



淋巴瘤篇

指南汇编



目录

中国淋巴瘤治疗指南（2021年版）	1-29
2021CSCO淋巴瘤诊疗指南	30-37
常见检测项目列表	38-39



中国淋巴瘤治疗指南(2021 年版)

中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会 中国医师协会肿瘤医师分会 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会

通信作者:石远凯,国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室 100021, Email: syuankai@cicams.ac.cn

【摘要】 淋巴瘤是中国常见的恶性肿瘤之一。2020 年中国新发霍奇金淋巴瘤 6 829 例,死亡 2 807 例;新发非霍奇金淋巴瘤 92 834 例,死亡 54 351 例。淋巴瘤病理类型复杂,异质性强,治疗原则各有不同。近年来,随着人们对淋巴瘤本质认识的不断深入,淋巴瘤在诊断和治疗方面出现了很多新的研究结果,患者生存得到了改善。为了及时反映国内外淋巴瘤治疗领域的进展,进一步提高中国淋巴瘤的规范化诊断和治疗水平,中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会、中国医师协会肿瘤医师分会和中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会组织专家编写了中国淋巴瘤治疗指南(2021 年版)。

【关键词】 淋巴瘤; 诊断; 治疗; 指南

基金项目:重大新药创制科技重大专项(2017ZX09304015);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2016-I2M-1-001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210516-00382

Clinical practice guideline for lymphoma in China (2021 Edition)

China Anti-cancer Association Lymphoma Committee, Chinese Association for Clinical Oncologists, Medical Oncology Branch of Chinese International Exchange and Promotion Association for Medical and Healthcare

Corresponding author: Shi Yuankai, Department of Medical Oncology, Beijing Key Laboratory of Clinical Study on Anticancer Molecular Targeted Drugs, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing, 100021, China, Email: syuankai@cicams.ac.cn

【Abstract】 Lymphoma is one of the most common malignancies in China. In China, there were 6 829 new Hodgkin lymphoma cases and 2 807 deaths in 2020, with 92 834 new non-Hodgkin lymphoma cases and 54 351 deaths. Due to the complicated pathological subtypes and heterogeneity, the treatment strategies for lymphoma vary largely. In recent years, with the deep understanding for the nature of lymphoma, much research progress has been achieved in the diagnosis and treatment, leading to a remarkable improvement in survival outcome of patients. In order to update the progress in the treatment of lymphoma worldwide timely, and further improve the level of standardized diagnosis and treatment of lymphoma in China, the China Anti-cancer Association Lymphoma Committee, Chinese Association for Clinical Oncologists, and Medical Oncology Branch of Chinese International Exchange and Promotion Association for Medical and Healthcare organized experts to formulate “Clinical practice guideline for lymphoma in China (2021 Edition)”.

【Subject words】 Lymphoma; Diagnosis; Therapy; Guideline

Fund programs: National Major Project for New Drug Innovation of China (2017ZX09304015); Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Fund for Medical Sciences (2016-I2M-1-001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210516-00382

淋巴瘤,又称恶性淋巴瘤,是一组起源于淋巴造血系统的恶性肿瘤的总称,是中国常见恶性肿瘤之一。GLOBOCAN 2020 数据显示,2020 年全球新发霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)83 087 例,其中男性 48 981 例,女性 34 106 例;死亡 23 376 例,其中男性 14 288 例,女性 9 088 例^[1-2]。2020 年全球新发非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)

544 352 例,居全部恶性肿瘤新发病例的第 13 位;其中男性 304 151 例,居第 10 位;女性 240 201 例,居第 12 位^[1-2]。2020 年全球 NHL 死亡 259 793 例,居全部恶性肿瘤死亡排名的第 12 位;其中男性 147 217 例,居第 10 位;女性 112 576 例,居第 13 位^[1-2]。2020 年中国新发 HL 6 829 例,其中男性 4 506 例,女性 2 323 例;死亡 2 807 例,其中男性 1 865 例,女性 942

例;2020 年中国新发 NHL 92 834 例,其中男性 50 125 例,女性 42 709 例;2020 年中国 NHL 死亡 54 351 例,其中男性 29 721 例,女性 24 630 例;男性 NHL 发病率和死亡率均居全部恶性肿瘤第 10 位;女性 NHL 发病率和死亡率均未进入全部恶性肿瘤的前 10 位^[1-2]。

为规范中国淋巴瘤诊疗行为、提高诊疗水平、改善患者预后、保障医疗质量和医疗安全,国家卫生和计划生育委员会医政医管局委托中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会组织专家编写了《中国恶性淋巴瘤诊疗规范(2015 年版)》^[3],国家卫生健康委员会医政医管局委托国家癌症中心组织专家编写了《淋巴瘤诊疗规范(2018 年版)》^[4]。近年来,随着人类对淋巴瘤本质认识的不断深入,淋巴瘤在诊断和治疗等方面出现了很多新的研究结果,患者生存得到了改善。淋巴瘤是一类以药物治疗为主的疾病,在过去 15 年中,中国抗淋巴瘤新药临床试验取得了长足发展,中国淋巴瘤患者有了更多的治疗选择^[5-6]。为了及时反映国内外淋巴瘤治疗领域的进展,进一步提高中国淋巴瘤的规范化诊断和治疗水平,中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会、中国医师协会肿瘤医师分会和中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会组织专家编写了《中国淋巴瘤治疗指南(2021 年版)》。

一、诊断

淋巴瘤的诊断主要依靠临床表现、实验室检查、影像学检查、组织病理学和分子病理学检查。组织病理学和分子病理学诊断是决定治疗原则和判断预后的重要依据,是淋巴瘤诊断的金标准。

(一) 临床表现

淋巴瘤可表现为局部症状和全身症状。绝大多数 HL 患者以浅表淋巴结肿大为首发症状。NHL 患者大部分以浅表淋巴结肿大为首发症状,部分患者原发于结外淋巴组织或器官。淋巴瘤常见的全身症状有发热、盗汗、体重减轻、皮肤瘙痒和乏力等。以下 3 种情况中出现任何 1 种即可诊断为 B 症状:(1)不明原因发热 $>38^{\circ}\text{C}$,连续 3 d 以上,排除感染的原因;(2)夜间盗汗(可浸透衣物);(3)体重于诊断前半年内下降 $>10\%$ 。

(二) 体格检查

体格检查时应注意浅表淋巴结、扁桃体、肝脾的检查以及有无骨骼压痛。淋巴瘤患者的肿大淋巴结多数无痛、表面光滑、质韧饱满,早期大小不等、孤立或散在,后期互相融合、与皮肤粘连、固定或破溃。

(三) 辅助检查

1. 实验室检查:患者在治疗前应行血常规、生化常规[包括肝肾功能、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、碱性磷酸酶、 β_2 -微球蛋白、电解质等]、感染筛查[乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒(hepatitis virus C, HCV)、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)和梅毒,异常者需行病毒载量或确诊实验]、血沉、免疫球蛋白、EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)、巨细胞病毒和骨髓检查等,若存在中枢神经系统(central nervous system, CNS)受侵危险因素,需行腰椎穿刺行脑脊液常规、脑脊液生化、脑脊液细胞学和墨汁染色检查。对于胃淋巴瘤,应行幽门螺旋杆菌(helicobacter pylori, Hp)检查;对于 NK/T 细胞淋巴瘤和其他 EBV 相关淋巴瘤,应行外周血 EBV DNA 定量检测。

2. 影像学及其他辅助检查:影像学检查包括 CT、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET-CT)和超声等。其他辅助检查包括心电图、内窥镜和肺功能等。高龄、有心血管系统基础疾病或拟使用蒽环类药物治疗的患者需行超声心动检查;拟使用博来霉素或既往存在肺基础疾病者应行肺功能检查;病理诊断为 NK/T 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)等胃肠道高受侵风险者和可疑胃肠道受侵的淋巴瘤患者应行相应的内窥镜检查。采用 PET-CT 评估疗效时,PET-CT 检查结果可能因炎症而出现假阳性,故若出现无法解释的 PET-CT 阳性病变时,应根据具体情况追加其他检查。

3. 病理检查:病理检查是淋巴瘤确诊和分型的金标准。活检时,应注意以下几点:(1)淋巴结活检应选择增长迅速、饱满、质韧的肿大淋巴结,尽量完整切除,避免细针穿刺细胞学检查。(2)尽量选择受炎症干扰较小部位的淋巴结进行活检。如有多个解剖区域的淋巴结病灶,一般宜选择颈部、锁骨上和腋窝淋巴结。(3)术中应避免挤压组织,切取的组织应尽快固定。(4)病理检查应包括形态学、免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)、淋巴细胞抗原受体基因重排和其他分子病理学检测。

二、分期

淋巴瘤的临床分期依据疾病侵犯部位以及有无 B 症状,目前采用的是 Ann Arbor-Cotswolds 分期系统(表 1),同时根据患者的全身症状分为 A 组(无 B

症状)和 B 组(有 B 症状)^[7]。2014 版 Lugano 分期标准对 Ann Arbor-Cotswolds 分期进行了改良(表 2)^[8]。某些特殊部位的淋巴瘤采用特定的分期系统,如原发胃肠道淋巴瘤采用 Lugano 分期系统(表 3)^[9]。此外,慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)采用 Binet 分期^[10]或 Rai 分期^[11],皮肤蕈样霉菌病和 Sézary 综合征采用欧洲癌症治疗研究组织(the European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)的 TNMB 分期^[12],其他原发皮肤淋巴瘤采用 EORTC 的 TNM 分期标准^[13]。

表 1 淋巴瘤 Ann Arbor-Cotswolds 分期

分期	侵犯范围
I 期	单个淋巴结区受累
I _E 期	单个淋巴结外器官或部位局部受侵
II 期	累及横膈同侧 ≥ 2 个淋巴结区
II _E 期	局部累及单个相关淋巴结外器官或部位及其区域淋巴结,伴或不伴同侧横膈其他淋巴结区受累
III 期	横膈两侧均有淋巴结区受累
III _E 期	同时伴相关淋巴结外器官或部位局部受侵
III _S 期	伴脾脏受累
III _{S+E} 期	同时伴相关淋巴结外器官或部位局部受侵及脾脏受累
IV 期	病变弥漫性或播散性侵犯 1 个或多个结外器官或组织(如肝、骨髓、肺),伴或不伴淋巴结肿大

注: E: 结外病变; S: 脾脏病变

表 2 2014 版淋巴瘤 Lugano 分期

分期	侵犯范围
局限期	
I 期	仅侵犯单一淋巴结区域(I 期),或侵犯单一结外器官不伴有淋巴结受累(I _E 期)
II 期	侵犯横膈一侧 ≥ 2 个淋巴结区域(II 期),可伴有同侧淋巴结引流区域的局限性结外器官受累(II _E 期)
II 期伴大肿块	肿块最大直径 ≥ 7.5 cm
进展期	
III 期	侵犯横膈肌上下淋巴结区域,或横膈以上淋巴结区受侵伴脾脏受侵(III _S 期)
IV 期	侵犯淋巴结引流区域外的结外器官

表 3 原发胃肠道淋巴瘤 Lugano 分期

分期	侵犯范围
I _E 期	病变局限于胃肠道
I _{E1} 期	侵犯黏膜、黏膜下层
I _{E2} 期	侵犯固有肌层、浆膜层
II 期	病变扩散至腹腔
II ₁ 期	局部淋巴结受累
II ₂ 期	远处淋巴结受累
II _E 期	病变突破浆膜层累及邻近器官或组织
IV 期	结外器官弥漫性受累或横膈上淋巴结受累

三、疗效评价

目前主要采用 Lugano 2014 评价标准评价淋巴瘤的治疗效果(表 4)^[8],治疗效果分为基于 CT 和(或)MRI 评价的影像学缓解和基于 PET-CT 评价的代谢缓解,PET-CT 评价代谢缓解的依据是 PET 5 分法(Deauville 标准)(表 5)。2017 国际工作组共识认为淋巴瘤疗效评价标准(RECIL 2017)是新建立的疗效评价标准^[14],正在逐渐得到应用。

四、病理分类

淋巴瘤的病理分类复杂。随着免疫学、分子生物学及临床研究进展,1994 年国际淋巴瘤研究组基于大量研究进展,提出了修订的欧美淋巴瘤分类(Revised European-American Lymphoma Classification, REAL),简称 REAL 分类。REAL 分类方法认为,每一种病理类型的淋巴瘤均具有独特的组织形态、免疫表型、基因特征、临床表现及预后。因此,每一种病理类型的淋巴瘤均为独立的疾病,这将有助于制定个体化治疗方案和判断预后。REAL 分类囊括了整个淋巴造血系统恶性肿瘤,包括 HL、NHL 和淋巴瘤细胞白血病,并将 NHL 分为 T/NK 细胞来源和 B 细胞来源。在 REAL 分类的基础上,2001 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)提出了造血和淋巴组织肿瘤分类方案,得到广泛应用和认可,WHO 造血和淋巴组织肿瘤分类淋巴瘤部分(2017 年修订版)见表 6^[15]。

五、淋巴瘤常见病理类型的诊断与治疗

(一)HL

HL 发病率占淋巴瘤的 5%~10%,男性多于女性。欧美发达国家 HL 的发病年龄呈典型的双峰分布,分别为 20~30 岁和 50~70 岁^[16];我国 HL 发病年龄较早,中位发病年龄为 30 岁左右^[17]。HL 病因不详,部分与 EBV 感染有关。HL 分为结节性淋巴瘤为主型霍奇金淋巴瘤(nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma, NLPHL)和经典型霍奇金淋巴瘤(classic Hodgkin lymphoma, cHL)。cHL 约占 HL 的 90%,可分为 4 种组织学亚型,即结节硬化型、富于淋巴细胞型、混合细胞型和淋巴细胞消减型。

1. 临床表现

90%的 HL 以淋巴结肿大为首发症状,颈部淋巴结是最常见的受累部位,多表现为质韧无痛淋巴结肿大。纵隔淋巴结也是常见受累部位,大部分患者以淋巴结肿大压迫引起的症状就诊。随着病情进展可逐渐扩散到其他淋巴结区域,但较少出现淋巴

表 4 Lugano 2014 淋巴瘤治疗效果评价标准

疗效	病灶区域	PET-CT 评价	CT 评价
完全缓解	淋巴结及结外受累部位	完全的代谢缓解 ^a 5PS 评分(1 分、2 分、3 分 ^b)伴或不伴有残存肿块影	完全的影像学缓解 淋巴结靶病灶长径 \leq 1.5 cm, 结外病灶消失
	不可测量 ^c 病灶	不适用	消失
	器官增大	不适用	退至正常
	新病灶	无	无
	骨髓	无 FDG 代谢增高病变	形态学正常;若形态学不能确定,需免疫组织化学确认阴性
部分缓解	淋巴结及结外受累部位	部分代谢缓解 5PS 评分为 4~5 分,与基线相比摄取降低,影像残余病灶可为任意大小;中期评效时,上述情况提示治疗有效;治疗结束时评效,提示可能病变残存	部分缓解,包括以下条件: 最多 6 枚淋巴结和结外病灶垂直直径乘积之和降低 \geq 50%;当病灶小到 CT 无法测量,病灶大小统一设为 5 \times 5 mm;当病灶不可见,设为 0 \times 0 mm;当淋巴结大小 $>$ 5 \times 5 mm,取实际值
	不可测量病灶	不适用	消失或消退或维持不变,未增大
	器官增大	不适用	脾脏长径较正常脾脏长径增大值降低 $>$ 50%
	新病灶	无	无
	骨髓	比正常骨髓摄取更高,但较基线减低;如果在淋巴结缩小的情况下骨髓持续存在局灶异常改变,需考虑活检或再次扫描	不适用
疾病稳定	淋巴结及结外受累部位	改善 中期或治疗结束时评效,5PS 评分为 4~5 分,与基线相比摄取值无明显变化	疾病稳定 最多 6 枚淋巴结和结外病灶长径与对应垂直直径乘积之和降低 $<$ 50%
	不可测量病灶	不适用	未达疾病进展
	器官增大	不适用	未达疾病进展
	新病灶	无	无
	骨髓	摄取值较基线无变化	不适用
疾病进展	淋巴结靶病灶和(或)淋巴结融合肿块和(或)结外病灶	5PS 评分 4~5 分,摄取较基线升高;和(或)在中期或治疗结束时评价时出现新的 FDG 摄取增高病灶	至少满足以下 1 条 1 枚淋巴结和(或)结外病灶需符合以下异常条件:淋巴结和(或)结外病灶长径 $>$ 1.5 cm 且长径与对应垂直直径乘积之和较最小状态增加 \geq 50%;淋巴结和(或)结外病灶长径 \leq 2 cm 的病灶:长径或短径增加 0.5 cm;淋巴结和(或)结外病灶长径 $>$ 2 cm 的病灶:长径或短径增加 1 cm 脾大时,脾长径增加 $>$ 既往较基线基础值的 50%;若基线无脾大,脾长径需在基础值上增加 $>$ 2 cm;新发或复发的脾大
	不可测量病灶	无	新发病灶或此前不可测量的病灶明确进展
	新病灶	排除炎症、感染等后出现的新发 FDG 摄取增高病灶;若不确定新发病灶性质,需考虑活检或中期评价	原缓解病灶增大;新发淋巴结任一径线 $>$ 1.5 cm;新发结外病灶任一径线 $>$ 1 cm;如新发结外病灶任一径线 $<$ 1 cm 需确认与淋巴瘤相关;明确与淋巴瘤相关的任何大小的病灶
	骨髓	新发或复发的 FDG 摄取增高灶	新发或复发性浸润

注: PET-CT: 正电子发射计算机断层扫描; 5PS: 5 分法标准; FDG: 氟脱氧葡萄糖; ^a 韦氏环、结外高代谢摄取器官如脾脏或粒细胞集落刺激因子干预后的骨髓代谢可能高于纵隔和(或)肝血池,此时浸润部位的摄取值不超过周围正常组织时,可判定为完全缓解; ^b5PS 评分为 3 分时,在多数患者中通常预示标准治疗下预后良好,尤其是中期评效时,但在涉及 PET-CT 的降阶梯临床试验中,为避免治疗不足,3 分通常认为预后不佳; ^c可测量病灶的定义:(1)淋巴结:需按区域划分,最好纳入纵隔和腹膜后区域;(2)非淋巴结病灶:包括实体器官(如肝、脾、肾、肺等)、消化道、皮肤、可触诊的病灶

结跳跃性受侵。HL 可累及脾、肝、骨等,部分患者可伴有 B 症状、乏力、皮肤瘙痒等症状,血沉升高、贫血、白蛋白降低、血清 LDH 升高多见于肿瘤负荷较大、肿瘤生长速度较快的患者。

2. 病理诊断

HL 有独特的病理特征,在炎症细胞和反应性细胞所构成的微环境中散在分布少量 Reed-Sternberg (R-S) 细胞及变异型 R-S 细胞。典型 R-S 细胞为双

表 5 PET 5 分法 (Deauville 标准)

评分(分)	PET-CT 检查结果
1	无摄取
2	病灶或者其他正常组织的摄取值 ≤ 纵隔
3	病灶或者其他正常组织的摄取值 > 纵隔但 ≤ 肝
4	病灶或者其他正常组织的摄取程度较肝脏适度增加
5	病灶或者其他正常组织的摄取值明显高于肝脏和(或)新病灶
X	新的摄取区域不太可能与淋巴瘤有关

注: PET-CT: 正电子发射计算机断层扫描

表 6 世界卫生组织造血和淋巴组织肿瘤分类
淋巴瘤部分(2017 年修订版)

