National Comprehensive Cancer Network®

NCCN肿瘤学临床实践指南（NCCN指南®）

# 非霍奇金淋巴瘤

2015年第2版

NCCN.org

继续

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

# NCCN指南2015年第2版
# 非霍奇金淋巴瘤专家组成员

NCCN指南索引
NHL目录
讨论

* Andrew D. Zelenetz, MD, PhD/Chair † Þ
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

* Leo I. Gordon, MD/Co-Vice Chair ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

* William G. Wierda, MD, PhD/Co-Vice Chair † ‡
The University of Texas MD Anderson Cancer Center

Jeremy S. Abramson, MD † ‡
Massachusetts General Hospital Cancer Center

Ranjana H. Advani, MD †
Stanford Cancer Institute

C. Babis Andreadis, MD, MSCE ‡
UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center

Nancy Bartlett, MD †
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital and Washington University School of Medicine

* John C. Byrd, MD ‡ Þ
The Ohio State University Comprehensive Cancer Center - James Cancer Hospital and Solove Research Institute

Myron S. Czuczman, MD † ‡
Roswell Park Cancer Institute

Luis E. Fayad, MD ‡ Þ
The University of Texas MD Anderson Cancer Center

Richard I. Fisher, MD ‡
Fox Chase Cancer Center

Martha J. Glenn, MD † ‡ Þ
Huntsman Cancer Institute at the University of Utah

Thomas M. Habermann, MD ‡
Mayo Clinic Cancer Center

Nancy Lee Harris, MD ≠
Massachusetts General Hospital Cancer Center

Richard T. Hoppe, MD §
Stanford Cancer Institute

Steven M. Horwitz, MD † Þ
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Christopher R. Kelsey, MD §
Duke Cancer Institute

Youn H. Kim, MD ϖ
Stanford Cancer Institute

Susan Krivacic, MPAff ¥
Consultant

Ann S. LaCasce, MD †
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center

Auayporn Nademanee, MD † ‡ ξ
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Pierluigi Porcu, MD ‡ Þ
The Ohio State University Comprehensive Cancer Center - James Cancer Hospital and Solove Research Institute

Oliver Press, MD, PhD † ‡
Fred Hutchinson Cancer Research Center/ Seattle Cancer Care Alliance

Rachel Rabinovitch, MD §
University of Colorado Cancer Center

Nishitha Reddy, MD ‡ ξ
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Erin Reid, MD ‡
UC San Diego Moores Cancer Center

Ayman A. Saad, MD ‡ ξ
University of Alabama at Birmingham Comprehensive Cancer Center

Lubomir Sokol, MD, PhD † ‡ Þ §
Moffitt Cancer Center

Lode J. Swinnen, MB, ChB ‡
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins

Christina Tsien, MD §
University of Michigan Comprehensive Cancer Center

Julie M. Vose, MD, MBA ‡ ξ
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Lynn Wilson, MD, MPH §
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

Joachim Yahalom, MD §
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Nadeem Zafar, MD ≠
St. Jude Children's Research Hospital/ University of Tennessee Health Science Center

NCCN
Mary Dwyer, MS
Hema Sundar, PhD
Sarika Trikha, PharmD

继续

† 肿瘤内科
‡ 血液科/血液肿瘤科
§ 放射治疗/放射肿瘤科
ξ 骨髓移植
≠ 病理科
Þ 内科
ϖ 皮肤科
¥ 患者权益代表
* 编委会成员

NCCN指南专家组公开信息

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

National Comprehensive Cancer Network®

# NCCN指南2015年第2版目录
# 非霍奇金淋巴瘤



NCCN非霍奇金淋巴瘤专家组成员
指南更新内容汇总
慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤（CSLL-1）
滤泡性淋巴瘤（FOLL-1）
边缘区淋巴瘤（MZL-1）
胃MALT淋巴瘤（MALT-1）
非胃MALT淋巴瘤（NGMLT-1）
结内边缘区淋巴瘤（NODE-1）
脾边缘区淋巴瘤（SPLN-1）
套细胞淋巴瘤（MANT-1）
弥漫性大B细胞淋巴瘤（BCEL-1）
伯基特淋巴瘤（BURK-1）
淋巴母细胞淋巴瘤（BLAST-1）
AIDS相关性B细胞淋巴瘤（AIDS-1）
毛细胞白血病（HCL-1）
原发性皮肤B细胞淋巴瘤（CUTB-1）
外周T细胞淋巴瘤（TCEL-1）
蕈样肉芽肿/Sezary综合征（MFSS-1）
原发性皮肤CD30阳性T细胞淋巴增殖性疾病（PCTLD-1）
T细胞大颗粒淋巴细胞白血病 （LGLL-1）
成人T细胞白血病/淋巴瘤（ATLL-1）
T细胞幼淋巴细胞白血病（TPLL-1）
结外NK/T细胞淋巴瘤（鼻型）（见NKTL-1）
移植后淋巴细胞增生性疾病（PTLD-1）
卡斯尔曼病（CD-1）

