治疗方案治疗。

自体造血干细胞移植有可能改善患者的无进展生存 (PFS)，但并不延长总生存 (OS) 期^[11]，不推荐采用。异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 目前仍是 CLL 的唯一治愈手段，但由于 CLL 主要为老年患者，仅少数适合移植，主要适应证为：①一线治疗难治或持续缓解 <2~3 年的复发患者或伴 *del* (17p) /*TP53* 基因突变 CLL 患者；② Richter 转化患者。

5 预后评估

目前推荐使用 CLL 国际预后指数 (CLL-IPI) 进行综合预后评估^[8]。

慢性淋巴细胞性白血病国际预后指数 (CLL-IPI):

危险因素	积分	CLL-IPI 积分	危险分层
<i>TP53</i> 缺失或突变	4	0~1	低危
<i>IGHV</i> 基因野生型 (无突变)	2	2~3	中危
$\beta 2$ - 微球蛋白 >3.5mg/L	2	4~6	高危
Rai 分期 I ~ IV 期或 Binet 分期 B~C 期	1	7~10	极高危
年龄 >65 岁	1		

注: *IGHV*, 免疫球蛋白重链可变区

参考文献

[1] CATOVSKY D, MÜLLER-HERMELINK HK, MONTSERRAT E, et al. B-cell prolymphocytic leu-

- kaemia. In: JAFFE ES, HARRIS NL, STEIN H, et al. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, 2001: 131-132.
- [2] CATOVSKY D, RALFKIAER E, MÜLLER-HERMELINK HK. T-cell prolymphocytic leukaemia. In: JAFFE ES, HARRIS NL, STEIN H, , et al. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, 2001: 195-196.
- [3] RAWSTRON AC, BENNETT FL, O'CONNOR SJ, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2008, 359 (6) : 575-583.
- [4] STRATI P, SHANAFELT T D. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood*, 2015, 126 (4) : 454-462.
- [5] PARIKH S A, SHANAFELT T D. Prognostic factors and risk stratification in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol*, 2016, 43: 233-240.
- [6] RAI K R, SAWITSKY A, CRONKITE E P, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 1975, 46 (2) : 219-234.
- [7] BINET J L, AUQUIER A, DIGHIERO G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*, 1981, 48: 198-204.
- [8] INTERNATIONAL CLL-IPI WORKING GROUP. An international prognostic index for patients

with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI) : a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (6) : 779-790.

- [9] FAROOQUI M Z, VALDEZ J, MARTYR S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 169-176.
- [10] FISCHER K, AL-SAWAF O, BAHLO J, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *The New England journal of medicine*, 2019, 380 (23) : 2225-2236.
- [11] BYRD J C, BROWN J R, O'BRIEN S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*, 2014, 371: 213-223.
- [12] KATER A P, SEYMOUR J F, HILLMEN P, et al. Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: Posttreatment follow-up of the MURANO phase III study. *J Clin Oncol*, 2019, 37: 269-277.
- [13] TAM CS, TROTMAN J, OPAT S, et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. *Blood*, 2019, 134 (11) : 851-859.
- [14] XU W, YANG S M, ZHOU K S, et al. Zanubrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma, 2019 ICML. Oral Abstract 49.
- [15] CULL G, SIMPSON D, OPAT S, et al. Treatment with the Bruton tyrosine kinase inhibitor zanubrutinib (BGB-3111) demonstrates high overall response rate and durable responses in patients with

- chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) : updated results from a phase 1/2 trial. 61st ASH Annual Meeting (2019) Abstract No. 500.
- [16] RELJIC T, KUMAR A, DJULBEGOVIĆ B, et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation as front-line consolidation in chronic lymphocytic leukemia: a systematic review. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50: 1069-1074.
- [17] HILLMEN P, GRIBBEN J G, FOLLOWS G A, et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (12) : 1236-1241. doi: 10.1200/JCO.2013.49.6547.
- [18] BURGER J A, TEDESCHI A, BARR P M, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2015, 373 (25) : 2425-2437. doi: 10.1056/NEJMoa1509388.
- [19] EICHHORST B, FINK A M, BAHLO J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10) : an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (7) : 928-942. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30051.
- [20] CASTRO J E, SANDOVAL-SUS J D, BOLE J, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 2008, 22 (11) : 2048-2053. doi: 10.1038/leu.2008.214.
- [21] BYRD J C, PETERSON B L, MORRISON V A, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with

concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712) . Blood, 2003, 101 (1) : 6-14.

- [22] BADOUX X C, KEATING M J, WEN S, et al. Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol, 2013, 31 (5) : 584-591. doi: 10. 1200/JCO. 2012. 42. 8623.

原发中枢神经系统淋巴瘤

1 治疗前评估

I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
病史和体格检查、体能状态	颅脑增强 CT	
全血细胞计数、血生化	颅脑 PET-CT	
感染指标 (HBV/HCV/HIV/EBV)		躯干 PET-CT
颅脑增强 MRI	HBV-DNA	
腰椎穿刺 (脑脊液常规、生化、细胞学检查、脑脊液流式细胞分析)		
颈、胸、腹、盆腔增强 CT	MMSE 量表	
眼科检查 (包括裂隙灯)	骨髓穿刺 + 活检	
脊柱 MRI (若存在 CSF 异常或相关症状)	睾丸超声	

【注释】

原发中枢神经系统淋巴瘤（primary central nerves system lymphoma, PCNSL）是少见类型的非霍奇金淋巴瘤，好发于老年人，95%以上患者的病理类型为弥漫性大B细胞淋巴瘤。主要临床表现为颅内占位，引起头痛、运动障碍、神志异常等症状，少部分患者表现为脊髓及神经根病变^[1]。世界卫生组织（WHO）将PCNSL定义为弥漫性大B细胞淋巴瘤的一个独特亚型^[2]。PCNSL治疗前需要对患者进行全面评估。评估内容主要包括：①病史和体格检查：特别是神经系统查体；②体能状态：ECOG和/或KPS评分；③完善高级智能评估，如MMSE量表；④血常规检测：包括白细胞计数及分类、血小板计数、血红蛋白等；⑤血清生化检测，包括肝肾功能、电解质、LDH、免疫球蛋白；⑥颅脑增强MRI：是目前PCNSL评价的金标准，并且病变位置与预后相关，应在治疗前尽量完善；无法完成MRI患者，可使用颅脑增强CT或颅脑PET-CT代替。⑦腰椎穿刺：腰椎穿刺完善，评估脑脊液常规细胞计数，细胞分类及脑脊液蛋白、葡萄糖、流式细胞学分析测定；⑧感染筛查：HBV、HCV、HIV、EBV检测；⑨眼科检查：15%~25%患者存在眼部受累，应完善包括裂隙灯在内的眼科检查。⑩全身增强CT或躯干PET-CT，排除系统性淋巴瘤累及中枢。⑪特殊情况下检测：颅脑PET-CT、HBV DNA等。

2 病理诊断

	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
IHC	CD20、CD3、CD10、BCL2、BCL6、Ki-67、IRF4/MUM1、MYC	CyclinD1、CD5、P53	
流式		CD45、κ/λ、CD19、CD20、CD10、CD3、CD138	
基因	EBER-ISH	IG 基因和 / 或 TCR 基因重排 采用 NGS 测定 MYD88、CD79b、ETV6、PIMI 等基因突变	

【注释】

PCNSL 依靠组织病理学和免疫组化分析明确诊断。CD20+、CD3- 是其典型免疫表型。立体定向导航脑组织穿刺活检是最为常用的诊断途径。对于仅脑膜受累或穿刺组织不足以明确诊断的患者，