淋巴瘤类型	亚型
前驱淋巴性肿瘤	B 淋巴瘤母细胞白血病/淋巴瘤, 非特指型 B 淋巴瘤母细胞白血病/淋巴瘤伴染色体异常 B 淋巴瘤母细胞白血病/淋巴瘤伴 t(9;22) (q34.1;q11.2);BCR-ABL1 B 淋巴瘤母细胞白血病/淋巴瘤伴 t(v;11q23.3); KMT2A 重排 B 淋巴瘤母细胞白血病/淋巴瘤伴 t(12;21) (p13.2;q22.1);ETV6-RUNX1 B 淋巴瘤母细胞白血病/淋巴瘤伴超二倍体 B 淋巴瘤母细胞白血病/淋巴瘤伴低二倍体 B 淋巴瘤母细胞白血病/淋巴瘤伴 t(5;14) (q31.1;q32.3);IL3-IGH B 淋巴瘤母细胞白血病/淋巴瘤伴 t(1;19) (q23;p13.3);TCF3-PBX1 B 淋巴瘤母细胞白血病/淋巴瘤, BCR-ABL1 样 B 淋巴瘤母细胞白血病/淋巴瘤伴 iAMP21 T 淋巴瘤母细胞白血病/淋巴瘤 早期 T 前驱淋巴瘤母细胞白血病 NK 淋巴瘤母细胞白血病/淋巴瘤 ^a
成熟 B 细胞淋巴瘤	慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 单克隆 B 淋巴细胞增多 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 脾脏 B 细胞淋巴瘤/白血病, 未分类 ^a 脾弥漫性红髓小 B 细胞淋巴瘤 ^a 毛细胞性白血病-变异型 ^a 淋巴浆细胞性淋巴瘤 Waldenstrom 巨球蛋白血症 意义未明的单克隆丙种球蛋白病, IgM 型 μ 重链病 α 重链病 γ 重链病 浆细胞瘤 意义未明的单克隆丙种球蛋白病, 非 IgM 型 浆细胞骨髓瘤 骨的孤立性浆细胞瘤 骨外浆细胞瘤 单克隆免疫球蛋白沉积病 原发性淀粉样变性 轻链和重链沉积病

续表 6:

淋巴瘤类型	亚型
	黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤 淋巴结边缘区淋巴瘤 儿童结内边缘区淋巴瘤 ^a 滤泡性淋巴瘤 原位滤泡性肿瘤 十二指肠滤泡性淋巴瘤 睾丸滤泡性淋巴瘤 儿童型滤泡性淋巴瘤 伴 IRF4 重排的大 B 细胞淋巴瘤 ^a 原发皮肤的滤泡中心淋巴瘤 套细胞淋巴瘤 原位套细胞肿瘤 弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 非特指型 生发中心 B 细胞亚型 ^a 活化 B 细胞亚型 富于 T 细胞/组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤 原发中枢神经系统的弥漫大 B 细胞淋巴瘤 原发皮肤弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 腿型 EBV 阳性的弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 非特指型 EBV 阳性黏膜皮肤溃疡 慢性炎症相关性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 纤维蛋白相关弥漫大 B 细胞淋巴瘤 淋巴瘤样肉芽肿病, 1/2 级 淋巴瘤样肉芽肿病, 3 级 原发纵隔(胸腺)大 B 细胞淋巴瘤 血管内大 B 细胞淋巴瘤 ALK 阳性的大 B 细胞淋巴瘤 浆母细胞性淋巴瘤 原发性渗出性淋巴瘤 HHV8 相关淋巴增殖性疾病 多中心性 Castleman 病 HHV8 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 非特指型 HHV8 阳性亲生发中心淋巴增殖性疾病 伯基特淋巴瘤 伴有 11q 异常的伯基特淋巴瘤 ^a 高级别 B 细胞淋巴瘤 伴有 MYC 和 BCL2 和(或)BCL6 重排 高级别 B 细胞淋巴瘤, 非特指型 介于弥漫大 B 细胞淋巴瘤与典型霍奇金淋巴瘤间的不能分类 B 细胞淋巴瘤
成熟 T/NK 细胞淋巴瘤	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 细胞性淋巴增殖性疾病 ^a 侵袭性 NK 细胞白血病 ^a 儿童 EBV 阳性 T 细胞和 NK 细胞淋巴增殖性疾病 儿童系统性 EBV 阳性的 T 细胞淋巴瘤 T/NK 细胞型慢性活动性 EBV 感染, 系统型 种痘水疱病样淋巴组织增殖性疾病 重度蚊虫叮咬性过敏症 成人 T 细胞白血病/淋巴瘤 结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型 肠道 T 细胞淋巴瘤 肠病相关 T 细胞淋巴瘤 肠型性嗜上皮肠道 T 细胞淋巴瘤 肠道细胞淋巴瘤, 非特指型 肠病相关 T 细胞淋巴瘤



中华肿瘤杂志

CHINESE JOURNAL OF ONCOLOGY

续表 6:

淋巴瘤类型	亚型
霍奇金淋巴瘤	单型性嗜上皮肠道 T 细胞淋巴瘤
	胃肠道嗜性 T 细胞淋巴瘤组织增殖性疾病 ^a
	肝脾 T 细胞淋巴瘤
	皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤
	蕈样真菌病
	Sézary 综合征
	原发皮肤 CD30 阳性的 T 细胞淋巴瘤增殖性疾病
	淋巴瘤样丘疹病
	原发皮肤间变性大细胞淋巴瘤
	原发皮肤外周 T 细胞淋巴瘤, 罕见亚型
	原发于皮肤的 γ/δ T 细胞淋巴瘤
	原发皮肤 CD8 阳性的侵袭性亲表皮细胞
	毒性 T 细胞淋巴瘤 ^a
	原发皮肤肢端 CD8 阳性的 T 细胞淋巴瘤 ^a
	原发于皮肤 CD4 阳性小/中 T 细胞淋巴瘤增殖性疾病 ^a
	外周 T 细胞淋巴瘤, 非特指型
	血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤和其他 T 滤泡辅助细胞来源的淋巴结淋巴瘤
	血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤
	滤泡性 T 细胞淋巴瘤
	伴滤泡辅助 T 细胞表型淋巴结的外周 T 细胞淋巴瘤
	间变性大细胞淋巴瘤, ALK 阳性
	间变性大细胞淋巴瘤, ALK 阴性
	乳房植入物相关间变性大细胞淋巴瘤 ^a
	经典霍奇金淋巴瘤
	结节硬化型
	富于淋巴细胞型
	混合细胞型
淋巴细胞消退型	
结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤	

注: EBV: EB 病毒; ALK: 间变性淋巴瘤激酶; ^a 暂定名

核或多核巨细胞,核仁嗜酸性,大而明显,细胞质丰富;若细胞表现为对称的双核时则称为镜影细胞。NLPHL 中典型 R-S 细胞少见,肿瘤细胞因细胞核大、折叠,似爆米花样,故又称为爆米花细胞或淋巴细胞性和(或)组织细胞性 R-S 细胞变型细胞。诊断 HL 应常规检测的 IHC 标志物包括 CD45(LCA)、CD20、CD15、CD30、PAX5、CD3、MUM1、Ki-67 和 EBV-EBER。cHL 常表现为 CD30(+)、CD15(+/-)、PAX5(弱+)、MUM1(+)、CD45(-)、CD20(-/弱+)、CD3(-)、BOB1(-)、OCT2(-/+),部分患者 EBV-EBER(+). NLPHL 常表现为 CD20(+)、CD79 α (+), BCL6(+), CD45(+), CD3(-), CD15(-), CD30(-), BOB1(+), OCT2(+), EBV-EBER(-). 在进行鉴别诊断时需增加相应的标志物检查,以鉴别间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma,

ALCL)或弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)等。

3. 治疗

(1) 一线治疗

① NLPHL 的一线治疗

NLPHL I ~ II 期病变多见,大肿块、纵隔淋巴结受累及 B 症状少见。>90% 的 I ~ II 期 NLPHL 患者可长期生存。相较于 I ~ II 期 NLPHL, III ~ IV 期患者预后较差,在治疗前可考虑对适当部位进行活检,以排除是否有大细胞转化。III ~ IV 期 NLPHL 采用化疗 \pm 利妥昔单抗为主的综合治疗。

(a) 无大肿块的 I A 或 II A 期 NLPHL: 对于无大肿块的 I A 期、II A 期且受侵淋巴结区域位置接临的 NLPHL, 推荐受累部位放疗(involved site radiotherapy, ISRT); 对于孤立淋巴结病变经完整手术切除后的 I A 期患者, 可以选择观察; NLPHL 行单纯化疗的相关数据较少, 除了参加临床试验, 不推荐对此类 NLPHL 患者行单纯化疗; 使用利妥昔单抗单药治疗复发率高, 不推荐单独使用^[18-19]。

(b) I A 或 II A 期伴大肿块, I B 或 II B 期, 或病灶相距较远的 II A 期 NLPHL: 推荐短程化疗+利妥昔单抗+IRST, 化疗方案可参考 cHL 的治疗方案。

(c) III ~ IV 期 NLPHL: III ~ IV 期 NLPHL 可选择化疗+利妥昔单抗 \pm ISRT, 化疗方案参考 cHL 的治疗方案^[20-21], 也可选择利妥昔单抗单药治疗。对于有症状的局部病灶可选择姑息性放疗; 若患者无任何症状, 也可以选择观察。

② cHL 的一线治疗

国际权威研究机构对早期 cHL 的不良预后因素进行了整理(表 7)^[22-23], 不同研究机构对于早期和晚期 cHL 的定义有所不同(表 8)^[24-25]。对于早期 cHL, 推荐化疗综合治疗, 单纯化疗的局部复发率高, 但化放疗综合治疗与单纯化疗患者的总生存时间(overall survival, OS)相似。晚期 cHL 采用化疗为主的综合治疗。

(a) 早期 cHL: 在无 PET-CT 指导治疗的年代, 早期预后良好 cHL 的标准治疗为 2 个周期 ABVD 方案(多柔比星+博来霉素+长春花碱+达卡巴嗪)化疗+20 Gy 放疗, 早期预后不良型 cHL 推荐 4 个周期 ABVD 方案化疗+30 Gy 放疗^[26]。为降低长期生存患者的远期不良反应, 多项前瞻性临床研究评价了 2~3 个周期化疗后 PET-CT 阴性患者是否可以不行放疗, 即早期预后良好型患者仅接受 3~4 个周期 ABVD 方案化疗, 早期预后不良型患者仅接受 6 个

表 7 早期霍奇金淋巴瘤不良预后因素

研究机构	不良预后因素
美国国立综合癌症网络	红细胞沉降率>50 mm/h 或伴 B 症状;肿块最大径/胸腔最大径>0.33 或肿块直径>10 cm;受累淋巴结区>3 个
德国霍奇金淋巴瘤研究组	红细胞沉降率>50 mm/h 且无 B 症状;红细胞沉降率>30 mm/h 伴 B 症状;肿块最大径/胸腔最大径>0.33,受累淋巴结区>2 个;有结外病变
欧洲癌症研究与治疗组织	年龄≥50 岁;红细胞沉降率>50 mm/h 且无 B 症状;红细胞沉降率>30 mm/h 伴 B 症状;肿块最大径/胸腔 T5 或 T6 水平横径>0.35,受累淋巴结区>3 个
加拿大国家癌症研究所	年龄≥40 岁;混合细胞型或淋巴细胞消退型;红细胞沉降率>50 mm/h 或伴 B 症状;肿块最大径/胸腔最大径>0.33 或肿块直径>10 cm,受累淋巴结区>3 个

表 8 德国霍奇金淋巴瘤研究组和欧洲癌症研究与治疗组织定义的 cHL 预后分组

cHL 预后组别	德国霍奇金淋巴瘤研究组	欧洲癌症研究与治疗组织
早期预后良好型	I ~ II 期不伴有不良预后因素	I ~ II 不伴有不良预后因素
早期预后不良型	I ~ II A 期伴有任意 1 个不良预后因素 II B 期伴红细胞沉降率>50 mm/h 且无 B 症状或红细胞沉降率>30 mm/h 伴 B 症状	I ~ II 期伴有任意 1 个不良预后因素
晚期	II B 期伴肿块最大径/胸腔最大径>0.33,受累淋巴结区>2 个,有结外病变 III ~ IV 期	III ~ IV 期

注: cHL: 经典型霍奇金淋巴瘤

周期 ABVD 方案化疗,结果显示,未放疗患者的局部复发率升高,尤其是早期预后良好型患者,但单纯化疗组与化放疗联合治疗组的 OS 相似^[22,27-28]。H10 研究结果显示,早期 PET-CT 阳性的患者更换为高强度方案化疗后可改善不良预后^[22]。

(b)晚期 cHL:推荐 6~8 个周期 ABVD 方案化疗,对残留病变给予放疗。剂量增强的 BEACOPP 方案(博来霉素+依托泊苷+多柔比星+环磷酰胺+长春新碱+丙卡巴肼+泼尼松)可提高<60 岁患者的生存,但骨髓抑制、生殖不良反应和第二原发肿瘤累积发生率增加^[29]。接受 2 个周期 ABVD 方案化疗后 PET-CT 阴性的患者可继续接受 ABVD 方案或 AVD 方案(多柔比星+长春花碱+达卡巴嗪)化疗;PET-CT 阳性的患者后续需要选择高强度方案化疗^[30-34]。在中期 PET-CT 指导治疗的临床研究中,无论患者一线接受 ABVD 方案还是 BEACOPP 方案,约 80% 的患者 2 个周期化疗后可达 PET-CT 阴性,因此, PET-CT 指导下的晚期 cHL 的治疗策略可降低预后良好型患者的化疗强度,并且可以提早发现预后不佳的患者,通过更改治疗方案改善其不良预后。另外,基于 ECHELON-1 研究结果^[35],美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于 2018 年 3 月 21 日批准维布妥昔单抗+AVD 方案用于 CD30 阳性 IV 期 HL 成人患者的一线治疗。

(2) 复发或难治性患者的治疗

复发或难治性 HL 接受二线解救方案治疗,疗效达完全缓解(complete response, CR)或部分缓解(partial response, PR)的患者可行自体造血干细胞

移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT),对于初治时未曾放疗的部位,也可放疗。

对于复发或难治性 HL 患者,应根据复发肿瘤情况和患者身体状况以及一线治疗方案选择二线化疗方案。对于一线治疗时未曾接受过化疗者,一线化疗方案可取得满意的疗效。二线化疗及二线以后的化疗方案包括 DHAP 方案(地塞米松+顺铂+阿糖胞苷)、ESHAP 方案(依托泊苷+甲基强的松龙+高剂量阿糖胞苷+顺铂)、GDP 方案(吉西他滨+顺铂+地塞米松)、GVD 方案(吉西他滨+长春瑞滨+脂质体阿霉素)、ICE 方案(异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷)、IGEV 方案(异环磷酰胺+吉西他滨+依托泊苷+泼尼松)、BeGEV 方案(苯达莫司汀+吉西他滨+长春瑞滨)和 MINE 方案(依托泊苷+异环磷酰胺+美司钠+米托蒽醌)等^[36-37]。FDA 于 2011 年 8 月 17 日批准维布妥昔单抗用于治疗 ASCT 治疗失败的 HL 或至少应用 2 种以上化疗方案且不适合 ASCT 的 HL 患者。国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)于 2020 年 5 月 14 日批准维布妥昔单抗用于治疗复发或难治性 CD30 阳性的 HL 或 ALCL。基于 CheckMate-205 研究结果^[38], FDA 于 2016 年 5 月 17 日批准纳武利尤单抗用于治疗 ASCT 和维布妥昔单抗治疗后复发或难治性 cHL。基于 KEYNOTE-087 研究结果^[39], FDA 于 2017 年 3 月 14 日批准帕博利珠单抗用于复发或难治性 cHL 的治疗。基于 3 项关键性注册临床试验^[40-42], NMPA 分别于 2018 年 12 月 27 日、2019 年 5 月 29 日和 2019 年 12 月 27 日批准信迪利单抗、卡

瑞利珠单抗和替雷利珠单抗上市,用于治疗二线系统化疗后复发或难治性 cHL。

4. 预后因素和生存

(1) 早期 HL 的不良预后因素见表 7,不同研究机构定义的不良预后因素略有差别。

(2) 晚期 HL 最常用的预后评价系统为国际预后评分,包括 7 个不良因素,分别为:①白蛋白<40 g/L;②血红蛋白<105 g/L;③男性;④年龄≥45 岁;⑤IV 期病变;⑥白细胞增多,白细胞计数≥15×10⁹/L;⑦淋巴细胞减少,占白细胞比例<8%和(或)淋巴细胞计数<0.6×10⁹/L,每增加 1 个不良因素,复发风险增加 7%~8%^[43]。

(3) 中期 PET-CT 检查:2~3 个周期化疗后 PET-CT 检查为阴性的患者预后明显优于 PET-CT 阳性的患者。

(4) 中国早期 cHL 患者无失败生存率和 5 年生存率分别为 90.1% 和 96.7%,晚期 cHL 患者 5 年无失败生存率和 5 年生存率分别为 78.8% 和 86.0%^[44]。

(二) DLBCL

DLBCL 是所有 NHL 中最常见的类型,在西方国家约占成人 NHL 的 30%,在中国约占成人 NHL 的 40%,中位发病年龄为 50~70 岁,男性略高于女性^[45-47]。

1. 病理诊断及分类

诊断 DLBCL 常规 IHC 标志物包括 CD19、CD20、PAX5、CD3、CD5、CD79α、CyclinD1、Ki-67;通常表现为 CD19(+)、CD20(+)、PAX5(+)、CD3(-);对具体亚型的诊断应遵循 WHO 造血和淋巴瘤组织肿瘤分类淋巴瘤部分(2017 年修订版)^[15]。根据细胞起源的不同将 DLBCL 分为 3 类,即生发中心 B 细胞样(germinal center B-cell like, GCB)型、活化 B 细胞样型和第 3 型^[48]。临床上通常采用 Han's 分型进行分类^[49],分为 GCB 型及非生发中心 B 细胞样(non-germinal center B-cell like, non-GCB)型,其中 GCB 型的 IHC 表现为:(1)CD10(+),不论 BCL-6 和 MUM1 表达如何;(2)CD10(-)、BCL-6(+),MUM1(-)。其他情况均为 non-GCB 型。**明确诊断及分期后,应行 FISH 检测 BCL-2、BCL-6、MYC 基因重排,还应行 IHC 检测以明确 BCL-2、BCL-6、MYC 的表达情况,这将有助于判断患者预后并选择治疗方案。高级别 B 细胞淋巴瘤伴 MYC 和 BCL-2 和(或)BCL-6 基因易位,其遗传学特征为同时存在 MYC 和 BCL-2 或 BCL-6 基因重排(双打击),或同时存在 MYC、BCL-2 和 BCL-6 基因重排(三打击);双表达 DLBCL 指 MYC 和 BCL-2 的 IHC 表达阳性(MYC 蛋白表**