免疫分型/基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用（NHODG-A）
NHL的支持治疗（NHODG-B）
非霍奇金淋巴瘤的卢加诺缓解标准（NHODG-C）
放射治疗原则（NHODG-D）
使用B细胞受体抑制剂（依鲁替尼和Idelalisib）的特别注意事项（NHODG-E）

分类和分期（ST-1）

原发中枢神经系统淋巴瘤（见《NCCN中枢神经系统指南》）
华氏巨球蛋白血症/淋巴浆细胞淋巴瘤（见《NCCN巨球蛋白血症/淋巴浆细胞淋巴瘤指南》）

**临床试验：** NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励参加临床试验。

若要在网上查找NCCN成员机构进行的临床试验，请点击这里：nccn.org/clinical_trials/physician.html

**NCCN对证据和共识的分类：** 除非另有说明，所有建议均为2A类。

见NCCN对证据和共识的分类。

本《NCCN指南®》是作者依据他们对当前认可的治疗方法的观点，对证据和共识所作的陈述。欲参考或应用《NCCN指南》的临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断，以决定患者所需的护理和治疗。美国国家综合癌症网络®（NCCN®）对于指南的内容、使用或应用不作任何表述或担保，对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。《NCCN指南》的版权归美国国家综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network®）所有。保留所有权利。未得到NCCN明确书面许可，不得以任何形式对《NCCN指南》及其插图进行复制。©2015年。

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

# NCCN指南2015年第2版更新
# 非霍奇金淋巴瘤

《NCCN非霍奇金淋巴瘤指南》2015年第2版与2015年第1版相比的更新包括：

新指南

CD-1
- 新增卡斯尔曼病的治疗指南。

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

CSLL-D 1/7
- 新增脚注g，“来自CLL10研究的数据证实FCR在年轻患者中优于BR。对于患者65岁以上的患者，两种方案的结局类似，但是BR的方案毒性较小。对于还适合化学免疫疗法的老年患者来说，BR可能是一个合理的选择，并且相关骨髓抑制毒性也较小。”同样适用于CSLL-D 4/7。

CSLL-E
- CLL的疗效定义
  - ▶新增脚注c。“外周血（PB）MRD阴性状态与更好的PFS相关联。来自GCLLSG研究的分析表明，如果PB为MRD阴性，残留脾肿大不具有临床意义。Kovacs G, Boettcher S, Bahlo J, et al.Blood 2014;124:Abstract 23.”

套细胞淋巴瘤

MANT-3
- 不宜行HDT/ASCR
  - ▶采用RCHOP治疗和不采用RCHOP治疗都增加了“或BR”。
  - ▶对于利妥昔单抗维持治疗，1类澄清为“在RCHOP之后”。

MANT-A 1/3
- 诱导治疗， 非高强度治疗
  - ▶苯达莫司汀+利妥昔单抗被修订，加入了“±利妥昔单抗维持治疗。”

弥漫性大B细胞淋巴瘤

BCEL-3
- 脚注K被修订，“在某些情况下（鼻窦、睾丸、硬膜外、大细胞淋巴瘤侵犯骨髓、HIV淋巴瘤、*肾或肾上腺受累、MYC和BCL2蛋白共表达...见“CNS疾病风险评估的预后模型”（BCEL-A 2/2）*。

BCEL-A 2/2
- 新增表格：“CNS疾病风险评估的预后模型。”

MS-1
- CLL/SLL讨论部分已更新，以反映算法方面的改变。

转下页

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

《NCCN非霍奇金淋巴瘤指南》2015年第1版与2014年第5版相比的更新包括：

总体更改

- 整个指南中更新了推荐治疗方案参考文献。
- NHL的缓解标准被替换为最近更新的卢加诺NHL疗效标准，见：Cheson B, Fisher R, Barrington S, et al.Recommendations for Initial Evaluation, Staging and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma —the Lugano Classification.J Clin Oncol 2014;32:3059-3067.
- FOLL-2、BCEL-2、AIDS-2和NKTL-1的检查，基本项目，“胸/腹/盆腔诊断质量增强CT和PET-CT检查”合并为“胸/腹/盆腔诊断质量增强CT和/或PET-CT检查”。

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

CSLL-1

- 有助于确定预后和/或治疗决策的检查
  - 刺激细胞遗传学检查，加入了“复杂核型”。
  - CD38和ZAP-70的测定，将“甲基化”作为选项加入。
  - 脚注“e”被修改，加入了“甲基化状态除了临床试验外尚未广泛得到采用。”