联合其他辅助检查技术，如脑脊液流式细胞术、PCR 技术扩增检测有无克隆性免疫球蛋白基因（*IG*）和 T 细胞受体（*TCR*）基因重排、炎症因子测定（白细胞介素 10 等）和基因突变检测等对淋巴瘤进行诊断（参照 2018 版 NCCN 指南的建议）。

PCNSL 表达成熟 B 细胞的免疫标记，包括 PAX5、CD19、CD20、CD22、CD79a、sIgM/IgD 等，具有轻链限制性表达的特点。BCL-2、BCL-6 和 IRF4/MUM1 表达阳性率高^[3, 4]。CD10 多数情况下是阴性的，若患者 CD10 阳性，应重点排查系统性淋巴瘤累及中枢。

PCNSL 存在多种遗传学异常，比如 *18q21* 扩增、*BCL-6* 异位、*6p21* 缺失等，但 *MYC* 及 *BCL-2* 异位很少见；近期发现了多种基因突变，常见包括：*MYD88*、*CD79b*、*CDKN2A* 等，其中 MYD88L265P 是最为常见的突变位点^[5, 6]。尚未有明确研究显示这些突变可提供预后相关的信息。

3 分期

传统意义上的 Ann Arbor 分期不适用于 PCNSL 患者，目前尚无针对 PCNSL 的分期系统。

4 治疗

4.1 初治患者

分层 1	治疗阶段	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
身体一般状况良好，能够耐受全身治疗	诱导缓解	含大剂量甲氨蝶呤的全身化疗 (1 类证据) *	对于存在脊髓病变或脑脊液阳性发现的患者，可在系统治疗基础上联合鞘内注射 **	
	巩固治疗	获得缓解患者 · 含塞替派预处理方案，自体造血干细胞移植 (1 类证据) · 大剂量阿糖胞苷 ± 依托泊苷，序贯自体造血干细胞移植 (2A 类证据) · 减低剂量全颅脑放疗 (2A 类证据)		
	维持治疗		来那度胺，替莫唑胺 (2B 类证据)	

初治患者（续表）

分层 1	治疗阶段	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
身体状况差，无法耐受全身化疗	诱导缓解	全颅脑放疗（2A 类证据） 甲氨蝶呤 + 替莫唑胺化疗		
	维持治疗		来那度胺，替莫唑胺（2B 类证据）	

*. 大剂量甲氨蝶呤输注时间应在 4~6 小时

**. 鞘内注射药物包括：阿糖胞苷、地塞米松、甲氨蝶呤。

【注释】

（1）大剂量甲氨蝶呤 ± 利妥昔单抗方案

甲氨蝶呤 5.0~8.0g/m²，d1 civ4h

利妥昔单抗 375mg/m²，d0

每 14 天重复。

（2）MA ± R

甲氨蝶呤 3.5g/m²，d1

阿糖胞苷 2.0g/m²，q12h，d2，d3

利妥昔单抗 $375\text{mg}/\text{m}^2$, d0

每 21 天重复。

(3) MATRix 方案

R-MA 基础上增加塞替派 $30\text{mg}/\text{m}^2$, d4

每 21 天重复。

(4) R-MPV 方案 (JCO, 2013)

利妥昔单抗 $500\text{mg}/\text{m}^2$, d1

甲氨蝶呤 $3.5\text{g}/\text{m}^2$, d2

长春新碱 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ d2

丙卡巴肼 $100\text{mg}/\text{m}^2$, d2~8, 奇数疗程给药

每 14 天重复。

(Lancet Hema, 2015)

甲氨蝶呤 $3.5\text{g}/\text{m}^2$, d1、14

长春新碱 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$, d1、15

丙卡巴肼 $100\text{mg}/\text{m}^2$, d1~7

每 28 天重复。

(5) MT 方案 (Lancet Hema, 2015)

甲氨蝶呤 $3.5\text{g}/\text{m}^2$, d1、15

替莫唑胺 $150\text{mg}/\text{m}^2$ d1~5, d15~19
每 28 天重复。

(6) EA 方案 (JCO, 2013)

依托泊苷 $40\text{mg}/\text{kg}$ 连续输注 96h
阿糖胞苷 $2.0\text{g}/\text{m}^2$ q12h, d1~4
序贯自体造血干细胞移植
每 28 天重复。

(7) 含塞替派的预处理方案

卡莫司汀 $400\text{mg}/\text{m}^2$ d-6; 塞替派 $5\text{mg}/\text{kg}$ q12h d-5, d-4^[14]
塞替派 $250\text{mg}/\text{m}^2$ d-9, d-8, d-7; 白消安 $3.2\text{mg}/\text{kg}$ d-6, d-5, d-4; 环磷酰胺 $60\text{mg}/\text{kg}$ d-3, d-2^[13]

(8) 维持治疗方案

替莫唑胺 $150\text{mg}/\text{m}^2$ d1~5, 每 28 天重复 (Haematologica, 2015)
来那度胺 $10\sim 25\text{mg}$ d1~14, 每 21 天重复。

4.2 复发难治患者

分层 1	分层 2	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
既往接受全颅脑放疗		临床试验 全身化疗 ± 自体造血干细胞移植 (2B 类证据) 姑息治疗 (2B 类证据)		
既往接受大剂量甲氨蝶呤全身化疗, 无放疗史	缓解时间 ≥ 12 个月	临床试验 其他方案化疗 ± 自体造血干细胞移植 (2B 类证据) 姑息治疗 (2B 类证据)	重复大剂量 MTX 方案化疗 (2B 类证据)	
	缓解时间 < 12 个月	临床试验 全颅脑或局部放疗 ± 其他方案化疗 (2B 类证据) 可序贯自体造血干细胞移植 (2B 类证据) 姑息治疗 (2B 类证据)		

【注释】

(1) 来那度胺 + 利妥昔单抗方案 (2019 Ghesquieres Ann Oncol)

利妥昔单抗 375mg/m², d1

来那度胺第1周期 20mg, d1~21 口服, 后续周期 25mg d1~21 口服。

每28天重复。

(2) DA-TEDDi-R 方案

替莫唑胺 100mg/(m²·d) 口服, 依托泊苷 50mg/(m²·d) 静脉, 脂质体多柔比星 50mg/m² 静脉, 地塞米松 10mg/m² 口服, 伊布替尼 560~840mg 口服, 利妥昔单抗 375mg/m² 静脉

(3) 利妥昔单抗 + 阿糖胞苷 + 塞替派方案

利妥昔单抗 375mg/m² d1, 阿糖胞苷 3g/m² d2~3, 塞替派 40mg/m² d3

每21天重复。

PCNSL 一经诊断应尽快治疗。糖皮质激素可以迅速缓解症状, 减轻水肿, 但会影响诊断效率。若临床怀疑 PCNSL, 在取得病理组织前应尽量避免使用糖皮质激素。手术切除病灶会延误化疗时机并且引起手术相关并发症, 手术切除病灶不作为常规推荐, 立体定向活检是最为常用的诊断方法^[7]。

在历史上, 全颅脑放疗曾是 PCNSL 的标准疗法, 总反应率达 80% 以上; 但多数患者复发迅速, 总生存期仅为 12~17 个月。目前 WBRT 已不再作为一线治疗选择。对于无法耐受全身化疗的患者, 可通过全颅脑放疗控制疾病, 推荐放疗剂量为 45Gy^[8]。诱导化疗后眼部病变无缓解的患者可进行