达>40%,BCL-2 蛋白表达>50%);两者均提示预后不良^[50]。

2. 预后指标

国际预后指数(international prognostic index, IPI)是 DLBCL 患者预后的经典评价系统,年龄调整的 IPI(age adjusted IPI, aaIPI)适合≤60 岁的患者^[51]。IPI 和 aaIPI 中的每个危险因素计为 1 分(表 9、10)。利妥昔单抗时代形成的修正的 IPI(revised international prognostic index, R-IPI)被认为能够更好地预测患者预后,其危险因素包括年龄>60 岁、晚期疾病(III~IV 期)、结外侵犯>1 个部位、LDH 水平>正常值和美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状态(performance status, PS)≥2 分,每个危险因素均为 1 分,R-IPI 0 分为预后非常好组;R-IPI 1~2 分为预后好组;R-IPI 3~5 分为预后差组^[52]。另外,在 IPI 基础上将年龄和 LDH 进一步分层形成的 NCCN-IPI,能更准确地预测患者预后[低危组(0~1 分),低中危组(2~3 分),中高危组(4~5 分),高危组(≥6 分)](表 11)^[53]。

表 9 IPI 和 aaIPI 模型的危险因素及分值

预后模型	危险因素	分值(分)
IPI	年龄>60 岁	1
	晚期疾病(III~IV 期)	1
	结外侵犯>1 个部位	1
	乳酸脱氢酶水平>正常值	1
	ECOG PS≥2 分	1
aa-IPI	晚期疾病(III~IV 期)	1
	乳酸脱氢酶水平>正常值	1
	ECOG PS≥2 分	1

注: IPI: 国际预后指数; aaIPI: 年龄调整的国际预后指数; ECOG: 美国东部肿瘤协作组; PS: 体能状态

表 10 基于 IPI 和 aaIPI 的危险程度分层

危险分层	IPI 评分(分) ^a	aaIPI 评分(分) ^b
低危组	0~1	0
低中危组	2	1
中高危组	3	2
高危组	4~5	3

注: IPI: 国际预后指数; aaIPI: 年龄调整的国际预后指数; ^a 适用于所有弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者; ^b 适用于≤60 岁弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者

3. 治疗

DLBCL 的治疗模式是以内科治疗为主的综合治疗。内科治疗包括化疗、靶向治疗和免疫治疗,应综合考虑患者年龄、临床分期、病理类型、分子遗传学特征和 IPI 评分来制定治疗方案。

表 11 NCCN-IPI 的危险因素和分值

危险因素	分值(分)
年龄	
>40 岁且 ≤60 岁	1
>60 岁且 ≤75 岁	2
>75 岁	3
乳酸脱氢酶水平	
>正常值 1 倍且 ≤正常值 3 倍	1
>正常值 3 倍	2
Ann Arbor 分期 III ~ IV 期	1
结外受累 ^a	1
ECOG PS ≥2 分	1

注: NCCN-IPI: 美国国立综合癌症网络国际预后指数; ^a 结外受累部位包括骨髓、中枢神经系统、肝脏、胃肠道或肺; ECOG: 美国东部肿瘤协作组; PS: 体能状态

(1) 一线治疗

DLBCL 的初始治疗应根据患者的年龄、身体状况、临床分期、病理类型、分子遗传学特征等采取个体化治疗策略。如果有合适的临床试验, 则建议患者参加。对于肿瘤负荷较高的患者, 建议采取预防措施, 如在正式治疗开始前给予泼尼松 ± 长春新碱作为前期治疗, 以避免发生肿瘤溶解综合征。此外, 应尽量避免由于骨髓抑制引起的治疗药物剂量减低。对于以治愈为目的或年龄 >60 岁的患者可以预防性应用重组人粒细胞集落刺激因子以尽可能避免发热性中性粒细胞减少症的发生。聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子每个化疗周期仅需应用 1 次就可以有效预防化疗导致的中性粒细胞减少症的发生^[54-56]。

① I ~ II 期 DLBCL 的一线治疗: 对于 I ~ II 期无大肿块(肿块最大径 <7.5 cm) 的 DLBCL 患者, 若 IPI 评分为 0 分, 可选择 4 个周期 R-CHOP 方案(利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)序贯 2 个周期利妥昔单抗治疗^[57], 或 4~6 个周期 R-CHOP-14 方案 ± ISRT^[58]; 对于 IPI 评分 ≥1 分的 DLBCL 患者, 可选择 3 个周期 R-CHOP 方案 + ISRT^[59], 或 6 个周期 R-CHOP 方案 ± ISRT^[60]。对于 I ~ II 期 DLBCL 伴有肿块(肿块最大径 ≥7.5 cm) 的 DLBCL 患者, 可选择 6 个周期 R-CHOP 方案 ± ISRT^[61-62]。

② III ~ IV 期 DLBCL 的一线治疗: 对于 III ~ IV 期 DLBCL 患者推荐 R-CHOP 方案治疗, 如有合适的临床试验, 建议患者参加。R-CHOP 方案治疗 2~4 个周期后全面复查以重新分期并确认疗效, 如果治疗无效, 建议再次活检, 并参考复发或难治性 DLBCL 的治疗方案; 如果治疗有效(疗效评价为 CR 或

PR), 则继续 R-CHOP 方案化疗至 6 个周期。

③特殊类型 DLBCL 的一线治疗: 对于体力状况较差或年龄 >80 岁的 I ~ II 期 DLBCL 患者, 可选择 R-mini-CHOP 方案[利妥昔单抗+减低剂量的 CHOP 方案(剂量减低为标准剂量的 1/2~1/3)]^[63] 或 R-CEPP 方案(利妥昔单抗+环磷酰胺+依托泊苷+强的松+丙卡巴嗪)、R-CDOP 方案(利妥昔单抗+环磷酰胺+脂质体阿霉素+长春新碱+强的松)或 R-GCVP 方案(利妥昔单抗+吉西他滨+环磷酰胺+长春新碱+泼尼松)等治疗。体力状态欠佳且肿瘤负荷高的 DLBCL 患者, 可以在化疗开始前给予低剂量的诱导治疗, 药物包括泼尼松 ± 长春新碱, 以预防肿瘤溶解综合征的发生。乙型肝炎病毒感染者应密切监测外周血乙型肝炎病毒 DNA 含量, 并给予抗乙型肝炎病毒治疗。左心室功能不全的患者初始治疗可选择 DA-EPOCH-R 方案(剂量调整的依托泊苷+强的松+长春新碱+环磷酰胺+表柔霉素)、R-CDOP 方案、R-CEPP 方案、R-CEOP 方案(利妥昔单抗+环磷酰胺+依托泊苷+长春新碱+强的松)或 R-GCVP 方案。对于伴有 CNS 受侵的 DLBCL 患者, 若为脑实质受侵, 需加用静脉高剂量甲氨蝶呤 (≥3 g/m², 静脉滴注); 若为脑膜受侵, 需鞘内注射甲氨蝶呤或阿糖胞苷; 也可在 R-CHOP 方案化疗的基础上加用 3~3.5 g/m² 的甲氨蝶呤(静脉滴注), 或在 R-CHOP+甲氨蝶呤或阿糖胞苷鞘内注射后采用静脉滴注甲氨蝶呤作为巩固治疗。对于 CNS 受侵风险高的 DLBCL 患者, 如 CNS-IPI 高危[伴有 4~6 个 CNS 受侵的危险因素: 年龄 >60 岁、LDH 升高、III ~ IV 期、ECOG PS >1 分、结外病变 >1 个、肾或肾上腺受累]^[64]、HIV 相关淋巴瘤、伴 MYC、BCL2 和(或) BCL6 重排的高级别 B 细胞淋巴瘤、原发睾丸 DLBCL、原发皮肤 DLBCL 腿型、I 期乳腺 DLBCL 等, 应进行 CNS 预防治疗。预防治疗的方法存在争议, 可在全身治疗中或治疗后采用鞘内注射 4~8 次甲氨蝶呤或阿糖胞苷, 或在全身治疗过程中或一线治疗结束后静脉滴注 3~3.5 g/m² 甲氨蝶呤 2~4 个周期进行预防性治疗。

原发睾丸 DLBCL 患者, 即使分期为 I 期, CNS 和对侧睾丸复发风险也同样较高, 因此, 对于原发睾丸 DLBCL 患者, 在完成一线治疗后, 推荐使用甲氨蝶呤以及对侧睾丸放疗(25~30 Gy) 分别预防 CNS 和对侧睾丸复发^[65]。原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤的最佳一线治疗尚存在争议, 可选择的治疗方案包括 DA-EPOCH-R 方案、R-CHOP 方案 ± ISRT 或 R-

CHOP 方案续贯 R-ICE 方案(利妥昔单抗+异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷)±ISRT 等。治疗后残余纵隔肿块常见,推荐化疗结束时采用 PET-CT 进行评估。伴 MYC、BCL2 和(或) BCL6 重排的高级别 B 细胞淋巴瘤常伴有不良预后指标,如 LDH 增高、骨髓受侵、CNS 受侵和高 IPI 评分等。高级别 B 细胞淋巴瘤无推荐的标准一线治疗方案,首选推荐参加合适的临床试验,也可采用强化治疗方案,如 DA-EPOCH-R 方案、R-HyperCVAD 方案(利妥昔单抗+环磷酰胺+长春新碱+阿霉素+地塞米松与利妥昔单抗+高剂量甲氨蝶呤+阿糖胞苷交替使用)和 R-CODOX-M/R-IVAC 方案(利妥昔单抗+环磷酰胺+长春新碱+多柔比星联合甲氨蝶呤与异环磷酰胺+依托泊苷+阿糖胞苷交替使用)方案,但是需要考虑药物不良反应,评估患者的体能评分和合并症^[66]。高级别 B 细胞淋巴瘤患者 CNS 复发和受侵风险较高,推荐进行 CNS 预防性治疗。原发 CNS 的 DLBCL 患者推荐利妥昔单抗+高剂量甲氨蝶呤($\geq 3.5 \text{ g/m}^2$)为基础的联合方案治疗,可以联合利妥昔单抗+高剂量阿糖胞苷+替莫唑胺等,不能耐受高剂量甲氨蝶呤的患者可选用其他方案化疗。对于化疗达 CR 的年轻患者,进行减量的全脑放疗^[67]或 ASCT,老年患者可不行全脑放疗^[68];未达 CR 的患者则行高剂量阿糖胞苷±依托泊苷、全脑放疗或最佳支持治疗。

(2) 复发或难治性患者的治疗

复发或难治性 DLBCL 根据是否符合移植条件进行分层治疗,可选择其他与 CHOP 无交叉耐药的药物或个体化治疗方案。如果患者具备移植条件且达到了 CR 或 PR,则行造血干细胞移植;如果患者不具备移植条件或治疗后仍为疾病稳定(stable disease, SD)或疾病进展(progressive disease, PD),则行最佳支持治疗。在任何情况下,如果条件允许,推荐进入临床试验。

①符合移植条件的 DLBCL 患者:如果患者符合移植条件,则先进行二线治疗,方案包括 DHAP±R(利妥昔单抗)方案、DHAX(地塞米松+阿糖胞苷+奥沙利铂)±R 方案、GDP±R 方案、ICE±R 方案、ESHAP±R 方案、GemOx(吉西他滨+奥沙利铂)±R 方案、MINE±R 方案等。若达 CR,可选择 ASCT±ISRT^[69]或参加合适的临床试验,如果患者有接受异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-SCT)的适应证,可行 allo-SCT。若为 PR,则可选择抗 CD-19 嵌合抗原受体 T

细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)治疗,或 ASCT±ISRT,或参加临床试验,如果患者有接受 allo-SCT 的适应证,可行 allo-SCT。若为 SD 或 PD,则可选择抗 CD-19 CAR-T 治疗,或参加合适的临床试验,或选择替代的其他治疗方案,或姑息性 ISRT,或最佳支持治疗。基于 ZUMA-1 研究^[70]和 JULIET 研究^[71],美国 FDA 分别于 2017 年 10 月 20 日和 2018 年 5 月 1 日批准了 Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta)和 Tisagenlecleucel(Kymriah)用于治疗至少接受过二线治疗的复发或难治性 DLBCL、转化型滤泡性淋巴瘤和高级别 B 细胞淋巴瘤。基于 TRANSCEND 研究^[72],FDA 于 2021 年 3 月 26 日批准了 Lisocabtagene Maraleucel (Juno Therapeutics)用于治疗至少接受过二线治疗的复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤(包括 DLBCL 和惰性淋巴瘤转化的 DLBCL)。NMPA 于 2021 年 6 月 22 日批准益基利仑赛注射液(又称阿基仑赛,代号:FKC876)上市,用于二线或以上系统治疗后复发或难治性 DLBCL 成人患者。

②不符合移植条件的 DLBCL 患者:若患者不符合移植条件,则可选择参加合适的临床试验,或二线治疗,或姑息性 ISRT,或最佳支持治疗。不符合移植条件的患者经过治疗后疗效评价如为 CR,进入临床随访期;如疗效为 PR、SD 或 PD,且既往未使用过 CD-19 CAR-T 治疗,可选择抗 CD-19 CAR-T 治疗,或参加临床试验,或选择替代的其他治疗方案,或姑息性 ISRT,或最佳支持治疗。二线治疗方案包括 GemOx±R 方案、CEPP±R 方案、CEOP(环磷酰胺+依托泊苷+长春新碱+强的松)±R 方案、DA-EPOCH±R 方案、GDP±R 方案、吉西他滨+长春瑞滨±R 方案、利妥昔单抗方案。特殊情况下可选择的治疗包括:维布妥昔单抗(适用于 CD30 阳性的 DLBCL)、苯达莫司汀±利妥昔单抗、伊布替尼(适用于 non-GCB 型 DLBCL)、来那度胺±利妥昔单抗(适用于 non-GCB 型 DLBCL)等。另外,基于 GO29365 研究^[73],Polatuzumab Vedotin 于 2019 年 6 月 10 日获 FDA 批准上市,适应证为与苯达莫司汀和利妥昔单抗联合治疗至少接受过 2 次治疗的复发性或难治性 DLBCL 成人患者。但 Polatuzumab Vedotin 目前尚未在中国上市。

4. DLBCL 患者的随访

若患者治疗结束后疗效评价为 CR,则进入随访阶段,此后 2 年内每 3 个月复查 1 次,第 3~5 年每 6 个月复查 1 次,5 年后每年复查 1 次,终身随访。

当临床出现可疑复发征象时应立即检查,对于新出现的病灶应尽量进行活检,明确病理诊断。

为了解决利妥昔单抗的可及性问题,近年来生物类似药的研发成为药物研发的一个热点。中国已经上市了 2 个利妥昔单抗(商品名:美罗华)的生物类似药,药物临床研究结果显示,在药代动力学、临床疗效、安全性和免疫原性等方面,生物类似药与原研药物高度相似^[74-75],临床上可替代使用。

(三)滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)

FL 是一类较为常见的惰性 NHL,在西方国家约占 NHL 的 22%^[45],在中国占 NHL 的 2.5%~6.6%^[76-77]。既往文献报道,中国 FL 患者中位发病年龄约为 49 岁^[78]。患者主要表现为多发淋巴结肿大,亦可累及骨髓、外周血、脾脏、韦氏环、胃肠道和软组织等,原发结外者少见。

1. 病理诊断

FL 来源于生发中心的 B 细胞,形态学上表现为肿瘤细胞部分保留了滤泡生长的模式,WHO 根据每个高倍镜视野内中心母细胞数量,将 FL 进一步分为 1~3 级。1 级 FL:每个高倍镜视野内中心母细胞数量为 0~5 个;2 级 FL:每个高倍镜视野内中心母细胞数量为 6~15 个;3 级 FL:每个高倍镜视野内中心母细胞数量>15 个。其中,仍保留少数中心细胞为 3a 级,中心母细胞呈片状分布、不见中心细胞者为 3b 级。1~2 级 FL 患者临床表现为惰性,3a 级 FL 和 3b 级 FL 患者的治疗原则按照 DLBCL 进行。任何分级的 FL 中出现 DLBCL 成分,应诊断为 DLBCL,并按照 DLBCL 进行治疗。

FL 典型的免疫表型为 CD20(+),CD23(+/-),CD10(+),CD43(-),BCL-2(+),BCL-6(+),CD5(-),CCND1(-),部分病例可以出现 BCL-2(-)或 CD10(-)。同时应该检测 Ki-67 指数,FISH 检测可以协助诊断。

2. 治疗

FL 按照分期进行分层治疗和管理,分期常采用 Ann Arbor 分期系统。

(1) 一线治疗

① I~II 期 FL:放疗是目前 I~II 期 FL 的标准治疗。放疗联合全身治疗(化疗、CD20 单抗单药治疗或者 CD20 单抗联合化疗)组患者的无失败生存期和无进展生存时间(progression-free survival, PFS)优于单纯放疗组,但 OS 无统计学差异^[79]。对于不伴有肿块(肿块长径<7 cm)的 I~II 期 FL 可采用局部放疗,对于伴有肿块(肿块长径≥

7 cm)的 I~II 期 FL 患者,可采用抗 CD20 单抗±化疗±放疗。

② III~IV 期 FL: III~IV 期 FL 患者治疗前需要评价是否具有治疗指征,治疗指征包括:出现肿瘤相关症状、器官功能障碍、肿瘤引起的全血细胞减少、大肿块(超过 3 个淋巴结区受累且每个淋巴结区至少存在 1 枚长径≥3 cm 的淋巴结,或任何 1 枚淋巴结或结外肿块长径≥7 cm)、疾病持续进展和参加合适的临床试验。观察等待是无治疗指征 III~IV 期 FL 的首选治疗策略,采取观察等待的患者应每 3~6 个月复查随访 1 次。有治疗指征的 III~IV 期 FL 患者可选择的治疗方案较多,如单纯化疗、CD20 单抗单药治疗或联合其他药物治疗、参加合适的临床试验或局部放疗。总的原则是根据患者年龄、PS、合并症和治疗目标,个体化选择治疗方案。对于老年患者、一般状况差且无法耐受较强化疗或预后较好的 FL 患者可选择单药治疗,主要包括烷化剂、嘌呤类似物、利妥昔单抗和放射免疫治疗药物等。基于 GALLIUM 研究^[80],FDA 于 2017 年 11 月 16 日批准奥妥珠单抗联合其他化疗药物治疗初治的成人 II 期伴大肿块、III~IV 期 FL。NMPA 于 2021 年 6 月 3 日批准奥妥珠单抗上市,与化疗联用,随后用奥妥珠单抗维持治疗,用于初治的 FL 患者;或与苯达莫司汀联用,随后用奥妥珠单抗维持治疗,用于利妥昔单抗或含利妥昔单抗方案治疗无缓解或治疗期间或治疗后疾病进展的 FL 患者。用于治疗 FL 的多药联合方案主要有利妥昔单抗或奥妥珠单抗(R/G)+苯达莫司汀、R/G-CHOP 方案、R/G-CVP 方案(环磷酰胺+长春新碱+泼尼松)、R² 方案(利妥昔单抗+来那度胺)^[81-82]等。

由于 FL 具有进展缓慢、反复复发的特点,诱导或解救治疗获得缓解后采用维持治疗可能会延长缓解时间、降低复发率。目前推荐用于维持治疗的药物为利妥昔单抗,EORTC 20981 研究结果显示,与观察组相比,利妥昔单抗维持治疗能延长复发难治性 FL 患者的 PFS^[83]。PRIMA 研究结果显示,对于一线免疫化疗后的 FL 患者,与观察组相比,利妥昔单抗维持治疗能够显著延长 PFS^[84]。

(2) 复发或难治性患者的治疗

对于复发或难治性 FL,应重新行病灶活检,明确是否存在组织学转化。对于病理确认为复发或难治性 FL,仍需要判断患者是否存在治疗指征,对于无治疗指征的患者,可观察等待;对于具有治疗指征的患者,选择二线治疗方案或者参加合适的临床试