CSLL-3

- CLL Rai高危（III-IV）期，加入了“进行性血细胞减少”。
- 脚注
  - 新增脚注“j”，“血液中更多的幼淋巴细胞（>5%-<55%）（所谓的“CLL-PL”或伴幼淋巴细胞增多的CLL）以及存在扩大增殖中心（宽于20倍野）或淋巴结活检的高增殖率（或者>2.4核分裂/增殖中心或Ki-67>40%/增殖中心）（所谓的“加速CLL”）都伴随更具侵袭性的疾病和更差的预后；这些结果均不被认为是表现Richter转化，最优治疗尚未确定”。
  - 新增脚注“n”，“某些有轻度稳定血细胞减少（ANC<1000/μL，血红蛋白<11g/dL，或PLT<100,000/μL）的患者可继续随访观察。”

CSLL-4

- 删除脚注，“如果获得长期缓解，使用同样的一线治疗方案。如为短期缓解，考虑更改为先前未用过的一线治疗方案。”

CSLL-5

- 对于不伴del(11q)或del(17p)的CLL以及伴有del(11q)的CLL，年龄和合并症的限定澄清如下：
  - 年龄≥70岁 *和* ~~或~~有*明显*并发症的年龄小于70岁的患者
  - 年龄<70岁~~或虽≥70岁~~但无明显合并症患者
- 一线治疗后，新增“有治疗指征的复发CLL（见CSLL-3）”。
- 包括短期和长期缓解区分的治疗缓解随相应的脚注删除。

CSLL-6

- 一线治疗
  - 第一个子项被修订，“17p缺失对*化学免疫疗法*~~所有治疗~~的缓解率较低...”
- 疗效
  - “CR/PR”被替换为“缓解”。
  - 缓解，“异基因干细胞移植”经过修改加入“考虑”。
- 复发/难治性病例治疗方案
  - CR和PR选项合并，并用“缓解”替代，“见推荐治疗方案”作为治疗选项被删除。
  - 新增“未移植的（进展）”的选项。

CSLL-7

- 一线治疗
  - 第一条条目经过修订，加入了“患者使用包含烷化剂的*化学免疫治疗方*案结局更好。”
- 复发/难治性病例治疗方案
  - CR和PR选项合并，并用“缓解”替代，“见推荐治疗方案”作为治疗选项被删除。

CSLL-A

- 有关复杂核型的表格新增了对应的脚注“d”。

转下页

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

《NCCN非霍奇金淋巴瘤指南》2015年第1版与2014年第5版相比的更新包括：

CSLL-D 1/7

- 伴明显合并症体弱患者：
  - ▶“Obinutuzumab+苯丁酸氮芥”从2A类改为1类推荐。
  - ▶ 新增“Ofatumumab+苯丁酸氮芥”作为2A类推荐。
  - ▶新增“Obinutuzumab”作为2B类推荐。
  - ▶“利妥昔单抗”从2A类改为2B类推荐。
  - ▶“苯丁酸氮芥”从2A类改为2B类推荐。
  - ▶“皮质类固醇冲击治疗”从2A类改为3类推荐。

- 不伴del(11q)或del(17p)的CLL：
  - ▶一线治疗，年龄≥70岁和小于70岁有明显合并症的患者
    - ◊“Obinutuzumab+苯丁酸氮芥”从2A类改为1类推荐。
    - ◊新增“Ofatumumab+苯丁酸氮芥”作为2A类推荐。
    - ◊新增“Obinutuzumab”作为2B类推荐。
    - ◊“环磷酰胺、强的松±利妥昔单抗”被删除。
    - ◊“氟达拉滨±利妥昔单抗”从2A类改为2B类推荐。
    - ◊“苯丁酸氮芥”从2A类改为2B类推荐。
      “利妥昔单抗”从2A类改为3类推荐。
    - ◊“克拉曲滨”从2A类改为3类推荐。
  - ▶年龄<70岁无明显合并症
    - ◊“FCR”从2A类改为1类推荐。
      “Obinutuzumab+苯丁酸氮芥”被删除。
- 脚注：
  - ▶新增脚注“j”：“在罕见的中枢神经系统疾病情况下，克拉曲滨可能有用。”