球内注射或眼受累野放疗。

因本病的罕见性，高质量的研究相对缺乏。大剂量甲氨蝶呤（ $3.5\text{g}/\text{m}^2$ 及以上）可以有效通过血脑屏障，是治疗 PCNSL 最为有效的药物。肾功能不全严重影响甲氨蝶呤排泄，在肾功能不全患者，应谨慎使用或适当下调剂量。含有大剂量甲氨蝶呤的联合化疗方案是目前 PCNSL 治疗的一线选择，可以联合的药物包括利妥昔单抗、阿糖胞苷、丙卡巴肼、替莫唑胺、长春新碱等。相比大剂量甲氨蝶呤单药，联合用药虽增加了血液学毒性，但缓解率、无进展生存、总生存等均有提高，利妥昔单抗、阿糖胞苷、丙卡巴肼、替莫唑胺、长春新碱等联合用药均有报道。IELSG20 研究显示阿糖胞苷联合甲氨蝶呤（MA）方案优于单药甲氨蝶呤（总反应率 69%vs.40%，3 年无复发生存 38%vs.21%）；随后的 IELSG32 研究进一步证实，MATRix（甲氨蝶呤、阿糖胞苷、塞替派、利妥昔单抗）方案较 MA 方案进一步提高疗效^[9, 10]。含有阿糖胞苷方案因血液学毒性较大，研究显示 MVP 方案或 MT 方案在老年患者中耐受良好，诱导完全缓解率分别为 82% 和 71%^[11]。虽然多数研究提示加入利妥昔单抗可改善预后，但两项随机对照研究并没有发现添加利妥昔单抗的获益^[10, 12]。

诱导化疗后获得 CR 或 CRu 的患者，可通过自体造血干细胞移植、全颅脑放疗等方式进行巩固治疗。几项 2 期研究及回顾性研究显示，大剂量甲氨蝶呤方案诱导缓解后，序贯含有塞替派预处理方案的自体造血干细胞移植，中位 PFS 均超过 48 个月^[13-15]。Alliance 50202 研究在利妥昔单抗 + 甲氨蝶呤 + 替莫唑胺诱导缓解后，序贯大剂量阿糖胞苷 + 依托泊苷，耐受良好，4 年总生存率为 65%，也作为巩固治疗的选择^[16]。诱导缓解后 WBRT 作为巩固治疗曾广泛应用，中位生存期延长到 37 个月至 7 年^[17, 18]。2017 年一项 III 期对照研究（IELSG32 研究）比较了全颅脑放疗与自体造血

干细胞移植的疗效，两组间疗效未见显著差异，但放疗组的神经毒性发生率增高。减低剂量的全脑放疗（45Gy 减量至 23.4Gy）可减少神经毒性发生，且不降低疗效^[19]。对于某些老年患者或无法进行造血干细胞移植患者，采用替莫唑胺或来那度胺维持，也可以延长无进展生存期。

复发难治 PCNSL 患者，可根据初始治疗方案及复发时间决定后续治疗选择。一线使用甲氨蝶呤方案，且疗效维持 1 年以上，可再次使用甲氨蝶呤；若为早期复发，应转换为全颅脑放疗或其他二线方案。如能获得缓解，自体造血干细胞移植亦可作为巩固治疗。已经有多种药物用于复发难治性 PCNSL 的治疗，包括来那度胺 ± 利妥昔单抗、伊布替尼、拓扑替康、纳武单抗等，均显示出一定抗肿瘤效果。2017 年 Luekas 等报道，TEDDi-R 方案（替莫唑胺 + 依托泊苷 + 脂质体多柔比星 + 地塞米松 + 伊布替尼 + 利妥昔单抗）的完全缓解率高达 93%^[20]。需要强调，目前并没有一种方案被证实优于其他方案。

5 预后评估

目前主要采用国际结外淋巴瘤工作组（IELSG）和 MSKCC 推荐的预后评分进行综合预后评估^[21, 22]。

IELSG 预后指数

危险因素	得分	积分	危险分层
年龄大于 60 岁	1	0~1	低危
LDH 升高	1	2~3	中危
ECOG ≥ 2	1	4~5	高危
脑脊液蛋白升高	1		
颅内深部病变 *	1		

*. 深部病变：侧脑室旁、基底节、脑干、小脑等

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center 预后模型

危险因素	危险分层
年龄 ≤ 50 岁	低危
年龄 >50 岁 +KPS ≥ 70	中危
年龄 >50 岁 +KPS <70	高危

参考文献

- [1] GROMMES C, DEANGELIS L M. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (21) : 2410-2418.
- [2] SWERDLOW S H, CAMPO E, PILERI S A, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016, 127 (20) : 2375-2390.
- [3] IMAI H, SHIMADA K, SHIMADA S, et al. Comparative clinicopathological study of primary CNS diffuse large B-cell lymphoma and intravascular large B-cell lymphoma. *Pathol. Int*, 2009, 59 (7) : 431-437.
- [4] KIM S, NAM S J, KWON D, et al. MYC and BCL2 overexpression is associated with a higher class of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model and poor clinical outcome in primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. *BMC Cancer*, 2016, 16 (1) : 1-11.
- [5] CHAPUY B, ROEMER M G M, STEWART C, et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. *Blood*, 2016, 127 (7) : 869-881.
- [6] FUKUMURA K, KAWAZU M, KOJIMA S, et al. Genomic characterization of primary central nervous system lymphoma. *Acta Neuropathol*, 2016, 131 (6) : 865-875.

- [7] LABAK C M, HOLDHOFF M, BETTEGOWDA C, et al. Surgical resection for primary central nervous system lymphoma: A systematic review. *World Neurosurg*, 2019, 126: e1436-e1448.
- [8] KASENDA B, LOEFFLER J, ILLERHAUS G, et al. The role of whole brain radiation in primary CNS lymphoma. *Blood*, 2016, 128 (1) : 32-36.
- [9] FERRERI A J, RENI M, FOPPOLI M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet*, 2009, 374 (9700) : 1512-1520.
- [10] FERRERI A J M, CWYNARSKI K, PULCZYNSKI E, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: Results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol*, 2016, 3 (5) : e217-e227.
- [11] OMURO A, CHINOT O, TAILLANDIER L, et al. Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: An intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol*, 2015, 2 (6) : e251-e259.
- [12] BROMBERG J E C, ISSA S, BAKUNINA K, et al. Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24) : a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (2) : 216-228.

- [13] OMURO A, CORREA D D, DEANGELIS L M, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood*, 2015, 125 (9) : 1403-1410.
- [14] KASSAM S, CHERNUCHA E, O'NEILL A, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary central nervous system lymphoma: A multi-centre retrospective analysis from the United Kingdom. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52 (9) : 1268-1272.
- [15] ILLERHAUS G, KASENDA B, IHORST G, et al. High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*, 2016, 3 (8) : e388-e397.
- [16] RUBENSTEIN J L, HSI E D, JOHNSON J L, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202) . *J Clin Oncol*, 2013, 31 (25) : 3061-3068.
- [17] THIEL E, KORFEL A, MARTUS P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1) : a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 2010, 11 (11) : 1036-1047.
- [18] GLASS J, WON M, SCHULTZ C J, et al. Phase I and II study of induction chemotherapy with methotrexate, rituximab, and temozolomide, followed by whole-brain radiotherapy and postirradiation temozolomide for primary CNS lymphoma: NRG Oncology RTOG 0227. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (14) : 1620-1625.