验。二线及后线治疗方案需要根据既往治疗方案的疗效、缓解持续时间、患者年龄、PS 等情况进行综合考虑。可选择的二线及后线治疗方案包括苯达莫司汀单药、R/G+苯达莫司汀、R/G+CHOP 方案、R/G-CVP 方案、R² 方案、R/G 单药及来那度胺单药等^[85-88]。基于 C18083/3076 研究^[87], 2018 年 12 月 17 日 NMPA 批准苯达莫司汀上市, 适应证为利妥昔单抗或含利妥昔单抗方案治疗过程中或者治疗后病情进展的惰性 B 细胞 NHL。

一些新药在复发难治性 FL 中显示出了疗效, 包括 PI3K 抑制剂 Idelalisib、Copanlisib、Duvelisib^[89-92] 和 EZH2 抑制剂 Tazemetostat^[93] 等。对于二线及后线治疗获得缓解的患者, 利妥昔单抗维持治疗仍然能给患者带来生存获益^[83], 对于应用利妥昔单抗治疗后复发的患者, 后续巩固治疗可以选择奥妥珠单抗^[86]。对于二线及后线治疗取得缓解的患者, ASCT 也是后续治疗的选择之一。

3. 预后因素

FL 国际预后指数 (follicular lymphoma international prognostic index, FLIPI) 有助于评估患者预后和选择治疗方案^[94], FLIPI 包括: (1) 年龄 ≥ 60 岁; (2) Ann Arbor 分期 III ~ IV 期; (3) 血红蛋白 < 120 g/L; (4) 血清 LDH 高于正常; (5) 受侵淋巴结区 ≥ 5 个。每项为 1 分, 0~1 分为低危组, 2 分为中危组, ≥ 3 分为高危组。低危、中危和高危组患者的 10 年总生存率分别为 71%、51% 和 36%^[94]。FLIPI2 为利妥昔单抗时代 FL 的预后模型^[95], 包括: (1) 年龄 ≥ 60 岁; (2) 淋巴结长径 > 6 cm; (3) 骨髓侵犯; (4) $\beta 2$ 微球蛋白升高; (5) 血红蛋白 < 120 g/L。每项为 1 分, 0~1 分为低危组, 2 分为中危组, ≥ 3 分为高危组。低危、中危和高危患者的 5 年总生存率分别为 98%、88% 和 77%, 5 年无进展生存率分别为 79%、51% 和 20%^[95]。

(四) 边缘区淋巴瘤 (marginal zone lymphoma, MZL)

MZL 是一组异质性疾病, 包括黏膜相关淋巴组织 (mucosa-associated lymphoid tissues, MALT) 淋巴瘤、结内边缘区淋巴瘤及脾边缘区淋巴瘤 (splenic marginal zone lymphoma, SMZL) 3 种亚型, 三者形态学、免疫表型和基因表型方面相似, 但其临床表现各异。其中 MALT 淋巴瘤最常见。

1. 病因学及临床表现

(1) 病因学: MZL 的病因与慢性感染或炎症所致的持续免疫刺激有关, 胃 MALT 淋巴瘤与 Hp 的

慢性感染有关, 小肠 MALT 淋巴瘤与空肠弯曲菌感染有关, 甲状腺 MALT 淋巴瘤与桥本氏甲状腺炎有关, 腮腺 MALT 淋巴瘤与干燥综合征有关, 22% ~ 35% 的淋巴结 MZL、脾脏 MZL 和非胃 MALT 淋巴瘤中存在 HCV 感染^[96-97]。

(2) 临床表现: 胃肠道是结外 MALT 淋巴瘤最常见的原发部位, 约占所有 MALT 淋巴瘤的 50%。其他常见部位包括眼附属器、腮腺、肺部、甲状腺和皮肤等, 约 15% ~ 20% 的患者存在骨髓受侵。大部分 MALT 淋巴瘤为局限性疾病, 约有 1/3 的患者表现为播散性^[98]。

2. 病理诊断

MZL 的病理诊断更多的是一种排除法, 形态学特征包括淋巴结和脾脏的生发中心缩小、边缘区增宽。MZL 典型的免疫表型为 CD5(-)、CD10(-)、CD20(+)、CD23(-/+), CD43(-/+), CyclinD1(-) 以及 BCL2(-)。t(11;18)、t(1;14)、t(14;18) 和 t(3;14) 是 MALT 中比较常见的染色体改变。

3. 治疗

MZL 的治疗需要按原发部位分层治疗。

(1) MALT 淋巴瘤

① 原发胃 MALT 淋巴瘤

主要包括抗 Hp、手术、放疗以及化疗等综合治疗手段。

(a) I ~ II 期患者: 由于 Hp 在局限期胃 MALT 淋巴瘤的发生过程中起到了重要作用, 因此在治疗前必须进行 Hp 的相关检测, 判断感染情况, 决定是否需要进行抗 Hp 治疗。Hp 阳性的患者均应首先行抗 Hp 治疗。对于疗前 Hp 阳性、t(11;18) 阳性的患者, 推荐行抗 Hp 感染治疗+ISRT, 如 ISRT 有禁忌, 也可联合利妥昔单抗治疗。对于 Hp 阳性、t(11;18) 状态不明或阴性的患者, 推荐首先接受抗 Hp 治疗。对于疗前 Hp 阴性的患者, 首选 ISRT; 如存在 ISRT 禁忌证, 可选择利妥昔单抗治疗。初治患者在治疗 3 个月后需复查内镜和活检以评价疗效。如肿瘤无残存且 Hp 为阴性, 可定期复查; 如肿瘤残存而 Hp 阴性, 患者无症状可再观察 3 个月后复查或接受 ISRT, 有症状者应接受 ISRT; 对于肿瘤无残存而 Hp 阳性的患者, 应接受二线抗 Hp 治疗; 如肿瘤残存且 Hp 阳性, 疾病无进展可考虑二线抗 Hp 治疗, 疾病较疗前进展, 应考虑二线抗 Hp 治疗+ISRT。

对于抗 Hp 治疗后局部复发的患者, 推荐行 ISRT; 抗 Hp 治疗序贯 ISRT 后复发的患者, 需要评估是否具有治疗指征。无症状、无治疗指征的患者

可以观察,对于有治疗指征的患者可接受利妥昔单抗联合化疗。

(b) II E、II 2 和 IV 期患者:对于无治疗指征、无症状的 II E、II 2 和 IV 期患者可以观察等待。治疗指征包括影响器官功能、淋巴瘤相关症状(如胃肠道出血、腹胀等)、大肿块、疾病持续进展或患者有治疗意愿。患者可以接受利妥昔单抗联合化疗或 ISRT。针对特定情况,如危及生命的胃肠道出血,可以采取手术治疗。

②非胃原发 MALT 淋巴瘤

对于非胃 MALT 淋巴瘤,ISRT 具有良好疗效^[99-100];利妥昔单抗也可以作为治疗选择^[101];对于某些特定部位的结外 MALT 淋巴瘤(如肺、甲状腺、结肠、小肠、乳腺等),可选择手术切除,如切缘阳性,术后应接受局部区域 ISRT,切缘阴性可以选择观察等待。

(2) 淋巴结 MZL

① I ~ II 期患者:对于 I 期和局限 II 期患者,推荐 ISRT,也可考虑 ISRT+利妥昔单抗±化疗;对于广泛 II 期患者,推荐利妥昔单抗±化疗±ISRT,无症状者也可以按照 III ~ IV 期患者的治疗原则选择观察等待。

② III ~ IV 期患者:对于无治疗指征的 III ~ IV 期患者,推荐观察等待;对于具有治疗指征的患者,推荐利妥昔单抗联合化疗。治疗指征包括出现淋巴瘤相关症状、影响器官功能、继发于淋巴瘤的血细胞减少、大肿块、脾大、6 个月内疾病持续进展。

③ 一线治疗后的巩固治疗:对于一线治疗后达到 CR 或 PR 的患者,推荐观察等待;对于一线接受利妥昔单抗单药治疗的患者,推荐利妥昔单抗维持治疗。

④ 二线及二线以后的治疗:一线治疗后出现复发或进展的患者,如无治疗指征,常常能够再次从观察等待中获益。进展及复发难治性患者的治疗指征和一线治疗的指征类似。对于出现 LDH 升高、局部淋巴结持续增长、出现结外受累、出现新症状、进展及复发的患者,需要再次进行肿瘤组织活检,以明确是否出现病理类型转化。二线及二线以后的治疗推荐利妥昔单抗联合化疗。

(3) SMZL

① 无脾大者:对于无脾大、无症状或无进展性血细胞减少的 SMZL 患者,可采取观察等待的策略。

② 脾大伴 HCV 阳性者:HCV 阳性的患者应评估肝功能,如无禁忌证,应行抗 HCV 治疗。对于 HCV 阳性的 SMZL 患者,合适的抗 HCV 治疗显示出

良好疗效;对于抗病毒治疗无效或者有禁忌证的 HCV 阳性患者,应该按照 HCV 阴性患者的治疗原则进行治疗。

③ 脾大伴 HCV 阴性者:如患者无症状,可以采取观察等待策略。对于有症状的患者,可以采取利妥昔单抗单药治疗,后续可选择维持或不维持治疗。对于利妥昔单抗治疗无效的患者,可采取脾切除。

(五) CLL/小淋巴细胞淋巴瘤 (small lymphocytic lymphoma, SLL)

CLL/SLL 在欧美国家约占 NHL 的 7% ~ 10%, 是欧美国家最常见的白血病类型,在美国所有白血病患者中占 25% ~ 30%^[102]。中国 CLL/SLL 的发病率较低,约占 NHL 的 6% ~ 7%^[103]。CLL/SLL 中位发病年龄 65 岁,男女比例 1.5 ~ 2 : 1^[102]。

1. 诊断和分期

CLL/SLL 属于惰性 B 细胞淋巴瘤,CLL 和 SLL 是同一种疾病的不同表现,CLL 以骨髓和外周血受累为主要特征,SLL 通常以淋巴结病变为主。

(1) 诊断:CLL 的诊断标准主要包括:①外周血单克隆 B 淋巴细胞计数 $\geq 5 \times 10^9/L$;②外周血涂片形态学表现为小的、成熟的淋巴细胞显著增多;外周血淋巴细胞中不典型的淋巴细胞及幼稚淋巴细胞 $< 55\%$;③典型流式细胞免疫表型表现为 CD19(+)、CD5(+)、CD23(+)、CD200(+)、CD10(-)、FMC7(-)、CD43(+),sIg、CD20 及 CD79b 弱表达。SLL 的诊断标准主要包括:①淋巴结和(或)肝脾肿大;②无血细胞减少;③外周血单克隆 B 淋巴细胞计数 $< 5 \times 10^9/L$ 。

(2) 分期:由于 CLL 患者普遍存在骨髓和外周血受累,多采用 Binet 分期^[10]或 Rai 分期^[11](表 12),SLL 采取 Lugano 分期(表 2)^[8]。

2. 治疗

Rai 分期为 0 ~ II 期的低危和中危 CLL 患者,如无治疗指征可以观察等待;有治疗指征时按照 FISH 检测 del(17p)、TP53 基因突变、CpG 寡核苷酸刺激核型及免疫球蛋白重链可变区 (immunoglobulin heavy chain variable region, IGHV) 突变结果、患者一般状态和合并症情况,选择相应的治疗方案。III ~ IV 期患者如有进行性血细胞减少,按照 FISH 检测 del(17p)、TP53 基因突变、CpG 寡核苷酸刺激核型及 IGHV 突变结果、患者一般状态和合并症情况,选择相应的治疗方案。

(1) 治疗指征

有合适的临床试验;出现明显的疾病相关症状,

表 12 慢性淋巴细胞白血病的 Binet 分期和 Rai 分期

分期系统和分期	定义
Binet 分期	
A 期	单克隆 B 淋巴细胞计数 $\geq 5 \times 10^9/L$, Hb ≥ 100 g/L, PLT $\geq 100 \times 10^9/L$, <3 个淋巴区受累
B 期	单克隆 B 淋巴细胞计数 $\geq 5 \times 10^9/L$, Hb ≥ 100 g/L, PLT $\geq 100 \times 10^9/L$, ≥ 3 个淋巴区受累
C 期	单克隆 B 淋巴细胞计数 $\geq 5 \times 10^9/L$, Hb < 100 g/L 和(或) PLT $< 100 \times 10^9/L$
Rai 分期	
0 期	单克隆 B 淋巴细胞计数 $\geq 5 \times 10^9/L$
I 期	单克隆 B 淋巴细胞计数 $\geq 5 \times 10^9/L$, 淋巴肿大
II 期	单克隆 B 淋巴细胞计数 $\geq 5 \times 10^9/L$, 肝和(或)脾肿大、伴或不伴淋巴肿大
III 期	单克隆 B 淋巴细胞计数 $\geq 5 \times 10^9/L$, Hb < 110 g/L、伴或不伴肝、脾、淋巴肿大
IV 期	单克隆 B 淋巴细胞计数 $\geq 5 \times 10^9/L$, PLT $< 100 \times 10^9/L$ 、伴或不伴肝、脾、淋巴肿大

注: Hb: 血红蛋白; PLT: 血小板

如严重乏力、盗汗、体重下降和非感染性发热;威胁脏器功能;持续增大的大肿块,如脾大超过左肋缘下 6 cm,淋巴结长径 > 10 cm;淋巴细胞计数 $> (200 \sim 300) \times 10^9/L$;存在白细胞淤滞症状;进行性贫血或进行性血小板下降;类固醇难治的自身免疫性血细胞减少。

(2) 一线治疗

① 无 del(17p)/TP53 基因突变的 CLL/SLL 患者需根据患者年龄及体能情况采取分层治疗方案。

(a) 年龄 < 65 岁且无严重合并疾病的患者: 一线优先推荐伊布替尼单药治疗,也可选择苯达莫司汀+利妥昔单抗^[104]、FCR 方案(氟达拉滨+环磷酰胺+利妥昔单抗)^[105]、FR 方案(氟达拉滨+利妥昔单抗)、大剂量甲强龙+利妥昔单抗、伊布替尼+利妥昔单抗、维奈托克+奥妥珠单抗、阿卡替尼±奥妥珠单抗方案。

(b) 年龄 ≥ 65 岁或 < 65 岁有合并疾病(肌酐清除率 < 70 ml/min) 的 CLL/SLL 患者: 优先推荐伊布替尼单药治疗。其他可选择的方案包括苯达莫司汀+利妥昔单抗、苯丁酸氮芥+利妥昔单抗、大剂量甲强龙+利妥昔单抗、维奈托克+奥妥珠单抗、伊布替尼+奥妥珠单抗、苯丁酸氮芥单药、利妥昔单抗或奥妥珠单抗单药等。

(c) 体弱、伴严重合并疾病、不能耐受嘌呤类药物治疗的患者: 推荐伊布替尼、苯丁酸氮芥+利妥昔单抗,也可选择大剂量甲强龙+利妥昔单抗、利妥昔单抗单药和苯丁酸氮芥单药治疗。

② 有 del(17p)/TP53 基因突变或染色体复杂核型的 CLL/SLL 患者

有 del(17p)/TP53 基因突变或染色体复杂核型的 CLL/SLL 患者,对利妥昔单抗联合化疗方案疗效均欠佳,建议参加合适的临床试验或伊布替尼单药

治疗^[106]。其余可选择的方案包括大剂量甲强龙+利妥昔单抗、奥妥珠单抗、维奈托克+奥妥珠单抗等。

基于 RESONATE-2 研究^[106-107],伊布替尼于 2016 年 3 月 4 日获 FDA 批准用于 CLL 患者的一线治疗。基于 CLL14 研究^[108]和 ELEVATE-TN 研究^[109],FDA 分别于 2019 年 5 月 15 日和 2019 年 11 月 21 日批准维奈托克+奥妥珠单抗方案和阿卡替尼单药一线治疗 CLL/SLL 成人患者,但维奈托克和阿卡替尼目前尚未在中国上市。

(3) 一线治疗后的维持治疗

一线治疗后的高危患者[外周血中微小残留肿瘤(minimal residual disease, MRD) $\geq 10^{-2}$ 、 $10^{-4} \leq$ MRD $< 10^{-2}$ 伴 IGHV 基因无突变、伴 del(17p)/TP53 基因突变],可考虑来那度胺维持治疗^[110]。一线治疗使用伊布替尼治疗者,维持治疗可继续应用伊布替尼。

(4) 复发或难治性患者的治疗

考虑患者为复发或难治性 CLL/SLL 前,必须再次确认 CLL/SLL 的诊断。开始下一步治疗前,应再次行 FISH del(17p) 检测,并再次行 TP53 突变检测。

① 无 del(17p)/TP53 基因突变的患者

(a) 年龄 < 65 岁且无严重合并疾病的患者: 优先推荐应用伊布替尼^[111]、泽布替尼和奥布替尼,还可选择来那度胺±利妥昔单抗、BR 方案(苯达莫司汀+利妥昔单抗)、FCR 方案、大剂量甲强龙+利妥昔单抗、BR+伊布替尼、维奈托克+利妥昔单抗、维奈托克单药方案等。

(b) 年龄 ≥ 65 岁或 < 65 岁有合并疾病(肌酐清除率 < 70 ml/min) 的患者: 优先推荐伊布替尼、泽布替尼和奥布替尼,还可以应用苯丁酸氮芥+利妥昔单抗、来那度胺±利妥昔单抗、减低剂量的 FCR 方

案、大剂量甲强龙+利妥昔单抗、BR±伊布替尼、维奈托克+利妥昔单抗、维奈托克单药方案等。

②有 del(17p)/TP53 基因突变的患者

推荐伊布替尼、泽布替尼和奥布替尼,还可选择大剂量甲强龙+利妥昔单抗、来那度胺±利妥昔单抗、维奈托克+利妥昔单抗、维奈托克单药方案等。

伊布替尼于 2014 年 2 月被 FDA 批准用于治疗既往接受过至少一次治疗的 CLL 患者,于 2017 年 8 月 30 日经 NMPA 批准在中国上市,用于既往至少接受过一种治疗的 CLL/SLL 患者。基于一项 II 期临床研究结果^[112],2020 年 6 月 3 日,泽布替尼获 NMPA 批准上市,用于既往至少接受过 1 种方案治疗的 CLL/SLL 患者。奥布替尼于 2020 年 12 月 25 日获 NMPA 批准上市,用于既往至少接受过 1 种方案治疗的成人 CLL/SLL 患者^[113]。2018 年 6 月 8 日 FDA 批准维奈托克与利妥昔单抗联合用于既往至少接受过 1 种方案治疗、伴或不伴 del(17p)的 CLL/SLL 患者^[114]。另外, Idelalisib^[115]、Ofatumumab^[116] 和 Duvelisib^[90,117]分别于 2014 年 7 月 23 日、2017 年 6 月 23 日和 2018 年 9 月 24 日被 FDA 批准用于复发难治性 CLL/SLL 的治疗,但这 3 种药物目前均尚未在中国上市。

(5) 二线及二线治疗后的维持治疗

二线及二线治疗后可考虑来那度胺维持治疗,既往使用伊布替尼治疗者,维持治疗可继续应用伊布替尼。

3. 预后

CLL/SLL 患者中位生存时间约为 10 年,但患者预后具有异质性。临床、实验室指标以及分子生物学标志物可作为预后因素。目前常用慢性淋巴细胞白血病国际预后指数(chronic lymphocytic leukemia international prognostic index, CLL-IPI)评估预后(表 13),0~1 分为低危;2~3 分为中危;4~6 分为高危;7~10 分为极高危^[118]。CLL-IPI 低危、中危、高危、极高危者 5 年生存率分别为 93.2%、79.2%、63.6%和 23.2%^[118]。