CSLL-D 2/7

- 不伴del(11q)或del(17p)的CLL：
  - ▶复发/难治性病例治疗方案，短期和长期缓解的用法被删除。
  - ▶复发/难治性病例治疗方案，年龄≥70岁和小于70岁有明显合并症的患者
    - ◊“依鲁替尼”从2A类改为1类推荐。
    - ◊Idelalisib+利妥昔单抗，改为“idelalisib±利妥昔单抗“
    - ◊新增“Obinutuzumab”作为2A类推荐。
  - ▶复发/难治性病例治疗方案，年龄<70岁没有明显合并症
    - ◊“依鲁替尼”从2A类改为1类推荐。
    - ◊Idelalisib+利妥昔单抗被改为“idelalisib±利妥昔单抗”
    - ◊新增“Obinutuzumab”作为2A类推荐。
- 脚注
  - ▶脚注“j”经过修订加入：“虽然阿仑单抗不再市售用于CLL治疗，但可取得用于临床用途。”

CSLL-D 3/7

- 伴del(17p)的CLL：
  - ▶一线和复发/难治性病例治疗方案按优先顺序加入。
  - ▶复发/难治性病例治疗方案
    - ◊“Idelalisib+利妥昔单抗”被改为“idelalisib±利妥昔单抗”
    - ◊“RCHOP”被删除
    - ◊“CFAR”被删除。

CSLL-D 4/7

- 伴del(11q)的CLL：
  - ▶一线治疗，年龄≥70岁和小于70岁有明显合并症的患者
    - ◊“Obinutuzumab+苯丁酸氮芥”从2A类改为1类推荐。
    - ◊新增“Ofatumumab+苯丁酸氮芥”作为2A类推荐。
    - ◊“利妥昔单抗”从2A类改为3类推荐。

转下页

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

# NCCN指南2015年第2版更新
# 非霍奇金淋巴瘤

《NCCN非霍奇金淋巴瘤指南》2015年第1版与2014年第5版相比的更新包括：

CSLL-D 5/7
- 伴del(11q)的CLL：
  - ▶复发/难治性病例治疗方案，短期和长期缓解的用法被删除。
  - ▶复发/难治性病例治疗方案，年龄≥70岁和小于70岁有明显合并症的患者
    - ◊“依鲁替尼”从2A类改为1类推荐。
    - ◊ “Idelalisib+利妥昔单抗”被改为“idelalisib±利妥昔单抗”
    - ◊新增“Obinutuzumab”作为2A类推荐。
  - ▶复发/难治性病例治疗方案，年龄<70岁没有明显合并症
    - ◊“依鲁替尼”从2A类改为1类推荐。
    - ◊ “Idelalisib+利妥昔单抗”被改为“idelalisib±利妥昔单抗”
    - ◊ “RCHOP”被删除。
    - ◊新增“Obinutuzumab”作为2A类推荐。

CSLL-E
- 部分缓解的定义从“至少符合2项A组标准和1项B组标准”改为“要求1)如果存在2项或更多，则必须有两项A组标准。有一个A组标准的患者（不包括骨髓）也被认为可进行缓解评价； 2) 一项B组标准，无论开始治疗前的基线是否正常。”

滤泡性淋巴瘤

FOLL-1
- “诊断”，“某些情况下有助于诊断的检查”下
  - ▶有关IHC第三条条目：新增“3级FL的IRF4/MUM1”。
  - ▶脚注“a”经过了修订，加入“但是，在3级FL的处理方面存在争议。有些人可能将3a级FL作为滤泡性淋巴瘤治疗，其他则可能将其当作DLBCL治疗。”（同样作为BCEL-1的脚注“g”加入）

FOLL-2
- 检查
  - ▶“PET-CT扫描”以“胸/腹/盆腔诊断质量增强CT检查”从“某些情况下有助于诊断的检查”转至“基本项目”。

FOLL-4
- II期巨块型、III期、IV期：
  - ▶观察后的影像学监测明确为， “完成治疗后最多两年：每隔至少6个月进行一次CT检查。”

FOLL-5
- 第一个标题由“初始疗效”改为“治疗结束时疗效。”

FOLL-6
- 组织学转化为弥漫性大B细胞淋巴瘤
  - ▶对于既往很少化疗或未化疗
    - ◊对于无缓解或进展性疾病，放射免疫治疗后，新增“或见BCEL-C（二线治疗方案）”。

FOLL-B 1/3
- 所有FL的治疗方案现在按优次顺序列出。
- 一线治疗
  - ▶新增“来那度胺±利妥昔单抗”作为3类推荐。
- 老年或体弱多病患者的一线治疗
  - ▶放射免疫治疗从2A类改为2B类推荐。
- 一线巩固治疗或延长给药（可选）
  - ▶“放射免疫治疗（化疗或化学免疫治疗诱导方案后）”从1类改为2A类推荐。
- 二线与后续治疗方案
  - ▶“FCMR（氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌、利妥昔单抗）（1类推荐）”被删除。