- [19] MORRISSETTE J J D, DENIZIO J E, REDDY S, et al. Disruption of TET2 promotes the therapeutic efficacy of CD19-targeted T cells. *Nature*, 2018, 558 (7709) : 307-312.
- [20] LIONAKIS M S, DUNLEAVY K, ROSCHEWSKI M, et al. Inhibition of B cell receptor signaling by ibrutinib in primary CNS lymphoma. *Cancer Cell*, 2017, 31 (6) : 833-843. e5.
- [21] FERRERI A J M, BLAY J Y, RENI M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *J Clin Oncol*, 2003, 21 (2) : 266-272.
- [22] ABREY L E, BEN-PORAT L, PANAGEAS KS, et al. Primary central nervous system lymphoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, 24 (36) : 5711-5715.

免疫检查点抑制剂在淋巴瘤中的应用

1 治疗前评估^a

	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
一般情况	完整病史采集，包括自身免疫性疾病、内分泌疾病及感染性疾病（乙肝、丙肝、HIV、结核）等合并症；抗肿瘤治疗史及相关的不良反应；吸烟史；家族史 排便习惯（频率、性状） 体格检查需要包括皮肤和神经系统检查		
实验室检查	血常规、尿常规、粪便常规 + 潜血 ^b 生化（包括肝肾功能、血糖、血脂、心肌酶谱等）； 感染筛查（HBV、HCV 及 HIV 筛查，如果 HBV 表面抗原或核心抗体阳性，需要检测 HBV DNA） 甲状腺功能（TSH, FT3, FT4） ^c	自身抗体检测	
影像学检查 ^d	全身增强 CT； 心电图，心脏超声检查	PET-CT	浅表淋巴结和腹部盆腔 B 超

【注释】

- a. 在开始治疗前，应做好患者宣传教育，告知患者免疫治疗潜在的不良事件，使用中严密监测，一旦发生可疑症状，需及时就诊^[1]。PD-L1的高表达与cHL患者的ORR及PFS相关，但是PD-L1低表达的患者亦有获益的可能^[2]，目前临床应用前并没有要求常规进行PD-L1的检测。
- b. 卡瑞利珠单抗（Camrelizumab）用药后可能出现反应性皮肤毛细血管增生症（reactive cutaneous capillary endothelial proliferation, RCCEP），在复发难治经典霍奇金淋巴瘤（cHL）的Ⅱ期注册研究中，75例受试者的发生率是97.3%，未见内脏出血的报道^[3]。在其他实体瘤中，卡瑞利珠单抗联合化疗或阿帕替尼后RCCEP的发生率降低^[4, 5]。但是由于研究样本量小，治疗中仍建议监测血红蛋白及便潜血。
- c. 基线甲状腺功能及治疗中的定期监测有助于判断是否发生甲状腺的免疫相关不良事件（immune-related adverse effect, IRAE）。
- d. 影像学检查可以明确治疗前肿瘤的情况，同时有助于治疗中判断IRAE（如肺、甲状腺、垂体、胰腺等）；对于治疗前行PET-CT者，建议基线检查增加胸部平扫CT。

2 治疗

淋巴瘤亚型	适应证	I级专家推荐	II级专家推荐	III级专家推荐
复发难治的经典型霍奇金淋巴瘤 (cHL)	自体造血干细胞移植 (ASCT) 失败; \geq 二线系统化疗失败		信迪利单抗 ^[6] , 卡瑞利珠单抗 ^[3] , 替雷利珠单抗 ^[7] , 帕博利珠单抗 ^[8,9] , 纳武利尤单抗 ^[10, 11] (3类证据)	卡瑞利珠单抗 + 地西他滨 ^[12] (3类证据)
复发难治的纵隔大B细胞淋巴瘤 (PMBL)	ASCT失败; \geq 二线化疗失败		帕博利珠单抗 ^[13] (3类证据)	
复发难治的结外NK/T细胞淋巴瘤	含门冬酰胺酶的化疗失败		信迪利单抗 ^[14] , 帕博利珠单抗 ^[15] (3类证据)	

【注释】

免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor, ICPI）包括 PD1/PD-L1 单抗和 CTLA-4 单抗。目前仅有 PD-1 单抗获批用于自体造血干细胞移植失败（ASCT）或 \geq 二线系统化疗失败的经典霍奇金淋巴瘤（cHL）和纵隔大 B 细胞淋巴瘤（PMBL）。其他 ICPI（PD-L1 单抗及 CTLA4 单抗）在淋巴瘤中的应用、PD-1 单抗适应证的扩展等都处于探索阶段。PD-1 单抗在 \geq 二线化疗失败的 cHL 的疗效显著^[3, 6-11]，ORR 可达 71%~87%，CR 为 21%~63%。但是，目前多数研究没有入组异基因造血干细胞移植（Allo-HSCT）失败的 cHL 患者，对这一部分患者的使用经验有限；由于 ICPI 可能增加 Allo-HSCT 后 GVHD 及其他免疫并发症的可能，因此 Allo-HSCT 前建议权衡风险及获益，并谨慎使用 ICPI。

PD-1 单抗在 PMBL 中的数据较少，入组患者均为 ASCT 失败或 \geq 二线化疗失败且不适合 ASCT。KEYNOTE-170 研究^[13]入组 53 例复治 PMBL，帕博利珠单抗的 ORR 为 45%，CR 为 13%，预计 1 年 PFS 为 38%。

使用方法：

各种 PD-1 单抗产品在使用中应该根据安全性和患者的耐受性进行个体化治疗，治疗过程中可能需要暂停给药或停药，但不建议增加或减少剂量。

① 信迪利单抗（Sintilimab）：

200mg iv 30~60 分钟，q3w，直至出现疾病进展或出现不可耐受的毒性，最长治疗时间为 24 个月。

② 卡瑞利珠单抗 (Camrelizumab) :

200mg iv 30~60 分钟, q2w, 直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

③ 替雷利珠单抗 (Tislelizumab) :

200mg iv 首次输注 ≥ 60 分钟, 以后 ≥ 30 分钟, q3w, 直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

④ 纳武利尤单抗 (Nivolumab) :

3mg/kg iv 60 分钟, q2w, 直至疾病进展或出现不能耐受的毒性。

⑤ 帕博利珠单抗 (Pembrolizumab) :

200mg iv ≥ 30 分钟, q3w, 直至疾病进展或出现不能耐受的毒性, 最长用药期为 2 年。

⑥ 卡瑞利珠单抗 + 地西他滨:

卡瑞利珠单抗 200mg iv d8+ 地西他滨 10mg/d d1~5, q3w

3 疗效评价

ICPi 治疗后的疗效评价主要依据 2014 Lugano 疗效评估标准^[16] (附录 2), 亦可采用 LYRIC 标准进行评估^[17]。由于免疫细胞浸润和其他机制, 可能会出现假性进展, 表现为肿瘤体积暂时增大、或 PET-CT 病灶的代谢活性暂时升高或出现新的病灶, 随后肿瘤缩小或代谢活性降低。如果怀疑假性进展, 且患者临床症状稳定或持续减轻, 体力状况无明显下降, 基于总体临床获益的判断, 可以