表 13 慢性淋巴细胞白血病国际预后指数评分

预后因素	分值(分)
TP53 基因缺失或突变	4
IGHV 基因无突变	2
β2 微球蛋白>3.5 mg/L	2
Rai 分期为 I~IV 期或 Binet 分期为 B~C 期	1
年龄>65 岁	1

注: IGHV: 免疫球蛋白重链可变区

(六) MCL

MCL 在美国和欧洲约占成人 NHL 的 7%^[119-120],在中国约占所有 NHL 的 5%^[103],是一类兼具有惰性和侵袭性淋巴瘤特征的 NHL。男女比例为 2~3:1,诊断的中位年龄约 65 岁。

1. 病理特征

MCL 需要结合组织学形态和分子表型进行诊断,其典型的免疫表型为 CD5(+)、CD19(+)、CD20(+), CD23(-) 或弱(+), CD200(-/弱+), CD43(+), 强表达 sIgM 或 IgD, 但通常 CD10(-)、CD11c(-)、BCL-6(-)。病理特征为 t(11;14)(q13;q32) 和 Cyclin D1 过表达,分子遗传学改变包括 CCND1、SOX11 等基因突变。另外, Ki-67 指数作为预后的指标也应当纳入检测^[121]。在接受传统治疗的 MCL 患者中, TP53 突变与更差的预后有关,行 TP53 基因检测有助于判断患者预后^[122]。

2. 治疗

MCL 预后较差,目前尚无标准的治疗方案,许多化疗方案有较高的治疗有效率,但晚期患者通常仍不能治愈。

(1) 一线治疗

① I 期或不伴有肿块 II 期 MCL

推荐采用 ISRT,或利妥昔单抗联合化疗±ISRT。

② 伴有肿块 II 期或 III~IV 期患者

MCL 治疗原则是根据生物学特性制定的,IGHV 突变伴 SOX11 阴性的非淋巴结性白血病型 MCL 具有惰性病程的特点,如无症状并且无治疗指征,可选择观察和等待;如有症状,应评估临床转化的风险,如 TP53 基因突变阴性,按照侵袭性 MCL 治疗;如 TP53 基因突变阳性,目前尚无标准治疗,可采用侵袭性 MCL 的治疗方案,获得 CR 的患者后续可行 ASCT。

侵袭性 MCL 的治疗应该根据患者年龄、疾病分期、一般状态、是否可行 ASCT 选择合适的治疗手段。

(a) 年龄>65 岁和(或)一般状况较差、不适合 ASCT 的患者:推荐参加合适的临床试验,或采用常规剂量诱导治疗方案。常规剂量诱导治疗方案包括 BR 方案^[123-124]、VR-CAP 方案(硼替佐米+利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+泼尼松)^[125]、R-CHOP 方案、R² 方案^[126],其他方案还包括改良的 R-HyperCVAD 方案(适用于<65 岁患者)以及 RBAC500 方案(利妥昔单抗+苯达莫司汀+阿糖胞苷)等。诱导治疗达到 CR 的患者应采用利妥昔单抗维持治疗。

(b) 年龄 ≤ 65 岁且一般状况较好、适合 ASCT 的患者: 推荐参加合适的临床试验或采用高强度的诱导治疗方案。高强度的诱导治疗方案包括 R-DHA (利妥昔单抗+地塞米松+阿糖胞苷)+铂类 (卡铂或顺铂或奥沙利铂) 方案、R-CHOP 与 R-DHAP 交替方案、NORDIC 方案 (高剂量 R-CHOP 与利妥昔单抗+高剂量阿糖胞苷交替)、R-HyperCVAD 方案、利妥昔单抗+苯达莫司汀序贯利妥昔单抗+高剂量阿糖胞苷, 其他推荐的方案还包括苯达莫司汀+利妥昔单抗。诱导治疗达到 CR 后行 ASCT 巩固治疗, 之后应用利妥昔单抗维持治疗 3 年。

(2) 复发或难治性患者的治疗

复发或难治性 MCL 尚无标准治疗方案, 可以选择一线治疗时未使用的方案。目前二线及以上推荐的方案包括伊布替尼±利妥昔单抗^[127]、泽布替尼^[128-129]、奥布替尼^[130]、来那度胺+利妥昔单抗^[131]; 其他可选择的方案包括 BR 方案、RBAC500 方案、硼替佐米±利妥昔单抗^[132]、R-DHAP 方案、R-DHAX 方案、GemOx 方案、伊布替尼+来那度胺+利妥昔单抗、伊布替尼+维奈托克、维奈托克±利妥昔单抗等。基于一项 II 期临床研究结果^[127], FDA 于 2013 年 11 月 13 日批准伊布替尼用于一线治疗失败的 MCL 患者的治疗。2017 年 8 月 30 日, NMPA 批准伊布替尼在中国上市, 用于既往至少接受过 1 种方案治疗的 MCL 患者。FDA 和 NMPA 分别于 2019 年 11 月 15 日和 2020 年 6 月 3 日批准泽布替尼上市, 用于既往接受过至少 1 种方案治疗的成人 MCL 患者^[128-129]。2020 年 12 月 25 日, 奥布替尼被 NMPA 批准上市, 适应证为既往至少接受过 1 种方案治疗的 MCL 患者的治疗^[130]。二线治疗后获得 CR 的患者可采用 allo-SCT 巩固治疗。

3. 预后因素

相比 IPI, 简易套细胞淋巴瘤国际预后评分系统 (mantle cell lymphoma international prognostic index, MIPI) 对 MCL 的预后分层效果更好, 目前被广泛应用 (表 14), 0~3 分为低危组, 4~5 分为中危组, 6~11 分为高危组^[133-134]。Ki-67 是 MCL 中独立于 MIPI 的一个重要的预后指标, Ki-67 > 30% 与 MCL 的不良预后有关^[135]。其他不良预后因素还包括 TP53 突变和母细胞转化等。结合 Ki-67 和 MIPI 的联合评分系统被认为能够更好地预测 MCL 患者的预后 (表 15)^[135]。

(七) 伯基特淋巴瘤 (Burkitt lymphoma, BL)

BL 占所有 NHL 的 1%~3%, 占儿童 NHL 的 40%。

表 14 简易套细胞淋巴瘤国际预后评分系统

评分 (分)	年龄 (岁)	ECOG PS (分)	LDH 值/正常值	WBC ($\times 10^9/L$)
0	<50	0~1	<0.67	<6.700
1	50~59	-	0.67~0.99	6.700~9.999
2	60~69	2~4	1.00~1.49	10.000~14.999
3	≥70	-	≥1.50	≥15.000

注: ECOG: 美国东部肿瘤协作组; PS: 体能状态; LDH: 乳酸脱氢酶; WBC: 白细胞计数; -为无数据

表 15 MIPI 联合 Ki-67 评估套细胞淋巴瘤患者预后分组

MIPI-c 预后	MIPI 预后	Ki-67 指数
低危组	低危组	<30%
低中危组	低危组	≥30%
	中危组	<30%
高中危组	中危组	≥30%
	高危组	<30%
高危组	高危组	≥30%

MIPI: 套细胞淋巴瘤国际预后评分

BL 属于高度侵袭性 NHL, 可分为地方流行型、散发型和免疫缺陷相关型等 3 个变异型。散发型 BL 主要见于发达国家, 占成人 NHL 的 1%~5%, 占儿童淋巴瘤的 30%, 主要发生在儿童和青年中, 男女比例为 3:1~2:1, EBV 阳性率 < 30%; 地方流行型 BL 主要见于赤道附近的非洲国家, 约占该地区儿童淋巴瘤的 30%~50%, 与 EBV 及地方性疟疾感染高度相关, EBV 阳性率 > 95%; 免疫缺陷相关型 BL 主要见于 HIV 感染人群或器官移植的患者^[136]。

1. 临床特点

地方流行型 BL 最常出现下颌骨病灶, 可以累及远端回肠、肾、乳腺和长骨等结外组织和器官。散发型成人 BL 以腹腔大肿块, 特别是回盲部肿块为常见临床表现, 面部特别是下颌骨受累罕见。BL 是细胞倍增周期时间最短的肿瘤, 生长迅速。BL 结外受侵常见, 头颈、腹部、骨髓和中枢神经系统等是其常见的受累部位。

2. 病理诊断

经典型 BL 形态学表现为较均一的中等大小肿瘤性 B 细胞弥漫增生, 核分裂象及凋亡很明显, 常见星空现象。肿瘤细胞起源于生发中心, 免疫表型常表现为 sIgM (+)、单一轻链 (+)、CD19 (+)、CD20 (+)、CD22 (+)、c-Myc (+)、CD10 (+) 和 BCL-6 (+)、BCL-2 (-)、CD5 (-)、CD23 (-)、MUM-1 (-) 和 TdT (-)。BL 增殖指数非常高, Ki-67 阳性率近 100%。即使形态学、免疫表型都为典型的 BL, 也要用 FISH 进行 MYC 检测, 其中 t(8;14) 占约 80%, t(2;8) 和 t(8;22) 占 15%; 鉴别诊断包括伴 MYC、BCL-2 和

(或) BCL-6 重排的高级别 B 细胞淋巴瘤和 BL 伴 11q 异常。EBV-EBER 检测对 BL 是必须的, 约 100% 的地方流行型 BL、30% 的散发型 BL 及 40% 的免疫缺陷型 BL 存在 EBV 感染。

2016 年 WHO 造血与淋巴系统肿瘤分类新提出“伴 11q 异常 BL”, 其基因表达谱和临床特点与经典 BL 类似, 但无 MYC 基因异常, 而是具有 11q 染色体改变。当 BL 同时伴有 MYC、BCL-2 和 (或) BCL-6 重排时, 则从经典 BL 类型中独立出来, 归入伴有 MYC、BCL-2 和 (或) BCL-6 重排的高级别 B 细胞淋巴瘤^[137]。

3. 治疗

(1) 一线治疗: BL 患者的一线治疗以化疗为主, 一般不推荐放疗, 即便为局限性病变也应采取全身治疗的策略, 诊断后应尽早开始治疗, 采用短疗程高强度的多药联合方案化疗。联合利妥昔单抗可以改善患者长期生存, 特别是 >60 岁的患者获益更大。应进行 CNS 预防性治疗, 并充分预防肿瘤溶解综合征的发生。LDH 正常、I 期且腹腔肿块完全切除或单个腹腔外肿块直径 <10 cm 为低危患者, 此外均为高危患者。<60 岁的低危患者可选择的诱导治疗方案包括 CODOX-M-R 方案 (环磷酰胺+长春新碱+阿霉素+高剂量甲氨蝶呤+利妥昔单抗)^[136], 或 DA-EPOCH-R 方案^[138], 或 R-HyperCVAD 方案^[139]; <60 岁的高危患者可选择 CODOX-M-R 或 R-HyperCVAD 方案, 不能耐受强化疗方案的患者可选择 DA-EPOCH-R 方案, 治疗起始合并症状性 CNS 受累的患者治疗中应包含能透过血脑屏障的药物。对于 ≥60 岁的低危和高危患者, 治疗选择均为 DA-EPOCH-R 方案。若患者达到 CR, 则进行随访: 第 1 年每 2~3 个月随访 1 次, 第 2 年每 3 个月随访 1 次, 之后每 6 个月随访 1 次。若患者治疗后未达 CR, 则参加合适的临床试验或姑息性 ISRT。

(2) 复发或难治性患者的治疗: 若患者一线治疗后 >6~18 个月疾病复发, 则推荐参加合适的临床试验或接受二线方案治疗或进行最佳支持治疗。二线化疗可采用 R-ICE 方案、R-GDP 方案、R-IVAC 方案 (利妥昔单抗+依托泊苷+异环磷酰胺+阿糖胞苷)、高剂量阿糖胞苷+利妥昔单抗等方案。二线治疗后若患者达 CR, 可考虑 ASCT±ISRT, 或考虑 allo-SCT±ISRT; 若患者达 PR, 则继续进行二线方案治疗、ASCT±ISRT 或 allo-SCT±ISRT; 若患者达 SD 或 PD, 则推荐参加合适的临床试验或包括姑息性 ISRT 在内的最佳支持治疗。若患者一线治疗后 <6 个月复

发, 则考虑参加合适的临床试验或最佳支持治疗。

4. 预后因素

散发型、成人、晚期、LDH 升高、骨髓和 CNS 受侵和 HIV 阳性为 BL 不良预后因素。

(八) 淋巴母细胞淋巴瘤 (lymphoblastic lymphoma, LBL)

LBL 约占成人 NHL 的 2%~4%, 儿童或青少年更常见。男性多见, 男女之比超过 2.5:1^[140-142]。LBL 可以分为 T 细胞来源 (T-LBL) 和 B 细胞来源 (B-LBL), T-LBL 占 LBL 的 80% 以上, B-LBL 约占 LBL 的 10%~15%。LBL 与急性淋巴细胞白血病 (acute lymphocytic leukemia, ALL) 有相似的临床和实验室特征, 包括细胞形态学、免疫表型、基因型、细胞遗传学以及临床表现和预后, 因此, WHO 造血和淋巴组织肿瘤分类 (2016 年修订版) 将二者共同归于前体淋巴细胞肿瘤, 命名为前体 T/B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤 (T/B-ALL/LBL)^[137]。但 LBL 与 ALL 在临床特点上有所不同, 通常将以肿块性病变为主要表现的归为淋巴瘤, 而将以外周血和骨髓广泛受侵为主要表现的归为白血病。当临床以肿瘤性病灶起病而无骨髓及外周血受侵或骨髓中肿瘤性淋巴母细胞 <25% 时诊断为 LBL; 当有骨髓和外周血受侵, 骨髓中淋巴母细胞 ≥25% 时, 则诊断为 ALL。

1. 临床表现

T-LBL 的典型临床表现为颈部淋巴结肿大伴前纵隔巨大肿块所致的咳嗽、气短、上腔静脉阻塞, 可伴有胸腔积液、心包积液等。淋巴结病变以颈部、腋下和锁骨上淋巴结多见, 可伴有淋巴瘤的全身症状, 病变发展迅速, 多数患者就诊时处于 III~IV 期, 易于侵犯结外器官, 特别是骨髓和 CNS。B-LBL 往往表现为淋巴结肿大, 以皮肤、软组织、骨、骨髓和 CNS 受侵常见, 分期多为 III~IV 期, 常伴 B 症状、LDH 升高。

2. 病理诊断

在细胞形态上, T-ALL/LBL 的瘤细胞与 B-ALL/LBL 的瘤细胞无法区分, 肿瘤细胞体积中等大小, 胞质少, 核浆比高, 细胞核为圆形、椭圆形或不规则形, 核膜清楚而薄, 染色质细而分散, 核仁常不明显 (大的母细胞核仁相对明显), 核分裂象多见。淋巴结受累时, 淋巴结结构通常完全破坏, 伴有被膜累及, 可见到“星空”现象。有时纤维组织增生分隔成多结节状。软组织中浸润的细胞通常呈单行排列。LBL 免疫表型以 TdT 阳性为特点, 也可以增加 CD99、CD10 协助母细胞分化的判定。其中 B-LBL

的免疫表型为 sIg(-)、cIg(+)、CD10(+/-)、CD19(+)、CD20(-/+), TdT(+), PAX5(+); T-LBL 的免疫表型为 sIg(-)、CD10(-)、CD19(-)/CD20(-)、CD3ε(+/-)、CD2(+), CD4(+), CD8(+), CD1α(+/-)、CD7(+), TdT(+). CD7、CD43 不能单独作为 T 淋巴细胞的标志物。细胞幼稚时, 需要增加 CD34、CD117、MPO、Lys 等检测, 以鉴别急性髓细胞白血病。

3. 治疗

(1) 一线治疗: LBL 属于高度侵袭性淋巴瘤, 无论是 I 期还是 IV 期患者, 均应按全身性疾病治疗。CHOP 方案治疗效果差, 临床上 LBL 患者多按照 ALL 的治疗原则进行治疗, 儿童 ALL 治疗效果优于成人。治疗过程包括诱导治疗、巩固强化、维持治疗等阶段。诱导治疗推荐采用 Berlin-Farnkfurt-Münster 方案(环磷酰胺+长春新碱+柔红霉素+地塞米松+阿糖胞苷+甲氨蝶呤+培门冬酶和强的松), 也可以采用 HyperCVAD 方案^[143-144]。诱导治疗达到 CR 后应继续进行巩固强化治疗, 巩固强化治疗方案通常采用高剂量阿糖胞苷+高剂量甲氨蝶呤。对无骨髓受侵的患者, 可以考虑在巩固化疗后尽快行 ASCT。ASCT 后的患者应给予甲氨蝶呤+6-巯基嘌呤(6-MP)或 6-硫代鸟嘌呤(6-TG)维持治疗, 总的治疗周期至少 2 年。预防性鞘内注射有利于降低 CNS 复发风险, 应尽早开始腰椎穿刺、鞘内注射进行 CNS 预防治疗, 常用的鞘内注射药物有甲氨蝶呤、阿糖胞苷和皮质类固醇等^[145]。纵隔是 LBL 最主要的复发部位, 放疗可降低纵隔复发率。由于纵隔放疗的诸多不良反应, 不推荐用于儿童 LBL 的常规治疗, 可作为成人 LBL 的巩固治疗手段。

(2) 复发或难治性患者的治疗: 初治高危和复发或难治性的患者, 可以选择参加合适的临床试验等, 有条件的患者可考虑 allo-SCT。

4. 预后

成人 LBL 预后明显差于儿童, 不良预后因素包括 CNS 受累、诱导化疗结束后有残存病变等。

(九) 外周 T 细胞淋巴瘤, 非特指型(peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified, PTCL-NOS)

PTCL 是起源于胸腺后成熟 T 细胞和 NK 细胞的一组异质性肿瘤。按照 WHO 造血和淋巴组织肿瘤分类淋巴瘤部分(2017 年修订版), PTCL 包括白血病型/播散型、淋巴结型、结外型 and 皮肤型^[15]。在欧美国家, PTCL 占 NHL 的 10%~15%^[146], 我国为 21.4%^[103]。在欧美人群中, PTCL 亚型发病率由高

到低分别为 PTCL-NOS、血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤(angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL)、结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型(extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, ENKTL)、成人 T 细胞白血病/淋巴瘤、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)阳性和阴性 ALCL, 发病率分别为 25.9%、18.5%、10.4%、9.6%、6.6% 和 5.5%, 其他类型 PTCL 相对少见^[147]。在中国, 由于 EBV 感染, ENKTL 是最常见的 PTCL 亚型, 其次为 PTCL-NOS、AITL、ALK 阳性及阴性 ALCL, 发病率分别为 28.16%、19.88%、13.84%、7.34% 和 4.21%^[103]。

1. 临床表现

PTCL-NOS 常见于中老年患者, 中位发病年龄为 55 岁, 无明显性别差异。PTCL-NOS 多表现为浅表淋巴结肿大, 半数患者伴有 B 症状。结外常累及皮肤及皮下组织、肝脾、消化道、甲状腺和骨髓等。患者初诊时多为 III~IV 期。