胃MALT淋巴瘤

MALT-1
- 检查，“丙型肝炎检查”从“某些情况下有助于诊断的检查”转至“基本项目”。

MALT-2
- $I_{E1}$期合并至$I_{E2}$期或$II_E$期幽门螺杆菌阳性。

非胃MALT淋巴瘤

NGMLT-1
- 检查，“丙型肝炎检查”从“某些情况下有助于诊断的检查”转至“基本项目”。

结内边缘区淋巴瘤

NODE-1
- 检查，“丙型肝炎检查”从“某些情况下有助于诊断的检查”转至“基本项目”。

转下页

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

《NCCN非霍奇金淋巴瘤指南》2015年第1版与2014年第5版相比的更新包括：

套细胞淋巴瘤

MANT-1
- “诊断”，“某些情况下有助于诊断的检查”下
  ▶新增“SOX11的IHC检查”。

MANT-3
- II期巨块型、III期、IV期，部分和完全缓解被合并在一起，新增脚注“1”：“考虑二线治疗，以改善部分缓解”。

弥漫性大B细胞淋巴瘤

BCEL-2
- 检查：
  ▶将“β2微球蛋白”从“基本项目”移至“某些情况下有助于诊断的检查”。
  ▶条目被修订，“*充分骨髓活检（>1.6cm）±穿刺涂片；如果PET扫描为阴性则不需骨髓检查，除非淋巴瘤亚型的结果对于治疗决策非常重要。*”
  ▶“某些情况下有助于诊断的检查”，“腰椎穿刺”通过加入“如果累及鼻窦、睾丸、硬膜外、大细胞淋巴瘤侵犯骨髓、HIV淋巴瘤、或有≥2个结外病变并且LDH升高时*考虑*。”加以明确。

BCEL-3
- I、II期
  ▶对非巨块型和巨块型病变的临界点进行了修订，“非巨块型（<7.5cm ~~<10 cm~~）和“巨块型（≥7.5cm ~~10 cm~~）”。

BCEL-4
- “部分缓解”，“后续治疗”下，将“如果6周期RCHOP后PET阳性，行”加入“大剂量化疗联合自体干细胞解救±移植前或移植后放疗。”
- 脚注
  ▶新增脚注“s”：“PET-CT扫描应通过PET五点量表解读（见NHODG-C 3/3）”。（BCEL-5也作同样改动）
  ▶删除脚注u，“有证据表明增加利妥昔单抗维持并不能改善生存期。”

BCEL-5
- III、IV期
  ▶在“治疗结束时再分期”后的“完全缓解”，将“首选”从“观察”中删除。

BCEL-6
- 对不宜行大剂量治疗患者，新增“最佳支持治疗”作为附加治疗方案。
- 第2次或者更多次复发
  ▶新增方案“替代二线治疗（见BCEL-C）或姑息性放疗或最佳支持治疗”。
  ▶“第2次或者更多次复发”的所有治疗方案都可供拟行大剂量化疗患者选择，不管是在二线治疗后无缓解的患者，还是在二线治疗完全/部分缓解后通过大剂量化疗联合自体干细胞解救治疗。对于不宜行大剂量化疗者，在二线治疗后现在也提供有针对第2次或者更多次复发的治疗方案。

BCEL-A
- 新增“美国国家综合癌症网络国际预后指数（NCCN-IPI）”。

BCEL-B 2/2
- 灰区淋巴瘤
  ▶预后和治疗，第4条条目被修订，“~~来自NIC的~~数据表明，采用*与其他B细胞淋巴瘤相同的利妥昔单抗-蒽环类化疗（见BCEL-C）* ~~剂量调整R-EPOCH是~~是有帮助的。若病变局限，可采用或不采用放疗。”

BCEL-C 1/4
- 一线巩固治疗方案：新增“双重打击DLBCL：大剂量化疗联合自体干细胞解救”。

BCEL-C 2/4
- “二线治疗”标题被明确为“二线和后续治疗”。
- 二线和后续治疗（不适宜大剂量化疗者）
  ▶新增“Brentuximab vedotin用于CD30+疾病”作为2B类推荐。

转下页

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

# NCCN指南2015年第2版更新
# 非霍奇金淋巴瘤

NCCN指南索引
NHL目录
讨论

《NCCN非霍奇金淋巴瘤指南》2015年第1版与2014年第5版相比的更新包括：

伯基特淋巴瘤

BURK-A 1/2

- 二线治疗：
  - ▶“利妥昔单抗”被加入到“大剂量阿糖胞苷”。

艾滋病相关B细胞淋巴瘤

AIDS-1

- “诊断”，“某些情况下有助于诊断的检查”下
  - ▶新增“KSHV LANA-1”。

AIDS-2

- 基本检查项目：
  - ▶新增“丙型肝炎检查”并附有对应的脚注，“丙型肝炎抗体如果阳性，则测定病毒载量并咨询肝病科医生。”
  - ▶对腰椎穿刺进行了明确，加入“原发渗出性淋巴瘤（PEL）和早期DLBCL除外。”
- “检查”，“某些情况下有助于诊断的检查”
  - ▶新增“免疫球蛋白定量检测”。