考虑继续应用 ICPI 治疗，直至证实疾病进展。

反应分类	免疫治疗疗效评估 LYRIC 标准 ^[17]
完全缓解 (CR)	同 Lugano 标准
部分缓解 (PR)	同 Lugano 标准
疾病复发或进展 (PD)	同 Lugano 标准，但需除外以下情况 未确定的缓解 (indeterminate response, IR): IR (1): 在前 12 周内, 病灶 SPD 增加 $\geq 50\%$ (基于 6 个可测量病灶的 SPD), 且临床无恶化; IR (2): 在治疗后任何时间点 SPD 增加 $<50\%$, 但伴有: a) 出现新病灶; 或 b) 治疗中一个或多个病灶 PPD 增大 $\geq 50\%$ (基于 6 个可测量病灶的 SPD), 病灶数量未增多; IR (3): 病灶 FDG 摄取增高, 病灶本身并未增大或增多

4 不良反应的管理

由于ICPi作用于机体的免疫系统，IRAE可以发生于各个器官或组织，发生率约为70%，最常累及皮肤、内分泌系统、肝脏、胃肠道、肺脏及肾脏，其他组织器官虽然少见，但有可能相对更严重，甚至危及生命，如中枢神经系统及心脏等。大多数IRAE为I~II级，III~IV级罕见， $\leq 2\%$ ；多发生于用药1~6个月内，少数可发生于用药1年后。

IRAE的诊断需要依据临床表现、实验室检查及影像学检查，排除可能的其他原因，必要时进行病理活检，并重视多学科的合作。具体管理参见《CSCO免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南2020》。

参考文献

- [1] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Management of Immunotherapy-Related Toxicities. Version 1, 2020. <https://www.nccn.org>.
- [2] ROEMER M G M, REDD R A, CADER F Z, et al. Major Histocompatibility Complex Class II and Programmed Death Ligand 1 Expression Predict Outcome After Programmed Death 1 Blockade in Classic Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol, 2018, 36 (10) : 942-950.

- [3] SONG Y, WU J, CHEN X, et al. A single-arm, multicenter, phase II study of Camrelizumab in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res*, 2019, 25 (24) : 7363-7369.
- [4] FANG W, YANG Y, MA Y, et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (10) : 1338-1350.
- [5] XU J, ZHANG Y, JIA R, et al. Anti-PD-1 antibody SHR-1210 combined with apatinib for advanced hepatocellular carcinoma, gastric, or esophagogastric junction cancer: An open-label, dose escalation and expansion study. *Clin Cancer Res*, 2019, 25 (2) : 515-523.
- [6] SHI Y, SU H, SONG Y, et al. Safety and activity of sintilimab in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (ORIENT-1) : a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*, 2019, 6 (1) : e12-e19.
- [7] SONG Y, GAO Q, ZHANG H, et al. Treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma with the anti-PD-1, tislelizumab: results of a phase 2, single-arm, multicenter study. *Leukemia*, 2020, 34 (2) : 533-542.
- [8] CHEN R, ZINZANI P L, FANALE M A, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (19) : 2125-2132.
- [9] CHEN R, ZINZANI P L, LEE H J, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood*, 2019, 134 (14) : 1144-1153.

- [10] ARMAND P, ENGERT A, YOUNES A, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: Extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 trial. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (14) : 1428-1439.
- [11] ARMAND P, ENGERT A, YOUNES A, et al. Nivolumab for relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL) after autologous hematopoietic cell transplantation (auto-HCT) : Extended follow-up of the phase 2 single-arm CheckMate 205 study. *Blood*, 2018, 132: abstr2897 doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-112067>.
- [12] NIE J, WANG C, LIU Y, et al. Addition of low-dose decitabine to anti-PD-1 antibody camrelizumab in relapsed/refractory classical Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (17) : 1479-1489.
- [13] ARMAND P, RODIG S, MELNICHENKO V, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (34) : 3291-3299.
- [14] TAO R, FAN L, SONG Y, et al. Sintilimab for relapsed/refractory (r/r) extranodal NK/T cell lymphoma (ENKTL) : A multicenter, single-arm, phase 2 trial (ORIENT-4) . Volume 37, Issue S2 15th International Conference on Malignant Lymphoma Palazzo dei Congressi. Lugano Switzerland, 2019, 18-22. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.66_2629.
- [15] KWONG Y L, CHAN T S Y, TAN D, et al. PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing l-asparaginase. *Blood*, 2017, 129 (17) : 2437-2442.

- [16] CHESON B D, FISHER R I, BARRINGTON S F, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (27) : 3059-3068.
- [17] Cheson B D, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*, 2016, 128 (21) : 2489-2496.

淋巴瘤临床试验

1 概述

临床试验（clinical trial）指任何在人体（患者或健康志愿者）进行药物的系统性研究，以证实或揭示试验药物的作用、不良反应及 / 或试验药物的吸收、分布、代谢和排泄，目的是确定试验药物的疗效与安全性。所有临床试验必须符合《世界医学大会赫尔辛基宣言》，即公正、尊重人格、力求使受试者最大程度受益和尽可能避免伤害，并按照国家药品监督管理局公布的《药物临床试验质量管理规范》等相关法律法规进行全流程标准管理，包括方案设计、组织实施、监察、稽查、记录、分析总结和报告^[1]。

2 分类

按照研发阶段，临床试验分为 I、II、III、IV 期临床试验；按研究目的，临床试验分为临床药理学研究、探索性临床试验、确证性临床试验、上市后研究^[2]。两种分类方法都有一定的局限性，可以互相补充。一般情况下，I 期临床试验包括初步临床药理学研究、人体安全性评价试验及药代动力学试验。II 期临床试验多为探索性临床试验，主要为初步评价试验药物对目标适应证患者的有效性和安全性。III 期临床试验多为确诊性临床试验，其目的是进一步验证药物的治疗作用和安全性，

为药物注册申请的审查提供充分的依据。Ⅳ期临床试验多为上市后研究，目的是考察在广泛使用条件下的药物疗效和不良反应、评价在普通或者特殊人群中使用的利益与风险关系以及改进给药剂量等。

试验阶段	目的	方法	常用参数	样本量
I 期	确定新药的最大耐受剂量，明确药物的药代动力学及药效学特征，明确可预期的不良反应的性质	开放，单剂量或多剂量，剂量递增试验	MTD，不良事件（AE，SAE 等），PK，PD 等	一般 20~30 例
II 期	初步探索药物的有效性和安全性，为 III 期临床试验的研究设计、研究终点、方法学等提供基础	单臂或随机化试验	有效性终点指标如客观缓解率等，安全性指标如不良事件（AE，SAE 等）	需经过统计学计算，一般几十到一百多例

分类 (续表)

试验阶段	目的	方法	常用参数	样本量
Ⅲ期	在较大样本中确证药物的安全性和有效性	随机化试验, 通常使用盲法和对照设计	有效性终点指标如总生存期、无病生存期等, 安全性指标如不良事件 (AE, SAE 等)	需经过统计学计算, 一般几百例
Ⅳ期	进一步考察新药的安全有效性	开放, 一般不设对照组	药物的疗效、不良反应	一般几千例

抗肿瘤新药是目前临床试验的研发热点领域, 创新药物众多, 临床证据链日趋复杂, 涌现出了复杂的终点指标和研究设计——包括替代终点、中间临床终点和其他创新终点; 并出现共同终点平行检验、复合终点序贯检验等复杂设计。传统的 I、II、III 期临床试验也有部分交叉, 需要根据具体情况具体分析。