2. 病理诊断

PTCL-NOS 由于其在形态学、免疫学、遗传学和临床表现上均无特异性, 所以只有在排除其他独立分型的 T 细胞淋巴瘤后, 方能做出 PTCL-NOS 的诊断。组织病理学表现为异型的淋巴细胞分布于副皮质区或弥漫分布。肿瘤细胞通常会丢失一种或多种成熟 T 细胞抗原(CD5 或 CD7), 表达 T 细胞受体(T-cell receptor, TCR), 多为 α 或 β 型, 一般不表达 B 细胞相关抗原。PTCL-NOS 的 TCR 基因常表现为克隆性重排。PTCL-NOS 包括 3 种亚型, 分别以 GATA3、TBX21 和细胞毒基因过表达为特征, GATA3 型预后差。需注意鉴别滤泡辅助 T 细胞来源的淋巴瘤。此外, 当 DLBCL 的细胞多形性明显时, 酷似 T 细胞特点, 也需要进行鉴别, 所以 B 细胞标志物(如 CD20 和 PAX5 等)的检查不可缺少。在伴有多量浆细胞增生时, 注意浆细胞的克隆性。

3. 治疗

PTCL-NOS 最佳治疗方案和治疗策略仍在探索中, 推荐首选合适的临床试验。若无合适的临床试验, 对 IPI 低危或低中危的 I~II 期患者给予 4~6 个周期化疗±局部放疗±ASCT。对于 IPI 高危或高中危的 I~IV 期患者, 给予 6~8 个周期化疗±局部放疗±ASCT。对于复发或难治性的 PTCL-NOS 患者, 则推荐参加合适的临床试验、应用二线方案治疗或姑息性放疗。

(1) 一线治疗: 一线治疗推荐方案包括 CHOEP 方案(环磷酰胺+长春新碱+多柔比星+依托泊苷+泼

尼松)、CHOP 方案、DA-EPOCH 方案、维布妥昔单抗+CHP 方案(环磷酰胺+多柔比星+泼尼松,适用于 CD30 阳性的患者);其他推荐方案还包括 CHOP 方案序贯 IVE 方案(异环磷酰胺+依托泊苷+表柔比星)。一线治疗达到 CR 的患者可随访观察或行 ASCT。造血干细胞移植能否改善患者生存尚缺乏前瞻性临床研究证实。但基于单臂的前瞻性或回顾性临床研究^[148-152]推荐患者行造血干细胞移植,尤其是 IPI 评分比较高的患者。对于局限期诱导化疗达 CR 的患者,也可考虑巩固放疗^[153]。一线化疗未达 CR 的患者,参照复发难治患者的治疗原则。

(2) 复发或难治性患者的治疗:复发或难治性 PTCL-NOS 患者优先推荐参加合适的临床试验,否则接受二线治疗(包括局部放疗)。二线治疗方案的选择要结合是否计划进行移植、患者的一般状况和药物不良反应等因素综合考虑。二线全身治疗后获得 CR 或 PR 的患者序贯 ASCT 或 allo-SCT。二线治疗的单药方案包括西达本胺^[154-155]、贝利司他^[156]、罗米地辛^[157-158]、普拉曲沙^[159]、维布妥昔单抗(针对 CD30+PTCL)^[160]、吉西他滨^[161]、苯达莫司汀^[162]、来那度胺^[163]、硼替佐米^[164]等;可供选择的联合化疗方案包括 DHAP 方案^[165]、ESHAP 方案^[166]、GDP 方案^[167-168]、GemOx 方案、GVD 方案^[169]、ICE 方案^[170]等。基于关键性注册 II 期临床试验(CHIPEL 研究)结果^[154],NMPA 于 2014 年 12 月 23 日批准西达本胺上市,用于既往至少接受过 1 次全身化疗的复发或难治性 PTCL 患者的治疗。基于一项 II 期研究^[171],2020 年 8 月 28 日,NMPA 批准普拉曲沙,用于治疗复发性或难治性 PTCL。

4. 预后

PTCL-NOS 总体预后差于侵袭性 B 细胞淋巴瘤,5 年生存率约为 30%^[147]。中国 PTCL 患者一线接受 CHOP、CHOPE 和 GDP 方案的中位 PFS 分别为 6.0、15.3 和 9.7 个月,1 年生存率分别为 65.0%、83.3% 和 100%^[172]。

PTCL-NOS 预后评分系统包括 IPI 和 PTCL-NOS 预后指数(prognostic index for PTCL-NOS, PIT),PIT 的危险因素包括年龄>60 岁、LDH 增高>正常值、ECOG PS 2~4 分和骨髓受侵,每个危险因素为 1 分,风险分组包括 1 组(0 分)、2 组(1 分)、3 组(2 分)和 4 组(3 分)^[173]。

(十) 蕈样霉菌病(mycosis fungoides, MF)和 Sézary 综合征(sézary syndrome, SS)

MF(又称蕈样肉芽肿)和 SS 是最常见的皮肤 T

细胞淋巴瘤(cutaneous T cell lymphoma, CTCL)。MF 占 CTCL 的 50%,而 SS 不太常见,仅占 CTCL 的 5%^[174]。

1. 临床表现

MF 临床表现为多发性皮肤红斑、斑块和瘤样结节,全身皮肤均可发生,常伴皮肤瘙痒。病程呈反复性进展,病变可局限于皮肤数月、数年、甚至数十年,在疾病晚期可发生淋巴结和内脏受侵。约 10% MF 患者的皮肤损害为广泛性红皮病。SS 为一种独特的红皮病型 CTCL,伴外周血受侵(循环中异常细胞占淋巴细胞比例>5%),在受侵的皮肤组织、淋巴结和外周血中可见到 Sézary 细胞。SS 可能由斑片或斑块或红皮病型 MF 进展而来,也可能表现为新发典型的皮肤、血液系统和淋巴结受侵。

2. 病理诊断

MF 的诊断比较困难,可能需要经过几年观察、多次活检才能确诊。小的、多形核淋巴细胞聚集在表皮或表皮真皮交界处,向表皮浸润,形成 Pautrier 微脓肿是其特点。MF 和 SS 典型的免疫表型为 CD2(+),CD3(+),CD5(+),CD4(+),CD8(-),CCR4(+),TCRβ(+)和 CD45RO(+),无 CD7 和 CD26 表达^[175]。有一些 MF 亚型为 CD8(+)或 CD4 和 CD8 双阴性。TCR 克隆性重排对 MF 和 SS 的诊断有重要意义,流式细胞术对分期和与其他累及皮肤淋巴瘤的鉴别诊断有重要价值。

3. 分期

MF 和 SS 的分期见 EORTC 的 TNMB 分期系统(表 16、17)^[12]。

4. 治疗

MF 和 SS 目前尚无根治性治疗方法,疾病分期是确定治疗方案的主要依据。早期病变(I A 期和 II A 期)采用皮肤定向疗法,当 I B 期和 II A 期斑块性病变的范围比较广泛或皮肤定向疗法疗效不佳时,可结合全身系统治疗。II B 期、III 期、IV 期和难治性病变采用以全身系统治疗为主的综合治疗或参加合适的临床试验。皮肤定向疗法包括局部应用皮质类固醇、局部化疗[氮芥(HN2)或卡莫司汀]、局部应用维 A 酸、局部应用咪喹莫特、局部应用贝沙罗汀、局部放疗(X 射线或电子束)、光照疗法(中波紫外线或补骨脂素联合长波紫外线);全身治疗方法包括全皮肤电子束治疗(total skin electron beam therapy, TSEBT)、全身性生物疗法(小剂量甲氨蝶呤、维 A 酸类药物、干扰素、组蛋白去乙酰基酶抑制剂、维布妥昔单抗)、吉西他滨、脂质体阿霉素、环磷

表 16 蕈样霉菌病和 Sézary 综合征 TNMB 分期系统定义

分期	定义
皮肤(T)	
T1 期	局限性斑片、丘疹和(或)斑块, <10% 体表面积
T2 期	斑片、丘疹和(或)斑块, ≥10% 体表面积
T3 期	1 个或多个肿块形成(直径 ≥1 cm)
T4 期	融合性红斑 ≥80% 体表面积
淋巴结(N)	
N0 期	无异常淋巴结;不需要活检
N1 期	异常淋巴结;组织病理为 Dutch 1 级或 NCI LN 0~2 级
N2 期	异常淋巴结;组织病理为 Dutch 2 级或 NCI LN 3 级
N3 期	异常淋巴结;组织病理为 Dutch 3~4 级或 NCI LN 4 级
Nx 期	异常淋巴结;无组织学确认
内脏(M)	
M0 期	无内脏器官受累
M1 期	内脏受累(需有病理学确诊和注明受累器官)
Mx 期	内脏不正常;无组织学确诊
血液(B)	
B0 期	无明显血液受累;异型细胞(Sézary 细胞)占外周血淋巴细胞比例 ≤5%
B1 期	低负荷血液受累;异型细胞(Sézary 细胞)占外周血淋巴细胞比例 >5%, 但未达到 B2 水平
B2 期	高负荷血液受累;异型细胞(Sézary 细胞) ≥1 000/ul 或 CD4(+)/CD7(-) 细胞比例 ≥40% 或 CD4(+)/CD26(-) 细胞比例 ≥30%

注: NCI LN: 美国国家癌症研究所淋巴结分类

表 17 蕈样霉菌病和 Sézary 综合征 TNMB 分期系统

分期	T 分期	N 分期	M 分期	B 分期
I A 期	T1	N0	M0	B0~1
II B 期	T2	N0	M0	B0~1
II A 期	T1~2	N1~2	M0	B0~1
II B 期	T3	N0~2	M0	B0~1
III A 期	T4	N0~2	M0	B0
III B 期	T4	N0~2	M0	B1
IV A1 期	T1~4	N0~2	M0	B2
IV A2 期	T1~4	N3	M0	B0~2
IV B 期	T1~4	N0~3	M1	B0~2

酰胺、硼替佐米、来那度胺、体外光分离置换疗法和造血干细胞移植等。

(1) 早期病变的治疗: I A 期 MF 患者, 可局部应用皮质类固醇治疗^[176]。对于斑块较薄且自然病程较为惰性的 I B 期或 II A 期患者, 可局部应用皮质类固醇^[176]、HN2^[177]、卡莫司汀^[178]或窄谱中波紫外线^[179]。局限的难治性病变可局部应用贝沙罗汀^[180]、咪喹莫特^[181-182]或局部放疗。对于症状非常明显的泛发性厚斑块并需要迅速获得缓解的患者, 建议采用 TSEBT 治疗^[183]或皮肤定向治疗联合全身性生物疗法。若皮肤定向治疗无效、皮肤病变广泛、症状严重或患者存在较差的预后特征, 则使用全身性生物疗法。

(2) 晚期或难治性患者的治疗: 晚期 MF 通常是一种呈复发病程的慢性或持续性疾病。治疗的主要

目标是尽可能长期控制疾病、迅速缓解症状以及管理危及生命的侵袭性疾病。长期控制疾病包括针对疾病类型和部位(如斑片或斑块、肿瘤、红皮病、皮肤外病变)的连续治疗, 全身性治疗优先选择对免疫功能影响小的药物(以下全身性治疗指该类药物)。皮肤肿瘤累及体表面积较小(<10% 体表面积)的患者, 建议采用针对肿瘤的局部放疗, 按需加用皮肤定向治疗。对于广泛性皮肤病变(>10% 体表面积)的患者, 可选择 TSEBT 或全身性治疗, TSEBT 后可进行其他皮肤定向治疗或全身性治疗, 以延长疗效持续时间。对于血液系统未受累的大多数泛发性红皮病患者(≥80% 体表面积), 可同时采用皮肤定向治疗(如外用类固醇)和全身性治疗。对于伴有血液系统受累的患者, 推荐使用全身性治疗。有临床侵袭性疾病的患者使用标准方案治疗获得长期疾病控制的可能性较小, 需要更积极的治疗。对于具有侵袭性临床特征的患者, 推荐使用起效较快且缓解率较高的药物, 治疗选择包括伏立诺他^[184]、罗米地辛^[185]、贝沙罗汀^[186]、维布妥昔单抗^[187]、Mogamulizumab (KW-0761)^[188]、单药化疗或联合化疗。对于病情难以控制的患者, 可考虑 allo-SCT。

5. 预后

MF 患者的预后较好, 5 年生存率约为 90%; SS 患者预后通常不佳, 中位生存时间约为 2~4 年。国际皮肤淋巴瘤联合会的回顾性研究结果显示, IV 期

病变、年龄>60 岁、LDH 升高和皮肤大细胞转化是患者生存较差的独立预后影响因素^[189]。

(十一) ENKTL

ENKTL 是 EBV 相关淋巴瘤,90% 以上患者 EBV 呈阳性。ENKTL 在亚洲和南美洲较常见,欧美极少见,绝大部分原发于结外。

1. 临床表现

ENKTL 多见于男性,发病年龄较轻,B 症状常见。肿瘤常局限于鼻腔或直接侵犯邻近结构或组织,邻近器官或结构受侵以同侧上颌窦和筛窦最常见,其他依次为鼻咽、局部皮肤、硬腭、软腭、眼球和口咽等,较少有远处淋巴结受侵或结外器官受侵。I~II 期患者占 70%~90%,III~IV 期患者占 10%~30%,III~IV 期患者常出现肝脾肿大、皮肤、胃肠道、睾丸受侵^[190]。

2. 病理诊断

ENKTL 病理学特征为弥漫性淋巴瘤细胞浸润,呈血管中心性、血管破坏性生长,导致组织缺血坏死以及黏膜溃疡。组织坏死很常见,是导致 ENKTL 漏诊的主要原因。ENKTL 诊断所需 IHC 标志物包括 CD3、CD56、CD2、CD4、CD5、CD7、CD8、CD45RO、CD20、PAX5、TIA-1、granzyme B、Ki-67 及 EBV-EBER 等。ENKTL 的典型免疫表型为 CD2(+)、CD3(+)、CD56(+)、TIA-1(+)、granzyme B(+) 和 EBV-EBER(+). EBV-EBER 阴性时诊断要谨慎,如果 CD56(+),CD3(+),细胞毒标志物均表达可以诊断为 ENKTL,如果 CD3(-)、CD56(-),则诊断 PTCL-NOS。60%~90% 的 ENKTL 无 TCR 基因重排。ENKTL 还需注意与未分化癌相鉴别,应增加 CK、EMA 等上皮标志物检测。

3. 治疗

(1) 一线治疗:任何期别的 ENKTL 患者参加合适的临床试验都是最佳选择。无危险因素 I 期 ENKTL 患者(年龄<60 岁、ECOG PS 0~1 分、LDH 正常、无原发肿瘤局部广泛侵犯)可接受单纯放疗^[191]。有危险因素 I 期或 II 期患者,可采用序贯化放疗、同步化放疗或夹心化放疗^[192-195]。由于 ENKTL 对含蒽环类药物的方案疗效不佳,推荐含左旋门冬酰胺酶或培门冬酶为基础的化疗方案,包括 P-GemOx 方案(吉西他滨+培门冬酶+奥沙利铂)、DDGP 方案(顺铂+地塞米松+吉西他滨+培门冬酶)、剂量调整的 SMILE 方案(甲氨蝶呤+亚叶酸钙+异环磷酰胺+美司钠+地塞米松+依托泊苷+左旋门冬酰胺酶)和 AspaMetDex 方案(培门冬酶+高剂量

甲氨蝶呤+地塞米松)等。

III 期或 IV 期 ENKTL 和任何期别的鼻外型病变患者可以采用左旋门冬酰胺酶或培门冬酶为基础的联合化疗方案±放疗^[196-198],诱导化疗后获得 CR 或 PR 的患者,可行 ASCT。

(2) 复发或难治性患者的治疗:复发或难治性 ENKTL 患者首先推荐合适的临床试验。其他推荐方案包括单药或多药联合方案治疗,单药包括西达本胺、维布妥昔单抗(用于 CD30 阳性的患者)、普拉曲沙,多药联合方案包括一线治疗中未曾使用过含门冬酰胺酶的联合化疗方案、DHAP 方案、ESHAP 方案、GDP 方案、GemOx 方案和 ICE 方案。对于敏感复发的患者,若身体状况允许,在上述治疗获得缓解后可行 ASCT,有合适供者的患者可考虑 allo-SCT。对于化疗后局部进展或复发的患者可以考虑放疗。

4. 预后因素

目前 ENKTL 的预后模型包括 PINK 和 PINK-E 模型,PINK 模型包括年龄>60 岁、远处淋巴结侵犯、III~IV 期、鼻外原发;在 PINK 模型的基础上增加外周血 EBV-DNA 水平,形成了 PINK-E 模型^[199]。

淋巴瘤是一类异质性很强的恶性肿瘤,在诊疗过程中需要多学科协作,结合每位患者的特征制定个体化的治疗方案,从而提高诊断和治疗水平,改善患者预后^[200]。

由于临床实践中患者的具体情况存在较大的个体差异以及我们的水平有限,本指南仅供参考。

专家组顾问 孙燕(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)

专家组组长 石远凯(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)

专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排序) 白鸥(吉林大学第一医院血液科)、鲍慧铮(吉林省肿瘤医院肿瘤内科)、蔡清清(中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科)、蔡真(浙江大学医学院附属第一医院血液科骨髓移植中心)、曹军宁(复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、岑洪(广西医科大学第一附属医院肿瘤内科)、崔杰(甘肃省肿瘤医院肿瘤内科)、丁凯阳(安徽省肿瘤医院血液科)、杜欣(广东省人民医院血液科)、冯继锋(江苏省肿瘤医院肿瘤内科)、冯晓莉(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院病理科)、高玉环(河北医科大学第四医院血液科)、顾康生(安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科)、韩晓红(疑难重症及罕见病国家重点实验室 中国医学科学院北京协和医学院临床药理研究中心)、何娟(中国医科大学附属第一医院血液内科)、何小慧(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验

室)、胡建达(福建医科大学附属协和医院血液科)、洪小南(复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、黄慧强(中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科)、黄韵红(贵州省肿瘤医院淋巴瘤科)、姜文奇(中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科)、金川(广州医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、金洁(浙江大学医学院附属第一医院血液科)、金正明(苏州市第一人民医院血液内科)、景红梅(北京大学第三医院血液内科)、克晓燕(北京大学第三医院血液科)、廖爱军(中国医科大学附属盛京医院血液内科)、刘代红(解放军总医院血液病医学部)、刘辉(北京医院血液内科)、李建勇(江苏省人民医院血液科)、李文瑜(广东省人民医院淋巴瘤科)、李小秋(复旦大学附属肿瘤医院病理科)、李晓玲(辽宁省肿瘤医院肿瘤内科)、李艳(中国医科大学附属第一医院血液科)、李玉富(河南省肿瘤医院血液科)、李增军(山东省肿瘤医院淋巴瘤血液科)、李志铭(中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科)、刘鹏(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、刘澎(复旦大学附属中山医院血液科)、刘瑛(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 PET-CT 中心)、彭志刚(广西医科大学第一附属医院血液内科)、钱文斌(浙江大学医学院附属第二医院血液科)、秦燕(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、沈丽达(云南省肿瘤医院肿瘤内科)、苏航(解放军总医院第五医学中心肿瘤科)、孙秀华(大连医科大学附属第二医院肿瘤内科)、石远凯(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、双跃荣(江西省肿瘤医院肿瘤内科)、宋永平(河南省肿瘤医院血液科)、苏丽萍(山西省肿瘤医院血液科)、王华庆(南开大学天津市人民医院肿瘤内科)、王景文(首都医科大学附属北京同仁医院血液内科)、王树叶(哈尔滨医科大学附属第一医院血液科)、王欣(山东省立医院血液科)、王昭(首都医科大学附属北京友谊医院血液科)、王珍(临沂市肿瘤医院肿瘤内科)、吴辉菁(湖北省肿瘤医院淋巴瘤科)、吴剑秋(江苏省肿瘤医院肿瘤内科)、吴密璐(青海大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、吴晓雄(解放军总医院第四医学中心血液科)、项颖(重庆市肿瘤医院肿瘤内科)、邢晓静(辽宁省肿瘤医院肿瘤内科)、徐兵(厦门大学附属第一医院血液内科)、颜晓菁(中国医科大学附属第一医院血液科)、杨海燕(浙江省肿瘤医院肿瘤内科)、杨顺娥(新疆维吾尔自治区肿瘤医院肿瘤内科)、杨瑜(福建省肿瘤医院淋巴瘤内科及头颈肿瘤内科)、薛宏伟(青岛大学附属医院淋巴瘤科)、臧爱民(河北大学附属医院肿瘤内科)、赵君慧(青海大学附属医院肿瘤内科)、张会来(天津医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、张瑾(浙江大学医学院附属邵逸夫医院血液内科)、张利玲(华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心)、张清媛(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、张明智(郑州大学第一附属医院肿瘤内科)、张伟华(山西医科大学第一医院血液科)、张薇(中国医学科学院北京协和医院血液科)、张伟京(首都医科大学附属北京世纪坛医院肿瘤内科)、张雯杰(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 PET-CT 中心)、赵征(陕西省肿瘤医院肿瘤内科)、周道斌(中国医学科学院北京协和医学院血液内科)、周辉(湖南省肿瘤医院淋巴瘤血液内科)、周生余(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、朱宏丽(解放军总医院第一医学中心血液科)、邹立