AIDS-3

- 对文本框中的文字进行了修订，“抗逆转录病毒药物在化疗时可安全使用， ~~但是建议停止某些治疗方案~~*但考虑将HAART改为不含蛋白酶抑制剂或CYP3A4中性的方案，以尽量减少与化疗的相互作用*。抗病毒治疗的任何改变都需要与HIV专家会诊后方可实施。*同步进行HAART伴与较高CR率相关（Barta et al.Blood* 2013,122:3251-3262）。”（AIDS-4也作同样改动）
- 对有关CD4计数的条目进行了修订，*“若*CD4~~<100，考虑撤掉利妥昔单抗~~*<50，由于增加了感染性并发症，利妥昔单抗的获益更加不明确。”*
- 删除脚注d，“接受基于利妥昔单抗治疗方案的患者采用活性抗逆转录病毒治疗时，低CD4计数（<100/mcL）可能与缓解和生存结局下降相关；CD4计数<50/mcL与治疗相关性死亡增加相关。

AIDS-4

- 原发中枢神经系统淋巴瘤
  - ▶新增第1条目，“如果还没有接受过，则开始HAART治疗”
  - ▶第2条目经过修订加入“*即使有控制不佳HIV和/或切缘性能状况，*仍考虑大剂量甲氨喋呤。”
  - ▶第4条目进行了修订，*“考虑将单独放疗作为不适合使用全身治疗患者的姑息治疗。”*

AIDS-A

- 对艾滋病相关B细胞淋巴瘤的支持治疗是新指南中的新增内容。

原发皮肤B细胞淋巴瘤

CUTB-1

- 检查
  - ▶“PET-CT扫描”以“胸/腹/盆腔CT和/或PET-CT检查”从“某些情况下有助于诊断的检查”转至“基本项目”。

CUTB-2

- 由于合并了复发疾病的算法，对治疗效果部分进行了广泛的修订。
- 初始治疗
  - ▶“单发/局部”，对第一个治疗方案进行了修订，“局部放疗（首选）*和/或*切除。”
  - ▶“泛发性疾病”，“姑息化疗，如苯丁酸氮芥±利妥昔单抗或CVP±利妥昔单抗 ”被修订为“其他全身治疗。”
- 脚注
  - ▶新增脚注“i”，“局部放疗不是复发疾病的首选疗法。”
  - ▶新增脚注“1”，“在无症状患者中被认为是适当的。”

转下页

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

《NCCN非霍奇金淋巴瘤指南》2015年第1版与2014年第5版相比的更新包括：

外周T细胞淋巴瘤

TCEL-3
- 诱导治疗：
  - ▶在这一页上放射治疗被明确为“ISRT”。

TCEL-4
- 第2次或者更多次复发
  - ▶新增“替代二线治疗（见TCEL-B）”的方案。
  - ▶“第2次或者更多次复发”的所有治疗方案都可供拟行大剂量化疗患者选择，不管是在二线治疗后无缓解的患者，还是在二线治疗完全/部分缓解后通过大剂量化疗联合自体干细胞解救治疗。对于不宜行大剂量化疗者，在二线治疗后现在也提供有针对第2次或者更多次复发的治疗方案。

TCEL-B 1/3
- 一线治疗
  - ▶对于其他组织学分型
    - ◊方案被放入“首选方案（按英文字母顺序排列）”和“替代方案（按英文字母顺序排列）”类别。
    - ◊删除“CHOP方案治疗后使用ICE方案（异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷）”。
- 一线巩固治疗
  - ▶对说明进行了修订，“*IPI低的患者，ALCL、ALK+疾病缓解后不需要巩固性移植治疗。~~亚型预后良好，在缓解后不需要巩固性移植治疗。~~*”
- 新增脚注“c”，“CHOP继以LIVE方案包括HSCT。”

TCEL-B 2/3
- 二线治疗：
  - ▶“二线治疗”标题进行了明确，加入“二线*和后续治疗*”。
  - ▶对拟行大剂量化疗患者和不宜行大剂量化疗者均新增了“苯达莫司汀”。
  - ▶拟行大剂量化疗
    - ◊“Brentuximab vedotin用于全身CD30+ PTCL”从2B类改为2A类推荐。
    - ◊删除“MINE”方案。
  - ▶不宜行大剂量化疗患者，
    - ◊“硼替佐米”从2A类改为2B类推荐。