3 受试者保护

在药物临床试验的过程中, 必须对受试者的个人权益给予充分的保障, 并确保试验的科学性和

可靠性。受试者的权益、安全和健康必须高于对科学和社会利益的考虑。伦理委员会与知情同意书是保障受试者权益的主要措施。为确保临床试验中受试者的权益，须成立独立的伦理委员会，并向国家药品监督管理局备案。临床试验方案、知情同意书、招募广告等需经伦理委员会审议同意并签署批准意见后方可实施。在试验进行期间，试验方案的任何修改均应经伦理委员会批准；试验中发生严重不良事件、方案违背等应及时向伦理委员会报告；应及时上报年度报告，在伦理委员会批准后方可继续临床试验。研究者或其指定的代表必须向受试者说明有关临床试验的详细情况，并获得受试者的知情同意后方可进行试验。

4 单个临床试验的考虑

在计划临床试验的目的、设计、实施、分析以及撰写报告时，应遵循以下原则。在研究开始实施前，每一部分应明确写入临床试验方案中。

(1) 应清晰地阐述临床试验目的。临床试验目的可以是评价药代动力学参数，可以是评价药物的药理、生理和生化效应，也可以是探索或确证研究药物的有效性或安全性。

(2) 合理的临床试验设计是获得有价值结论的前提。临床试验设计包括平行对照、成组序贯、交叉、析因、适应性设计等，一般建议采用平行对照设计。为达到临床试验目的，申办者应合理选择受试者及对照人群，阐述主要和次要终点，提供样本量估算依据，并利用随机或盲法等控制试验

中可能发生的偏倚。根据临床症状、体征和实验室检查指标评价安全性的方法亦应描述。设计方案中还应说明对提前终止试验的受试者的随访程序，SAE 上报程序，保密法则等。

(3) 临床试验的实施必须遵循试验方案。如果试验方案需要修改，必须提供试验方案附件以阐明修改的合理性并及时送伦理委员会报批。在研发中必须及时向相关监管机构快速报告安全性数据。

(4) 临床试验数据的分析应与试验方案中预先设定的计划相一致，任何与计划的偏离都应在报告中阐明。

5 淋巴瘤临床试验的特殊考虑

(1) 新药注册研究中复发 / 难治性 CD20+ B 细胞非霍奇金淋巴瘤定义^[3]：复发指经充分治疗达缓解后疾病进展，至少有一种方案含利妥昔单抗。利妥昔单抗难治指经含利妥昔单抗方案（联合化疗或单药）充分治疗未获缓解，或治疗期间 / 充分治疗结束 6 个月内疾病进展。不对其他药物难治的定义提出建议。

其中“含利妥昔单抗方案充分治疗”指按病理类型和疾病分期要求完成利妥昔单抗联合化疗足周期治疗，或利妥昔单抗单药治疗按 375mg/m² 每周 1 次，注射至少 4 次。“治疗期间进展”要求：若诱导治疗期间进展则利妥昔单抗联合化疗治疗或单药治疗至少完成了 1 个周期；若维持治疗期间

进展则至少完成了一剂注射。“缓解”包括完全缓解和部分缓解。

(2) 嵌合抗原受体 T 淋巴细胞 (CAR-T) 治疗^[4]: 近年来, 按照药品进行研发并申报临床试验的细胞治疗产品大量涌现, 如 CAR-T 治疗。由于 CAR-T 细胞治疗属于非常前沿的产品, 尚未制定出成熟的技术标准, 国家药品监督管理局药品审评中心 (CDE) 建议: 应选择在前期进行过规范治疗但目前缺乏有效治疗手段的复发性或难治性患者中开展; 鼓励申请人在关键的确证性临床试验中采用随机对照设计, 如果关键确证性临床试验为非随机对照研究, 且统计学设计采用目标值法时, 主要疗效指标的可信区间下限 (例如 95% 可信区间下限) 不应低于现有治疗方法在目标适应证人群中的有效率, 还应提供暴露 CAR-T 细胞产品在受试者中的安全性风险的较充分的数据; 主要短期疗效评估指标可采用 ORR, 评价时间不应短于 3 个月。其他疗效指标应包括缓解持续时间 (DOR)、无进展生存时间 (PFS) 和总生存时间 (OS) 等; 鼓励申请人在研究过程中进行有益的探索性研究, 例如不同 T 淋巴细胞亚群对药效学、安全性和临床活性影响, 治疗后缓解或耐药性的预测性生物标记物等, 为此类产品后续的研发和应用提供必要的数据库。考虑到 CAR-T 细胞治疗的风险性, 安全性风险的控制方案是衡量 CAR-T 细胞治疗产品临床试验设计和实施能力最关键的考虑因素之一。近期安全性随访时间可根据前期药代动力学数据合理设置, 例如可随访至体内检测不到本品或输注后 2 年, 以时间长者为准。同时, 由于 CAR-T 细胞经过基因编辑改造, 有潜在的致癌性风险, 在缺乏充足的长期随访数据前, 应对受试者的致癌性进行终身随访或至少持续 15 年。

(3) 生物类似药^[5]: 生物类似药是指在质量、安全性和有效性方面与已获准注册的参照药具有相似性的治疗用生物制品, 如目前国内研究较多的利妥昔单抗生物类似药。候选药物的氨基酸序列

原则上应与参照药相同。生物类似药研发应采用逐步递进的顺序，分阶段开展药学、非临床、临床比对试验。临床试验阶段应先进行 PK 比对研究，经初步评估具有 PK 等效性后，再开展头对头的疗效和安全性比对研究。参照药应选择在国内上市销售的原研药，研发过程中各阶段所使用的参照药，应尽可能使用相同产地来源的产品。在所有临床试验（包括人体 PK 或 PD 研究）中应收集全部受试者免疫原性的数据。临床试验常用的统计方法为非劣效方法，等效性界值一般基于原研产品疗效的置信区间进行估算，并结合临床意义进行确定。参照药已在国内获批多个适应证的情况下，如果生物类似药通过比对研究证实了与参照药临床相似，可以考虑外推至参照药的其他适应证。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局 . 药物临床试验质量管理规范 . 2003.
- [2] 国家食品药品监督管理局 . 抗肿瘤药物临床试验技术指导原则 . 2012.
- [3] 国家药品监督管理局药品审评中心 . 关于开展复发 / 难治性 CD20+B 细胞非霍奇金淋巴瘤临床研究人群定义的建议 . 2018.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心 . 细胞治疗产品研究与评价技术指导原则 (试行) . 2017.
- [5] 国家食品药品监督管理局 . 生物类似药研发与评价技术指导原则 (试行) . 2015.

附录

附录 1 2014 版 Lugano 分期标准

局限期	
I 期	仅侵及单一淋巴结区域（I），或侵及单一结外器官不伴有淋巴结受累（IE）
II 期	侵及 ≥ 2 个淋巴结区域，但均在膈肌同侧（II），可伴有同侧淋巴结引流区域的局限性结外器官受累（II E）（例如：甲状腺受累伴颈部淋巴结受累，或纵隔淋巴结受累直接延伸至肺脏受累）
II 期大包块*	II 期伴有大包块者
进展期	
III 期	侵及膈肌上下淋巴结区域，或侵及膈上淋巴结 + 脾受累（III S）
IV 期	侵及淋巴结引流区域之外的结外器官（IV）

说明：CT、MRI 或 PET-CT 作为分期检查方法

1. * 所示：根据 2014 年 Lugano 改良分期标准，不再对淋巴瘤的大包块（bulky）病灶进行具体的数据限定，只需在病例中明确记载最大病灶的最大径即可；II 期伴有大肿块的患者，应根据病理