群(四川大学华西医院血液科)、周泽平(昆明医科大学第二附属医院血液科)

学术秘书(按姓氏汉语拼音字母排序) 陈海珠、冯宇、黄莉玲、陶云霞、钟巧凤、周钰(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7):783-791. DOI:10.1097/CM9.0000000000001474.
- [3] 石远凯, 孙燕, 刘彤华. 中国恶性淋巴瘤诊疗规范(2015年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(2):148-158. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.02.014. Shi YK, Sun Y, Liu TH. Guidelines for diagnosis and treatment of malignant lymphoma in China (Version 2015) [J]. Chin J Oncol, 2015, 37(2):148-158. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.02.014.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 淋巴瘤诊疗规范(2018年版)[EB/OL]. [2021-2-26]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=b21802b199814ab7b1219b87de0cae51>. National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for diagnosis and treatment of lymphoma (2018 Version) [EB/OL]. [2021-2-26]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=b21802b199814ab7b1219b87de0cae51>.
- [5] Shi Y. Current status and progress of lymphoma management in China[J]. Int J Hematol, 2018, 107(4):405-412. DOI:10.1007/s12185-018-2404-8.
- [6] Chen H, Zhou Y, Han X, et al. The changing landscape of anti-lymphoma drug clinical trials in mainland China in the past 15 years (2005-2020): a systematic review[J]. The Lancet Regional Health-Western Pacific, 2021, 8:1-9. DOI:10.1016/j.lanwpc.2021.100097.
- [7] Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting[J]. J Clin Oncol, 1989, 7(11):1630-1636. DOI:10.1200/JCO.1989.7.11.1630.
- [8] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(27):3059-3068. DOI:10.1200/JCO.2013.54.8800.
- [9] 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[J]. Ann Oncol, 1994, 5(5):397-400. DOI:10.1093/oxfordjournals.annonc.a058869.
- [10] Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis[J]. Cancer, 1981, 48(1):198-206. DOI: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cncr2820480131>3.0.co;2-v.
- [11] Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia[J]. Blood, 1975, 46(2):219-234.
- [12] 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) [J]. *Blood*, 2007, 110(6):1713-1722. DOI:10.1182/blood-2007-03-055749.
- [13] Kim YH, 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) [J]. *Blood*, 2007, 110(2):479-484. DOI:10.1182/blood-2006-10-054601.
- [14] Younes A, Hilden P, Coiffier B, et al. International working group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017) [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(7):1436-1447. DOI:10.1093/annonc/mdx097.
- [15] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. 4th ed. Lyon: LARC Press, 2017.
- [16] Brice P, de Kerviler E, Friedberg JW. Classical Hodgkin lymphoma [J]. *Lancet*, 2021, 22:S0140-6736(20)32207-8. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32207-8.
- [17] 陶云霞, 康榛意, 周立强, 等. 415 例霍奇金淋巴瘤患者的疗效和预后因素分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, (6):466-471. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.06.015.
- Tao YX, Kang SY, Zhou LQ, et al. Clinical efficacy and prognostic factors in 415 patients with Hodgkin lymphoma [J]. *Chin J Oncol*, 2015, (6):466-471. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.06.015.
- [18] Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(9):912-918. DOI:10.1200/JCO.2013.53.2069.
- [19] Eichenauer DA, Fuchs M, Plutschow A, et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage I A nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin study group [J]. *Blood*, 2011, 118(16):4363-4365. DOI:10.1182/blood-2011-06-361055.
- [20] Cencini E, Fabbri A, Bocchia M. Rituximab plus ABVD in newly diagnosed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2017, 176(5):831-833. DOI:10.1111/bjh.14001.
- [21] Fanale MA, Cheah CY, Rich A, et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2017, 130(4):472-477. DOI:10.1182/blood-2017-02-766121.
- [22] Andre MPE, 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]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(16):1786-1794. DOI:10.1200/JCO.2016.68.6394.
- [23] Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(7):640-652. DOI:10.1056/NEJMoa1000067.
- [24] Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. Hodgkin lymphoma [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2011, 9(9):1020-1058. DOI:10.6004/jccn.2011.0086.
- [25] Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(21):4634-4642. DOI:10.1200/JCO.2005.09.085.
- [26] Sasse S, Brockelmann PJ, Goergen H, et al. Long-term follow-up of contemporary treatment in early-stage Hodgkin lymphoma: updated analyses of the German Hodgkin study group HD7, HD8, HD10, and HD11 trials [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(18):1999-2007. DOI:10.1200/JCO.2016.70.9410.
- [27] Barrington SF, Phillips EH, Counsell N, et al. Positron emission tomography score has greater prognostic significance than pretreatment risk stratification in early-stage Hodgkin lymphoma in the UK RAPID study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(20):1732-1741. DOI:10.1200/JCO.18.01799.
- [28] Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin study group [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(31):2835-2845. DOI:10.1200/jco.19.00964.
- [29] von Tresckow B, Kreissl S, Goergen H, et al. Intensive treatment strategies in advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD9 and HD12): analysis of long-term survival in two randomised trials [J]. *Lancet Haematol*, 2018, 5(10):e462-e473. DOI:10.1016/S2352-3026(18)30140-6.
- [30] Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2):202-215. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30784-8.
- [31] Gallamini A, Tarella C, Viviani S, et al. Early chemotherapy intensification with escalated BEACOPP in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma with a positive interim positron emission tomography/computed tomography scan after two ABVD cycles: long-term results of the GITIL/FIL HD 0607 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(5):454-462. DOI:10.1200/JCO.2017.75.2543.
- [32] Zinzani PL, Broccoli A, Gioia DM, 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]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(12):1376-1385. DOI:10.1200/JCO.2015.63.0699.
- [33] 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 [J]. *Lancet*, 2017, 390(10114):2790-2802. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32134-7.
- [34] Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(25):2419-2429. DOI:10.1056/NEJMoa1510093.
- [35] Straus DJ, Dlugosz-Danecka M, Alekseev S, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study [J]. *Blood*, 2020, 135(10):735-742. DOI:10.1182/blood.2019003127.
- [36] Voorhees TJ, Beaven AW. Therapeutic updates for relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(10):2887. DOI:10.3390/cancers12102887.
- [37] Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(5):704-715. DOI:10.1002/ajh.25071.
- [38] 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(9):1283-1294. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30167-X.
- [39] Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(19):

- 2125-2132. DOI:10.1200/JCO.2016.72.1316.
- [40] 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[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(1):e12-e19. DOI:10.1016/S2352-3026(18)30192-3.
- [41] 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 [J]. *Leukemia*, 2020, 34(2):533-542. DOI:10.1038/s41375-019-0545-2.
- [42] Song Y, Wu J, Chen X, et al. A single-arm, multicenter, phase II study of camrelizumab in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(24):7363-7369. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-1680.
- [43] Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International prognostic factors project on advanced Hodgkin's disease[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(21):1506-1514. DOI:10.1056/NEJM199811193392104.
- [44] 王琴. 中国霍奇金淋巴瘤患者预后因素的探索[D]. 北京:北京协和医学院(清华大学医学部),中国医学科学院, 2017. DOI:10.7666/d.Y3277653.
- Wang Q. Prognostic factors of Hodgkin lymphoma in China[D]. Beijing:Peking Union Medical College (Department of medicine, Tsinghua University) & Chinese Academy of Medical Sciences, 2017. DOI:10.7666/d.y3277653.
- [45] Al-Hamadani M, Habermann TM, Cerhan JR, et al. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: a longitudinal analysis of the national cancer data base from 1998 to 2011[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(9):790-795. DOI:10.1002/ajh.24086.
- [46] Sun J, Yang Q, Lu Z, et al. Distribution of lymphoid neoplasms in China: analysis of 4,638 cases according to the World Health Organization classification[J]. *Am J Clin Pathol*, 2012, 138(3):429-434. DOI:10.1309/AJCP7YLTQPUSDQ5C.
- [47] Shi Y, Han Y, Yang J, et al. Clinical features and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma based on nodal or extranodal primary sites of origin: analysis of 1,085 WHO classified cases in a single institution in China[J]. *Chin J Cancer Res*, 2019, 31(1):152-161. DOI:10.21147/j.issn.1000-9604.2019.01.10.
- [48] Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(25):1937-1947. DOI:10.1056/NEJMoa012914.
- [49] Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray[J]. *Blood*, 2004, 103(1):275-282. DOI:10.1182/blood-2003-05-1545.
- [50] Green TM, Young KH, 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]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(28):3460-3467. DOI:10.1200/JCO.2011.41.4342.
- [51] International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(14):987-994. DOI:10.1056/NEJM199309303291402.
- [52] Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP[J]. *Blood*, 2007, 109(5):1857-1861. DOI:10.1182/blood-2006-08-038257.
- [53] Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era[J]. *Blood*, 2014, 123(6):837-842. DOI:10.1182/blood-2013-09-524108.
- [54] 石远凯, 刘鹏, 杨晟, 等. 注射用聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子 I 期临床耐受性试验[J]. *癌症*, 2006, 25(4):495-500. DOI:10.3969/j.issn.1000-467X.2006.04.022.
- Shi YK, Liu P, Yang S, et al. Phase I clinical trial of intravenous pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor[J]. *Chin J Cancer*, 2006, 25(4):495-500. DOI:10.3969/j.issn.1000-467X.2006.04.022.
- [55] 石远凯, 何小慧, 杨晟, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子预防化疗后中性粒细胞减少症的多中心随机对照 II 期临床研究[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(48):3414-3419. DOI:10.3760/j.issn:0376-2491.2006.48.008.
- Shi YK, He XH, Yang S, et al. Treatment of chemotherapy-induced neutropenia with pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: a multi-center randomized controlled phase II clinical study[J]. *Natl Med J Chin*, 2006, 86(48):3414-3419. DOI:10.3760/j.issn:0376-2491.2006.48.008.
- [56] Shi YK, Chen Q, Zhu YZ, et al. Pegylated filgrastim is comparable with filgrastim as support for commonly used chemotherapy regimens: a multicenter, randomized, crossover phase 3 study[J]. *Anticancer Drugs*, 2013, 24(6):641-647. DOI:10.1097/CAD.0b013e3283610b5d.
- [57] 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 randomised, phase 3, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10216):2271-2281. DOI:10.1016/S0140-6736(19)33008-9.
- [58] Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, et al. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2018, 131(2):174-181. DOI:10.1182/blood-2017-07-793984.
- [59] Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: southwest oncology group study 0014 [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(14):2258-2263. DOI:10.1200/JCO.2007.13.6929.
- [60] Wasterlid T, Biccler JL, Brown PN, 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[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(8):1882-1883. DOI:10.1093/annonc/mdy184.
- [61] Held G, Murawski N, Ziepert M, et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(11):1112-1118. DOI:10.1200/JCO.2013.51.4505.
- [62] Pfreundschuh M, Kuhnt 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[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(11):1013-1022. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70235-2.
- [63] Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(5):460-468. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70069-9.
- [64] 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]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(26):3150-3156. DOI:10.1200/JCO.2015.65.

- 6520.
- [65] Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(20):2766-2772. DOI:10.1200/JCO.2010.31.4187.
- [66] Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, 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[J]. *Br J Haematol*, 2015, 170(4):504-514. DOI:10.1111/bjh.13463.
- [67] Morris PG, Correa DD, 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]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(31):3971-3979. DOI:10.1200/JCO.2013.50.4910.
- [68] 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[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(11):1036-1047. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70229-1.
- [69] Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(23):1540-1545. DOI:10.1056/NEJM199512073332305.
- [70] Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1):31-42. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
- [71] Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1):45-56. DOI:10.1056/NEJMoa1804980.
- [72] Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study[J]. *Lancet*, 2020, 396(10254):839-852. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31366-0.
- [73] Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(2):155-165. DOI:10.1200/JCO.19.00172.
- [74] Shi Y, Zhang QY, Han XH, et al. Phase I study comparing the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics similarity of HLX01 to reference rituximab in Chinese patients with CD20-positive B-cell lymphoma[J]. *Chin J Cancer Res*, 2020. DOI:10.21147/j.issn.1000-9604.2021.03.11.
- [75] Shi Y, Song Y, Qin Y, et al. A phase 3 study of rituximab biosimilar HLX01 in patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):38. DOI:10.1186/s13045-020-00871-9.
- [76] Wang XM, Bassig BA, Wen JJ, et al. Clinical analysis of 1 629 newly diagnosed malignant lymphomas in current residents of Sichuan province, China[J]. *Hematol Oncol*, 2016, 34(4):193-199. DOI:10.1002/hon.2202.
- [77] Yang QP, Zhang WY, Yu JB, et al. Subtype distribution of lymphomas in southwest China: analysis of 6,382 cases using WHO classification in a single institution[J]. *Diagn Pathol*, 2011, 6:77. DOI:10.1186/1746-1596-6-77.
- [78] Zhou Y, Qin Y, He X, et al. Long-term survival and prognostic analysis of advanced stage follicular lymphoma in the rituximab era: a China single-center retrospective study[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2020:1-11. DOI:10.1111/ajco.13463.
- [79] Wilder RB, Jones D, Tucker SL, et al. Long-term results with radiotherapy for stage I-II follicular lymphomas[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(5):1219-1227. DOI:10.1016/S0360-3016(01)01747-3.
- [80] Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(14):1331-1344. DOI:10.1056/NEJMoa1614598.
- [81] Martin P, Jung SH, Pitcher B, et al. A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): CALGB 50803 (Alliance)[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(11):2806-2812. DOI:10.1093/annonc/mdx496.
- [82] Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, et al. Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(10):934-947. DOI:10.1056/NEJMoa1805104.
- [83] 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]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(17):2853-2858. DOI:10.1200/JCO.2009.26.5827.
- [84] Bachy E, Seymour JF, Feugier P, et al. Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: long-term results of the PRIMA study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(31):2815-2824. DOI:10.1200/JCO.19.01073.
- [85] Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: a phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(14):1188-1199. DOI:10.1200/JCO.19.00010.
- [86] Sehn LH, 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[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(8):1081-1093. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30097-3.
- [87] Shi YK, Hong XN, Yang JL, et al. Bendamustine treatment of Chinese patients with relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma: a multicenter, open-label, single-arm, phase 3 study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(11):1299-1309. DOI:10.1097/CM9.0000000000001463.
- [88] Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(32):5404-5409. DOI:10.1200/JCO.2008.21.1169.
- [89] Salles G, Schuster SJ, de Vos S, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study[J]. *Haematologica*, 2017, 102(4):e156-e159. DOI:10.3324/haematol.2016.151738.
- [90] Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition by copanlisib in relapsed or refractory indolent lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(35):3898-3905. DOI:10.1200/JCO.2017.75.4648.
- [91] Matasar MJ, Capra M, Ozcan M, et al. Copanlisib plus rituximab versus placebo plus rituximab in patients with relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma (CHRONOS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5):678-689. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00145-5.
- [92] Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM, et al. DYNAMO: a phase II Study of duvelisib (IPI-145) in patients with refractory indolent non-Hodgkin lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(11):912-922. DOI:10.1200/JCO.18.00915.
- [93] Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*,

- 2020, 21 (11): 1433-1442. DOI: 10.1016/S1470-2045 (20) 30441-1.
- [94] Montoto S, Lopez-Guillermo A, Altes A, et al. Predictive value of follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in patients with follicular lymphoma at first progression [J]. *Ann Oncol*, 2004, 15 (10): 1484-1489. DOI: 10.1093/annonc/mdh406.
- [95] Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (27): 4555-4562. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.3991.
- [96] Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, et al. Prevalence of HCV infection in nongastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18 (2): 346-350. DOI: 10.1093/annonc/mdl388.
- [97] Arcaini L, Paulli M, Boveri E, et al. Splenic and nodal marginal zone lymphomas are indolent disorders at high hepatitis C virus seroprevalence with distinct presenting features but similar morphologic and phenotypic profiles [J]. *Cancer*, 2004, 100 (1): 107-115. DOI: 10.1002/cncr.11893.
- [98] Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed [J]. *Blood*, 2000, 95 (3): 802-806. DOI: 10.1007/s002770050019.
- [99] Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, et al. Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy [J]. *Cancer*, 2010, 116 (16): 3815-3824. DOI: 10.1002/cncr.25226.
- [100] Teckie S, Qi S, Chelius M, et al. Long-term outcome of 487 patients with early-stage extra-nodal marginal zone lymphoma [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 (5): 1064-1069. DOI: 10.1093/annonc/mdx025.
- [101] Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-Helicobacter pylori therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (9): 1979-1983. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.128.
- [102] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68 (1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21442.
- [103] 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 10002 例分析 [J]. *诊断学理论与实践*, 2012, 11 (2): 111-115. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2870.2012.02.006.
- Li XQ, Li GD, Gao ZF, et al. Distribution pattern of lymphoma subtypes in China; a nationwide multicenter study of 10002 cases [J]. *J Diagn Concepts Pract*, 2012, 11 (2): 111-115. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2870.2012.02.006.
- [104] Eichhorst B, Fink AM, 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (7): 928-942. DOI: 10.1016/S1470-2045 (16) 30051-1.
- [105] Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2010, 376 (9747): 1164-1174. DOI: 10.1016/S0140-6736 (10) 61381-5.
- [106] Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (25): 2425-2437. DOI: 10.1056/NEJMoa1509388.
- [107] Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study [J]. *Leukemia*, 2020, 34 (3): 787-798. DOI: 10.1038/s41375-019-0602-x.
- [108] Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (23): 2225-2236. DOI: 10.1056/NEJMoa1815281.
- [109] Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10232): 1278-1291. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 30262-2.
- [110] Chang JE, Havighurst T, Kim K, et al. Bendamustine + rituximab chemoimmunotherapy and maintenance lenalidomide in relapsed, refractory chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: A Wisconsin Oncology Network Study [J]. *Br J Haematol*, 2016, 173 (2): 283-291. DOI: 10.1111/bjh.13957.
- [111] Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (1): 32-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1215637.
- [112] Xu W, Yang S, Zhou K, et al. Treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with the BTK inhibitor zanubrutinib: phase 2, single-arm, multicenter study [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13 (1): 48. DOI: 10.1186/s13045-020-00884-4.
- [113] Xu W, Song Y, Li Z, et al. Safety, tolerability and efficacy of orelabrutinib, once a day, to treat Chinese patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia/small cell leukemia [J]. *Blood*, 2019, 134 (S1): 4319. DOI: 10.1182/blood-2019-123331.
- [114] Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (12): 1107-1120. DOI: 10.1056/NEJMoa1713976.
- [115] Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (11): 997-1007. DOI: 10.1056/NEJMoa1315226.
- [116] Osterborg A, Jewell RC, Padmanabhan-Iyer S, et al. Ofatumumab monotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: final results from a pivotal study [J]. *Haematologica*, 2015, 100 (8): e311-e314. DOI: 10.3324/haematol.2014.121459.
- [117] Flinn IW, Hillmen P, Montillo M, et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL [J]. *Blood*, 2018, 132 (23): 2446-2455. DOI: 10.1182/blood-2018-05-850461.
- [118] International CLLIPI Working Group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (6): 779-790. DOI: 10.1016/S1470-2045 (16) 30029-8.
- [119] A clinical evaluation of the international lymphoma study group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The non-Hodgkin's lymphoma classification project [J]. *Blood*, 1997, 89 (11): 3909-3918.
- [120] Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project [J]. *Blood*, 2010, 116 (19): 3724-3734. DOI: 10.1182/blood-2010-05-282632.
- [121] Determann O, Hoster E, Ott G, et al. Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results from randomized trials of the European MCL network and the German low grade lymphoma study group [J]. *Blood*, 2008, 111 (4): 2385-2387. DOI: 10.1182/blood-2007-10-117010.
- [122] Eskeland CW, Dahl C, Hansen JW, et al. TP53 mutations

- identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy[J]. *Blood*, 2017, 130(17):1903-1910. DOI:10.1182/blood-2017-04-779736.
- [123] Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, et al. First-line treatment of patients with indolent non-Hodgkin lymphoma or mantle-cell lymphoma with bendamustine plus rituximab versus R-CHOP or R-CVP: results of the BRIGHT 5-year follow-up study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(12):984-991. DOI:10.1200/JCO.18.00605.
- [124] Rummel MJ, 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[J]. *Lancet*, 2013, 381(9873):1203-1210. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61763-2.
- [125] Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(10):944-953. DOI:10.1056/NEJMoa1412096.
- [126] Ruan J, Martin P, Shah B, et al. Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle-Cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19):1835-1844. DOI:10.1056/NEJMoa1505237.
- [127] Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(6):507-516. DOI:10.1056/NEJMoa1306220.
- [128] Li G, Liu X, Chen X. Simultaneous development of zanubrutinib in the USA and China[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(10):589-590. DOI:10.1038/s41571-020-0414-y.
- [129] Song Y, Zhou K, Zou D, et al. Treatment of patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma with zanubrutinib, a selective inhibitor of bruton's tyrosine kinase[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(16):4216-4224. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-3703.
- [130] Song Y, Song Y, Liu L, et al. Safety and efficacy of orelabrutinib monotherapy in Chinese patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a multicenter, open-label, phase II study[J]. *Blood*, 2019, 134(S1):755. DOI:10.1182/blood-2019-126305.
- [131] Goy A, Sinha R, Williams ME, et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(29):3688-3695. DOI:10.1200/JCO.2013.49.2835.
- [132] Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(30):4867-4874. DOI:10.1200/JCO.2006.07.9665.
- [133] Geisler CH, 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)[J]. *Blood*, 2010, 115(8):1530-1533. DOI:10.1182/blood-2009-08-236570.
- [134] Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma[J]. *Blood*, 2008, 111(2):558-565. DOI:10.1182/blood-2007-06-095331.
- [135] 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]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(12):1386-1394. DOI:10.1200/JCO.2015.63.8387.
- [136] Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma[J]. *Blood*, 2004, 104(10):3009-3020. DOI:10.1182/blood-2004-02-0405.
- [137] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. *Blood*, 2016, 127(20):2375-2390. DOI:10.1182/blood-2016-01-643569.
- [138] Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(20):1915-1925. DOI:10.1056/NEJMoa1308392.
- [139] Thomas DA, 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[J]. *Cancer*, 2006, 106(7):1569-1580. DOI:10.1002/cncr.21776.
- [140] Burkhardt B, Hermiston ML. Lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: review of current challenges and future opportunities[J]. *Br J Haematol*, 2019, 185(6):1158-1170. DOI:10.1111/bjh.15793.
- [141] Chen H, Qin Y, Yang J, et al. Event-free survival at 24 months is a robust surrogate endpoint for long-term survival in pediatric, adolescent, and adult T cell lymphoblastic lymphoma[J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(12):2847-2857. DOI:10.1007/s00277-020-04195-z.
- [142] Cortelazzo S, Ferreri A, Hoelzer D, et al. Lymphoblastic lymphoma[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 113:304-317. DOI:10.1016/j.critrevonc.2017.03.020.
- [143] Jain P, Kantarjian H, Jain N, et al. Clinical characteristics and outcomes of previously untreated patients with adult onset T-acute lymphoblastic leukemia and T-lymphoblastic lymphoma with hyper-CVAD based regimens[J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(10):E595-E597. DOI:10.1002/ajh.24833.
- [144] Abaza Y, M Kantarjian H, Faderl S, et al. Hyper-CVAD plus nelarabine in newly diagnosed adult T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-lymphoblastic lymphoma[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(1):91-99. DOI:10.1002/ajh.24947.
- [145] Pui CH. Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukemia: prophylaxis and treatment[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2006; 142-146. DOI:10.1182/asheducation-2006.1.142.
- [146] Armitage JO. The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2017[J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(7):706-715. DOI:10.1002/ajh.24791.
- [147] Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(25):4124-4130. DOI:10.1200/JCO.2008.16.4558.
- [148] Corradini P, Vitolo U, Rambaldi A, et al. Intensified chemoimmunotherapy with or without stem cell transplantation in newly diagnosed patients with peripheral T-cell lymphoma[J]. *Leukemia*, 2014, 28(9):1885-1891. DOI:10.1038/leu.2014.79.
- [149] d'Amore F, Relander T, Lauritzen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(25):3093-3099. DOI:10.1200/JCO.2011.40.2719.
- [150] Fossard G, Brunschwig F, Coelho I, et al. Role of up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma for patients in response after induction: an analysis of patients from LYSA centers[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(3):715-723. DOI:10.1093/annonc/mdx787.
- [151] Reimer P, Rudiger T, Geissinger E, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(1):106-113. DOI:10.1200/JCO.2008.17.4870.
- [152] Gui L, Shi YK, He XH, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: treatment outcome and prognostic factor analysis[J]. *Int J Hematol*, 2014, 99(1):69-78. DOI:10.1007/s12185-013-1465-y.
- [153] Zhang XM, Li YX, Wang WH, et al. Survival advantage with the

- addition of radiation therapy to chemotherapy in early stage peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85 (4): 1051-1056. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.08.015.
- [154] 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 [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26 (8): 1766-1771. DOI: 10.1093/annonc/mdv237.
- [155] 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]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10 (1): 69. DOI: 10.1186/s13045-017-0439-6.
- [156] O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T, et al. Belinostat in patients with relapsed or refractory peripheral T-Cell lymphoma; results of the pivotal phase II BELIEF (CLN-19) study [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (23): 2492-2499. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.2782.
- [157] Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (6): 631-636. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.4223.
- [158] Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Romidepsin for the treatment of relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma: pivotal study update demonstrates durable responses [J]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7: 11. DOI: 10.1186/1756-8722-7-11.
- [159] O'Connor OA, 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]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (9): 1182-1189. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.9024.
- [160] Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin [J]. *Blood*, 2014, 123 (20): 3095-3100. DOI: 10.1182/blood-2013-12-542142.
- [161] Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients; evaluation of the long-term outcome [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21 (4): 860-863. DOI: 10.1093/annonc/mdp508.
- [162] 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]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (1): 104-110. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.7285.
- [163] Tournishey E, Prasad A, Dueck G, et al. Final report of a phase 2 clinical trial of lenalidomide monotherapy for patients with T-cell lymphoma [J]. *Cancer*, 2015, 121 (5): 716-723. DOI: 10.1002/cncr.29103.
- [164] Zinzani PL, Musuraca G, Tani M, et al. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (27): 4293-4297. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.4207.
- [165] Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP) [J]. *Blood*, 1988, 71 (1): 117-122. DOI: 10.1136/adc.48.8.583.
- [166] Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP: an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma; a 4-year follow-up study [J]. *J Clin Oncol*, 1994, 12 (6): 1169-1176. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.6.1169.
- [167] Parkin S, Connors JM, Sehn LH, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) as secondary chemotherapy in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2013, 122 (21): 4345-4345. DOI: 10.1182/blood.V122.21.4345.4345.
- [168] Park BB, Kim WS, Suh C, et al. Salvage chemotherapy of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) for patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphomas: a consortium for improving survival of lymphoma (CISL) trial [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94 (11): 1845-1851. DOI: 10.1007/s00277-015-2468-y.
- [169] Qian Z, Song Z, Zhang H, et al. Gemcitabine, navelbine, and doxorubicin as treatment for patients with refractory or relapsed T-cell lymphoma [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 606752. DOI: 10.1155/2015/606752.
- [170] Horwitz S, Moskowitz C, Kewalramani T, et al. Second-line therapy with ICE followed by high dose therapy and autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: minimal benefit when analyzed by intent to treat [J]. *Invenio Revista De Investigación Académica*, 2005, 10 (18): 117-127. DOI: 10.1271/bbb.65.848.
- [171] Hong X, Song Y, Huang H, et al. Pralatrexate in Chinese patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma; a single-arm, multicenter study [J]. *Target Oncol*, 2019, 14 (2): 149-158. DOI: 10.1007/s11523-019-00630-y.
- [172] Jia B, Hu S, Yang J, et al. Comparison of gemcitabine, cisplatin, and dexamethasone (GDP), CHOP, and CHOPE in the first-line treatment of peripheral T-cell lymphomas [J]. *Hematology*, 2016, 21 (9): 536-541. DOI: 10.1080/10245332.2016.1152084.
- [173] Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study [J]. *Blood*, 2004, 103 (7): 2474-2479. DOI: 10.1182/blood-2003-09-3080.
- [174] Sethi TK, Montanari F, Foss F, et al. How we treat advanced stage cutaneous T-cell lymphoma-mycosis fungoides and Sézary syndrome [J]. *Br J Haematol*, 2021. DOI: 10.1111/bjh.17458.
- [175] Kim EJ, Hess S, Richardson SK, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115 (4): 798-812. DOI: 10.1172/JCI24826.
- [176] Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids [J]. *Dermatol Ther*, 2003, 16 (4): 283-287. DOI: 10.1111/j.1396-0296.2003.01639.x.
- [177] Lessin SR, Duvic M, Guitart J, et al. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides [J]. *JAMA Dermatol*, 2013, 149 (1): 25-32. DOI: 10.1001/2013.jamadermatol.541.
- [178] Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) in the treatment of mycosis fungoides [J]. *Dermatol Ther*, 2003, 16 (4): 299-302. DOI: 10.1111/j.1396-0296.2003.01641.x.
- [179] Diederer PV, van Weelden H, Sanders CJ, et al. Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2003, 48 (2): 215-219. DOI: 10.1067/mjd.2003.80.
- [180] Heald P, Mehlmauer M, Martin AG, et al. Topical bexarotene therapy for patients with refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma: results of the phase III clinical trial [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2003, 49 (5): 801-815. DOI: 10.1016/s0190-9622(03)01475-0.
- [181] Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP, et al. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2005, 52 (2): 275-280. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.04.049.
- [182] Martinez-Gonzalez MC, Vereza-Hernando MM, Yebra-Pimentel MT, et al. Imiquimod in mycosis fungoides [J]. *Eur J Dermatol*, 2008, 18 (2): 148-152. DOI: 10.1684/ejd.2008.0352.
- [183] Harrison C, Young J, Navi D, et al. Revisiting low-dose total skin electron beam therapy in mycosis fungoides [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81 (4): e651-657. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.01.023.
- [184] Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase II b multicenter

- trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(21):3109-3115. DOI:10.1200/JCO.2006.10.2434.
- [185] Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(29):4485-4491. DOI:10.1200/JCO.2010.28.9066.
- [186] Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma; multinational phase II-III trial results[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(9):2456-2471. DOI:10.1200/JCO.2001.19.9.2456.
- [187] Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10094):555-566. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31266-7.
- [188] Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9):1192-1204. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30379-6.
- [189] Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, et al. Cutaneous lymphoma international consortium study of outcome in advanced stages of mycosis fungoides and Sezary syndrome: effect of specific prognostic markers on survival and development of a prognostic model[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(32):3766-3773. DOI:10.1200/JCO.2015.61.7142.
- [190] Au WY, Weisenburger DD, Intragumtornchai T, et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the international peripheral T-Cell lymphoma project[J]. *Blood*, 2009, 113(17):3931-3937. DOI:10.1182/blood-2008-10-185256.
- [191] Huang MJ, Jiang Y, Liu WP, et al. Early or up-front radiotherapy improved survival of localized extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type in the upper aerodigestive tract[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(1):166-174. DOI:10.1016/j.ijrobp.2007.05.073.
- [192] 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]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(32):4044-4046. DOI:10.1200/JCO.2012.45.6541.
- [193] Kim SJ, Kim K, Kim BS, 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]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(35):6027-6032. DOI:10.1200/JCO.2009.23.8592.
- [194] Wang L, Wang ZH, Chen XQ, et al. First-line combination of GELOX followed by radiation therapy for patients with stage IE/II E ENKTL: an updated analysis with long-term follow-up[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(2):1036-1040. DOI:10.3892/ol.2015.3327.
- [195] Zhang L, Jiang M, Xie L, et al. Five-year analysis from phase 2 trial of "sandwich" chemoradiotherapy in newly diagnosed, stage I E to II E, nasal type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma[J]. *Cancer Med*, 2016, 5(1):33-40. DOI:10.1002/cam4.569.
- [196] Lunning M, Pamer E, Maragulia J, et al. Modified SMILE (mSMILE) is active in the treatment of extranodal natural killer/T-cell lymphoma: a single center US experience[J]. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 2014, 14:S143-S144. DOI:10.1016/j.clml.2014.06.080.
- [197] Wang JH, Wang H, Wang YJ, et al. Analysis of the efficacy and safety of a combined gemcitabine, oxaliplatin and pegaspargase regimen for NK/T-cell lymphoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(23):35412-35422. DOI:10.18632/oncotarget.8643.
- [198] Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, 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]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(33):4410-4416. DOI:10.1200/JCO.2011.35.6287.
- [199] Kim SJ, Yoon DH, Jaccard A, et al. A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline-based treatment; a multicentre, retrospective analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3):389-400. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00533-1.
- [200] 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. 中国淋巴瘤多学科诊疗模式实施指南[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(2):163-166. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20201109-00971. China Anti-Cancer Association Lymphoma Committee, Chinese Association for Clinical Oncologists, Medical Oncology Branch of Chinese International Exchange and Promotion Association for Medical and Healthcare. Clinical practice guideline for multidisciplinary treatment strategy of lymphoma in China[J]. *Chin J Oncol*, 2021, 43(2):163-166. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20201109-00971

(收稿日期:2021-05-16)



中国临床肿瘤学会 (CSCO) 淋巴瘤诊疗指南 2021

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

·北京·

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）制定的造血和淋巴瘤组织肿瘤分类^[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病灶的确认，在某些特定情形下（例如：非实体性淋巴瘤、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、BCL2 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、MNA、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。这一组合能够凸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、BCL2、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）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.

淋巴瘤 常见检测项目列表

货号	产品名称	临床用途
FP-037	BCL2(18q21)基因断裂探针试剂 (荧光原位杂交法)	辅助诊断
FP-243-2	MYC (8q24) /BCL6 (3q27) /BCL2 (18q21) 基因断裂探针试剂 (荧光原位杂交法) —BCL6断裂	辅助诊断 辅助治疗
FP-243-1	MYC (8q24) /BCL6 (3q27) /BCL2 (18q21) 基因断裂探针试剂 (荧光原位杂交法) —MYC断裂	辅助诊断 辅助治疗
FP-242-3	BCL6/MYC/IGH/[BCL2/IGH]基因探针试剂 (荧光原位杂交法) —IGH断裂	辅助诊断
FP-233-1	[IGH/CCND1]/[IGH/MAF]/[IGH/MAFB]/[IGH/FGFR3]融合基因探针试剂 (荧光原位杂交法) —CCND1/IGH融合	辅助诊断 辅助治疗
FP-242-4	BCL6/MYC/IGH/[BCL2/IGH]基因探针试剂 (荧光原位杂交法) —BCL2/IGH融合	辅助诊断 辅助治疗
FP-234-3	[MAFB/IGH]/[CCND3/IGH]/[MYC/IGH]融合基因探针试剂 (荧光原位杂交法) —MYC/IGH融合	辅助诊断 辅助治疗
FP-160	IRF4(6p25)基因断裂探针试剂 (荧光原位杂交法)	辅助诊断
FP-042	CCND1(BCL1)基因断裂探针试剂 (原位杂交法)	辅助诊断
FP-240	BCL6/IGH融合基因t(3;14)探针试剂 (荧光原位杂交法)	辅助诊断
FP-163	API2/MALT1融合基因探针试剂 (原位杂交法)	辅助诊断
FP-224	CCND2 (12p13) 基因断裂探针试剂 (荧光原位杂交法)	辅助诊断
FP-158	MALT1基因断裂探针试剂 (原位杂交法)	辅助诊断

*以上探针均获证, 可合规销售

淋巴瘤 常见检测项目列表

货号	产品名称	临床用途
FP-164	11q23.3/11q24.3基因缺失探针试剂（荧光原位杂交法）	辅助治疗
FP-161	TP63（3q28）基因断裂探针试剂（荧光原位杂交法）	辅助治疗
FP-329	CCND3基因断裂探针试剂（荧光原位杂交法）	辅助诊断
FP-317	TCRB（7q34）基因断裂探针试剂（原位杂交法）	辅助诊断
FP-304	TRA/TRD（14q11）基因断裂探针试剂（荧光原位杂交法）	辅助诊断
FP-328	CCND2/IGH融合基因探针试剂（荧光原位杂交法）	辅助诊断
FP-159	MALT1/IGH融合基因t（14; 18）探针试剂（荧光原位杂交法）	辅助治疗
FP-007	Kappa链探针检测试剂盒（原位杂交法）	辅助诊断
FP-012	Lambda链探针检测试剂盒（原位杂交法）	辅助诊断
FP-050	SRD（1p36）基因缺失探针试剂（荧光原位杂交法）	辅助诊断
FP-162	ITK/SYK融合基因t（5;9）探针试剂（荧光原位杂交法）	辅助诊断

*以上探针均获证，可合规销售

快速FISH智能一体机



从白片到FISH染色完成所有步骤，全程不需要手动操作。
是病理科检测、诊断设备上真正的技术革新！



全自动特殊染色机
鄂汉械备20190460

真正的全自动FISH设备

产品用途

从白片到阅片前的所有FISH步骤6h内全自动完成，全程无需人工干预

一体化

集烤片机、水浴锅、杂交仪、移液器于一体
所有试剂管道均置于设备内部



简单化

仅需此设备和荧光显微镜
即可开展FISH项目



快速化

仅需30分钟烤片、1.5小时前处理
快速探针2小时杂交、6小时出报告



标准化

精准温控，质控简便
独立反应仓，防止污染



智能化

全自动滴加探针、揭盖玻片
全程无需手工操作、无需人员值守



多样化

同批次可检测6-10种探针
可同时处理不同组织样本