蕈样肉芽肿/Sezary综合征

MFSS-1
- 检查：
  - ▶基本项目，影像学研究
    - ◊对于何时执行“颈/胸/腹/盆腔增强CT或在联合全身PET-CT”的判断标准被明确为，“（T2期或大细胞转化型或亲毛囊型蕈样肉芽肿，或有淋巴结肿大或实验室检查异常）。”

MFSS-2
- TNMB表：
  - ▶表中新增皮肤的“T2a的”和“T2b”分期。

MFSS-6
- 脚注“v”经过修订，从“作用于皮肤的治疗针对皮肤斑片或斑块病变而非肿瘤病变”修改为“肿瘤病变首选放疗。”

MFSS-A 1/4
- 作用于皮肤的治疗：
  - ▶将“卡莫司汀”从局部化疗删除。
- 全身治疗
  - ▶B类
    - ◊一线治疗方案现在按英文字母顺序排列。
    - ◊一线治疗方案中新增“Brentuximab vedotin”。
    - ◊将“低剂量普拉曲沙”从二线治疗方案移到一线治疗方案。
  - ▶C类
    - ◊治疗方案现在按英文字母顺序排列。
    - ◊新增“Brentuximab vedotin”。

MFSS-B
- MF/SS支持治疗
  - ▶感染，新增“皮肤病毒感染：局部病毒感染皮肤播散（HSV/VZV）的高风险”。

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

《NCCN非霍奇金淋巴瘤指南》2015年第1版与2014年第5版相比的更新包括：

原发皮肤CD30阳性T细胞淋巴细胞增生性疾病
PCTLD-4
- 主要治疗
  - ▶ “原发皮肤ALCL、多灶性病变”和“区域淋巴结（不包括全身淋巴结）受累的ALCL”均新增“Brentuximab vedotin”作为治疗方案。

PCTLD-5
- LyP
  - ▶ “泛发性病变或有症状”，在“复发/难治性疾病”后，新增“如果是难治性”并新增“Brentuximab vedotin或临床试验”作为治疗方案。

结外NK/T细胞淋巴瘤（鼻型）
NKTL-2
- 新增脚注“i”，“在少见的IE期鼻外型病变的情况下，可考虑行单独皮肤病灶的IFRT。”

NKTL-3
- 脚注被删除：“尚未充分确定PET扫描在该病中的作用。”

毛细胞白血病
HCL-2
- 在“复发/难治性疾病”治疗方案后，新增“进展”，并新增“威罗菲尼”作为治疗方案，并新增相应的脚注“i”：“应该是嘌呤类似物无效时的治疗方案”。

免疫分型/基因检测在成熟B细胞和NK/T细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用。
NHODG-A 1/11
- 对第3个条目进行了修订，“开始时根据形态学诊断选择范围较宽的抗体谱，但根据鉴别诊断对抗体谱进行限制~~根据鉴别诊断开始选择范围较宽但有限的抗体谱~~。”

NHL支持治疗
NHODG-B 2/3
- 新增说明，“如需了解其他免疫抑制情况，见《NCCN肿瘤相关感染的预防和治疗指南》”。
- 乙型肝炎病毒（HBV）
  - ▶ 第1个条目经过修订，加入“仅在有一项筛查试验阳性时进行乙肝病毒载量的PCR定量检测和表面抗体的定量检测。”
  - ▶ 第3个条目经过修订，加入“如果有活动性疾病（PCR阳性），则考虑治疗/处理而不是预防性治疗。”
    - ◊ 新增第3个三级子条目：“包括阿德福韦、替比夫定和替诺福韦在内的其他抗病毒药物已被证明是有效的治疗，可作为替代治疗。”