类型及疾病不良预后因素而酌情选择治疗原则，如伴有大包块的惰性淋巴瘤患者可选择局限期治疗模式，但是伴有大包块的侵袭性淋巴瘤患者，则应选择进展期治疗模式。

2. Ann Arbor 分期对于淋巴结分布区域的定义（仍然适用于 Lugano 分期）：

(1) 膈上（共12个区域，由于不能被一个放射野涵盖，因此左右各为一个区域）：韦氏环（Waldeyer环）（鼻咽及口咽部的淋巴组织环，包括腭扁桃体、咽后壁腺样体、舌扁桃体及其他该部位淋巴组织为一个区域）、左/右颈部（单侧耳前、枕部、颌下、颞下、颈内、锁骨上为一个区域）、左/右锁骨下、左/右腋窝（含胸部及内乳）、左/右滑车上（含肘窝）、纵隔（含气管旁、胸腺区域）、左/右肺门。

(2) 膈下（共9个区域）：脾脏、上腹部（脾门、肝门、腹腔）、下腹部（腹主动脉旁、腹膜后、肠系膜周围、腹部其他非特指淋巴结为一个区域）、左/右髂血管旁、左/右腹股沟（含股部）、左/右腘窝。

3. B 症状主要在 HL 中有预后意义并需要记录；最新文献中 B 症状在 NHL 的价值较低，但是仍然建议在病例中记录。B 症状指不明原因体重下降 10%（诊断前 6 个月内），发热 $>38^{\circ}\text{C}$ 并排除其他原因发热，盗汗（夜间大量出汗，需要更换衣服及被褥）。

4. 扁桃体、韦氏环、脾脏视为淋巴结组织。

5. 备注：淋巴瘤的分期尽管不断改良，但是争议持续存在，主要是对于分期的定义存在解读分歧，或者对特殊部位未能做出全面而明确的定义。正因如此，后续才建立了多种预后指数用于补充临床分期之不足，以指导临床治疗和判断预后。而且，不同于实体瘤的是，淋巴瘤的临床分期不是决定治疗和预后的最关键因素。

附录 2 2014 版 Lugano 评效标准

备注：疗效评价采用 2014 版 Lugano 会议修订的标准，分为影像学缓解（CT/MRI 评效）和代谢缓解（PET-CT 评效）。

	病灶区域	PET-CT 评效	CT 评效
CR	淋巴结及结外受累部位	5PS 评分 1, 2, 3* 分, 伴或不伴有残余病灶; 注: 韦氏环、结外高代谢摄取器官如脾脏或 G-CSF 刺激后的骨髓, 代谢可能高于纵隔 / 肝血池, 此时评判 CR 应与本底水平相比	靶病灶 (淋巴结) 长径 (Ldi) $\leq 1.5\text{cm}$ 无结外病灶
	不可测病灶	不适用	消失
	器官增大	不适用	退至正常
	新发病灶	无	无
	骨髓	无骨髓 FDG 敏感疾病证据	形态学正常, 若不确定需行 IHC 阴性

2014 版 Lugano 评效标准 (续表)

	病灶区域	PET-CT 评效	CT 评效
PR	淋巴结及结外受累部位	5PS 评分 4~5 分, 伴摄取较基线减低, 残余病灶可为任意大小	最多 6 个靶病灶 PPD ($L_{di} \times$ 垂直于 L_{di} 的短径) 总和, 即 SPD 缩小 $\geq 50\%$
		中期评估, 上述情况提示治疗有效	当病灶小至无法测量: $5\text{mm} \times 5\text{mm}$
		终末期评估, 上述情况提示疾病尚有残留	当病灶消失: $0\text{mm} \times 0\text{mm}$
	不可测病灶	不适用	消失 / 正常, 残余病灶 / 病灶未增大
	器官增大	不适用	脾脏长径缩小 $>$ 原长径增大值的 50% ; 常默认脾脏正常大小 13cm , 若原为 15cm , 判 PR 需长径 $<14\text{cm}$
	新发病灶	无	无
	骨髓	残余摄取高于正常骨髓组织但较基线减低; 如果骨髓持续存在结节性局部异常改变, 需 MRI 或活检或中期评估来进一步诊断	不适用

2014 版 Lugano 评效标准 (续表)

	病灶区域	PET-CT 评效	CT 评效
SD	靶病灶 (淋巴结 / 结节性肿块、结外病灶)	无代谢反应: 中期 / 终末期评效 5PS 评分 4~5 分、代谢较基线相比无明显改变	最多 6 个靶病灶 SPD 增大 <50%, 无 PD 证据
	不可测病灶	不适用	未达 PD
	器官增大	不适用	未达 PD
	新发病灶	无	无
	骨髓	同基线	不适用
PD	单独的靶病灶 (淋巴结 / 结节性肿块、结外病灶)	5PS 评分 4~5 分伴摄取较基线增加, 和 / 或中期或终末期评效时出现新发摄取增高	至少 1 个病灶进展即可诊断, 淋巴结 / 结外病灶需同时符合下述要求: Ldi>1.5cm PPD 增加 \geq 50% (较最小状态) Ldi 或 Sdi 较最小状态增加: 0.5cm (\leq 2cm 病灶) 或 1.0cm (>2cm 病灶) 脾脏长径增长 > 原长径增大值的 50%, 常默认脾脏正常大小 13cm, 若原为 15cm, 判 PD 需长径 >16cm; 若基线无脾大, 长径需在基线基础上至少增加 2cm; 新出现或复发的脾大

2014 版 Lugano 评效标准 (续表)

病灶区域	PET-CT 评效	CT 评效
不可测病灶	无	新发病灶或原有非可测病灶明确进展
新发病灶	出现淋巴瘤相关新发高代谢灶 (排除感染、炎症等), 若未明确性质需行活检或中期评估	原已缓解病灶再次增大
		新发淋巴结任意径线 $>1.5\text{cm}$
		新发结外病灶任意径线 $>1.0\text{cm}$, 若直径 $<1.0\text{cm}$ 需明确该病灶是否与淋巴瘤相关
		明确与淋巴瘤相关的任意大小的病灶
骨髓	新出现或复发的高代谢摄取	新发或复发的骨髓受累

Deauville 的 PET 评效 5 分法:

1 分: 摄取 \leq 本底;

2 分: 摄取 \leq 纵隔血池;

3分：纵隔血池 < 病灶摄取 ≤ 肝血池；

4分：摄取 > 肝血池（轻度）；

5分：摄取 > 肝血池（显著，SUV_{max}>2 倍肝血池）或新发病灶；

X分：新发摄取异常，考虑与淋巴瘤无关；

*5PS 评分为 3 分：在多数患者中提示标准治疗下预后较好，特别对于中期评估患者。但是，在某些降阶梯治疗的临床试验中，评分为 3 被认为治疗效果不佳，需要避免治疗不足。

可测量病灶：

最多 6 个显著的淋巴结 / 淋巴结融合肿块、结外病灶，且 2 个径线均易被测量；

（1）淋巴结（nodes）：淋巴结需按照区域划分；如果有纵隔及腹膜后淋巴结肿大，则应该包括这些病灶；可测淋巴结需长径 >1.5cm；

（2）非淋巴结病灶（non-nodal lesions）：包括实体器官（如肝、脾、肾、肺等）、消化道、皮肤或触诊可及标注部分，可测结外病灶需长径 >1.0cm。

不可测量病灶：

任何无法作为可测量 / 可评估的显著病灶均被认为不可测量病灶。包括：

（1）任何淋巴结 / 淋巴结融合肿块、结外病灶，即所有未能被选择为显著的，或可测量的，或未达到可测量标准但依然认为是病灶的部分；

（2）考虑为疾病受累但难以量化测量的，比如胸腔积液、腹水、骨转移、软脑膜受累、腹部肿块病灶等；

(3) 其他未确诊需要影像学随访病灶；

韦氏环以及结外病灶 (extranodal sites) (如消化道、肝、骨髓): 评判 CR 时 FDG 摄取可能高于纵隔池, 但不应高于周围本底水平 (例如骨髓因化疗或应用 G-CSF 代谢活性普遍升高)。

附录 3 IPI 评分

项目	0 分	1 分
年龄	≤ 60 岁	>60 岁
分期	I ~ II 期	III ~ IV 期
ECOG 评分	0~1 分	≥ 2 分
结外病变	0~1 个	≥ 2 个
LDH	正常	高于正常

注: 0~1 分为低危, 2 分为低中危, 3 分为高中危, 4~5 分为高危。

附录 4 2016 年修订第 4 版 WHO 淋巴组织肿瘤分类

备注：斜体为暂定型

前体淋巴母细胞性肿瘤	B 淋巴母细胞性白血病 / 淋巴瘤 T 淋巴母细胞性白血病 / 淋巴瘤 早期 T 细胞前体淋巴母细胞性白血病 NK 淋巴母细胞性白血病 / 淋巴瘤
成熟 B 细胞肿瘤	慢性淋巴细胞性白血病 (CLL) / 小淋巴细胞性淋巴瘤 单克隆性 B 细胞淋巴细胞增多症, CLL 型 单克隆性 B 细胞淋巴细胞增多症, 非 CLL 型 B 细胞幼淋巴细胞性白血病 脾边缘区淋巴瘤 毛细胞白血病 <i>脾 B 细胞淋巴瘤 / 白血病, 不能分类</i> 脾弥漫性红髓小 B 细胞淋巴瘤 毛细胞白血病变异型 淋巴浆细胞性淋巴瘤 华氏巨球蛋白血症

2016 年修订第 4 版 WHO 淋巴组织肿瘤分类 (续表)

IgM 型意义不明的单克隆丙种球蛋白血症 (MGUS)

重链病

μ 重链病

γ 重链病

α 重链病

浆细胞肿瘤

非 IgM 型 MGUS

浆细胞骨髓瘤

骨孤立性浆细胞瘤

骨外浆细胞瘤

单克隆性免疫球蛋白沉积症

原发性淀粉样变性

轻链及重链沉积症

黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤 (MALT 淋巴瘤)

淋巴结边缘区淋巴瘤

儿童淋巴结边缘区淋巴瘤

滤泡性淋巴瘤

原位滤泡性瘤变

十二指肠型滤泡性淋巴瘤

2016 年修订第 4 版 WHO 淋巴组织肿瘤分类 (续表)

睾丸滤泡性淋巴瘤
儿童型滤泡性淋巴瘤
伴有 *IRF4* 重排的大 B 细胞淋巴瘤
原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤
套细胞淋巴瘤
 白血病性非淋巴结型套细胞淋巴瘤
 原位套细胞瘤变
弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL), 非特指型
 生发中心 B 细胞亚型
 活化 B 细胞亚型
富于 T 细胞 / 组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤
原发性中枢神经系统 DLBCL
原发性皮肤 DLBCL, 腿型
EBV 阳性 DLBCL, 非特指型
EBV 阳性黏膜皮肤溃疡
慢性炎症相关性 DLBCL
 纤维素相关性 DLBCL
淋巴瘤样肉芽肿病, 1 和 2 级

2016 年修订第 4 版 WHO 淋巴组织肿瘤分类（续表）

淋巴瘤样丘疹病，3 级
原发性纵隔（胸腺）大 B 细胞淋巴瘤
血管内大 B 细胞淋巴瘤
ALK 阳性大 B 细胞淋巴瘤
浆母细胞性淋巴瘤
多中心 Castleman 病
HHV8 阳性 DLBCL，非特指型
HHV8 阳性的嗜生发中心淋巴组织增生性疾病
伯基特淋巴瘤
伴有 11q 异常的伯基特样淋巴瘤
高级别 B 细胞淋巴瘤（HGBL）
 伴有 MYC 和 BCL2 和 / 或 BCL6 重排的 HGBL
 HGBL，非特指型
B 细胞淋巴瘤，不能分类，具有 DLBCL 和经典型霍奇金淋巴瘤中间特征

2016 年修订第 4 版 WHO 淋巴组织肿瘤分类 (续表)

成熟 T 及 NK 细胞肿瘤

T 细胞幼淋巴细胞性白血病
T 细胞大颗粒淋巴细胞性白血病
慢性 NK 细胞淋巴组织增生性疾病
侵袭性 NK 细胞白血病
儿童系统性 EBV 阳性 T 细胞淋巴瘤
T 及 NK 细胞型慢性活动性 EBV 感染, 系统型
水疱 - 痘疮样淋巴组织增生性疾病
严重蚊虫叮咬过敏
成人 T 细胞白血病 / 淋巴瘤
结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型
肠病相关 T 细胞淋巴瘤
单形性嗜上皮性肠道 T 细胞淋巴瘤
肠道 T 细胞淋巴瘤, 非特指型
胃肠道惰性 T 细胞淋巴组织增生性疾病
肝脾 T 细胞淋巴瘤
皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤
蕈样霉菌病

2016 年修订第 4 版 WHO 淋巴组织肿瘤分类 (续表)

塞扎里 (Sézary) 综合征

原发性皮肤 CD30 阳性 T 细胞淋巴组织增生性疾病
淋巴瘤样丘疹病

原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤

原发性皮肤 γ δ T 细胞淋巴瘤

原发性皮肤 CD8 阳性侵袭性嗜表皮性细胞毒性 T 细胞
淋巴瘤

原发性皮肤肢端 CD8 阳性 T 细胞淋巴瘤

原发性皮肤 CD4 阳性小/中 T 细胞淋巴组织增生性疾病

外周 T 细胞淋巴瘤, 非特指型

血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤

滤泡性 T 细胞淋巴瘤

具有滤泡辅助 T 细胞表型的淋巴结外周 T 细胞淋巴瘤

间变大 T 细胞淋巴瘤, ALK 阳性

间变大 T 细胞淋巴瘤, ALK 阴性

乳腺植入物相关性间变性大细胞淋巴瘤

2016 年修订第 4 版 WHO 淋巴组织肿瘤分类 (续表)

霍奇金淋巴瘤	结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤 经典型霍奇金淋巴瘤 (CHL) 结节硬化性 CHL 富于淋巴细胞的 CHL 混合细胞性 CHL 淋巴细胞消减性 CHL
免疫缺陷相关性淋巴组织增生性疾病	移植后淋巴组织增生性疾病 (PTLD) 非破坏性 PTLD 浆细胞增生型 PTLD 传染性单核细胞增多症型 PTLD 旺炽滤泡增生型 PTLD 多形性 PTLD 单形性 PTLD 经典型霍奇金淋巴瘤样 PTLD 其他医源性免疫缺陷相关性淋巴组织增生性疾病

2016 年修订第 4 版 WHO 淋巴组织肿瘤分类 (续表)

组织细胞及树突细胞肿瘤

组织细胞肉瘤
朗格汉斯细胞组织细胞增生症
朗格汉斯细胞肉瘤
未确定树突细胞肿瘤
交指树突细胞肉瘤
滤泡树突细胞肉瘤
纤维母细胞性网状细胞肿瘤
播散性幼年黄色肉芽肿
Erdheim-Chester 病