放射治疗原则
NHODG-D
- 对治疗原则进行了广泛的修订。

分期
ST-3
- 安阿伯分期系统的卢加诺修订版是指南的新内容。

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

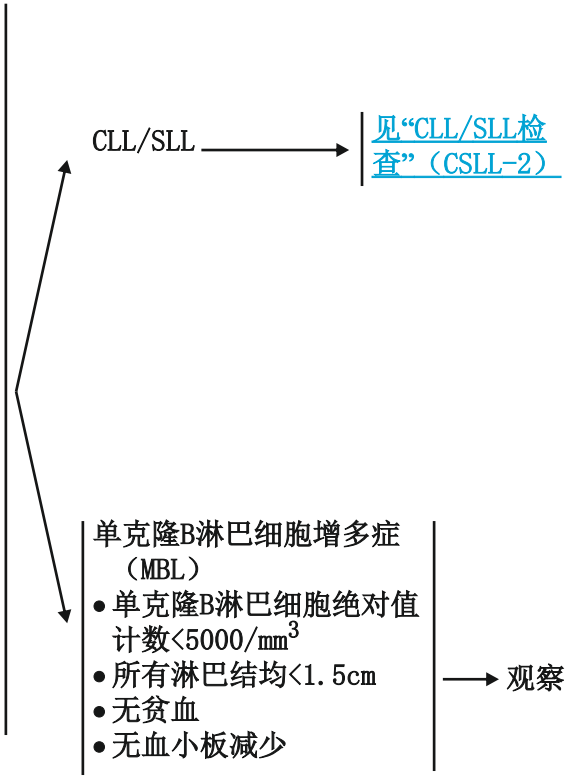
## 诊断

基本项目：

- 如果依据淋巴结或者骨髓活检进行诊断，应对所有切片进行血液病理学检查（至少1个为含肿瘤组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊，则需重新活检。
- 血细胞流式细胞术，其足以确诊CLL/SLL（一般不必行活检）。
  - ▶CLL的诊断要求外周血中单克隆性B淋巴细胞≥$5\times10^9$/L
  - ▶应使用流式细胞术确认B细胞的克隆性
  - ▶确诊必须依赖于充分的免疫分型，流式细胞术应做的细胞表面标志：[b,c] κ / λ、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10；如果采用流式细胞术以明确诊断，还应包括用于细胞周期蛋白D1的细胞离心涂片或用于t(11;14)；t(11q;v)的FISH
  - ▶SLL的诊断要求存在淋巴结病变和/或脾肿大，且外周血存在的B淋巴细胞≥$5\times10^9$/L
  - ▶应使用淋巴结活检的组织病理学检查确认SLL
- 如果流式细胞术不能诊断，则在接下来进行淋巴结活检。单独细针穿刺（FNA）或空芯针活检不宜作为淋巴瘤初始诊断的依据。但是在某些情况下，当淋巴结难以切除或切取活检时，联合空芯针和FNA活检并结合适当辅助鉴别诊断方法（免疫组化、流式细胞术）也可能足够确诊。
  - ▶确诊必须依赖于充分的免疫分型，IHC抗原谱：[b,c] CD3、CD5、CD10、CD20、CD23、细胞周期蛋白D1
- B淋巴细胞绝对值计数[d]

有助于确定预后和/或治疗决策的检查：[e]

- FISH检查，以检测：+12、del(11q)、del(13q)、del(17p)；或刺激细胞遗传学检查，以检测：+12、del(11q)、del(13q)、del(17p)；或复杂核型检查
- 分子学分析，以检测：IGHV突变情况
- 流式细胞术、甲基化或免疫组化检测CD38和ZAP70表达[f]
- Tp53测序




[a]CLL=慢性淋巴细胞白血病；SLL=小淋巴细胞淋巴瘤。本指南不涉及诊断为B-PLL的病例。

[b]典型的免疫表型：CD5+、CD23+、CD43+/-、CD10-、CD19+、CD20弱阳性、sIg弱阳性+和细胞周期蛋白D1-。注：某些病例可能是sIg强阳性、CD23-或弱阳性，而某些MCL可能是CD23+；所有病例都应考虑进行细胞周期蛋白D1的免疫组化检测或t(11;14)的FISH检测，而对具有不典型免疫表型（CD23弱阳性或阴性、CD20强阳性、sIg强阳性）的病例都应当进行细胞周期蛋白D1的免疫组化检测或t(11;14)的FISH 检测。

[c]见“免疫分型/基因检测在成熟B细胞和NK/T细胞淋巴瘤的鉴别诊断中的应用”（NHODG-A）。

[d]在无淋巴结肿大或缺乏淋巴细胞增生性疾病的临床证据的情况下，单克隆B淋巴细胞绝对值计数 <5000/mm3应诊断为单克隆性B淋巴细胞增多症（MBL）。反应性淋巴结中可能见到相同表型的细胞；因此，只有见到淋巴结结构消失时才能做出SLL的诊断。

[e]见“CLL预后信息”（CSLL-A）。

[f]对ZAP-70表达的评估受到质疑，除临床试验情况外不推荐ZAP-70检测。甲基化状态除了临床试验外尚未广泛测到采用。

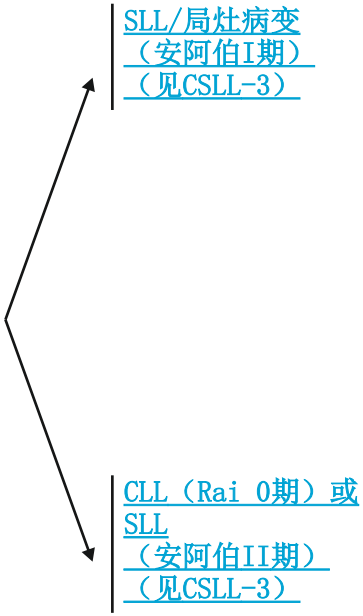
**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 检查

基本项目：
- 体检：注意带有淋巴结的区域，包括韦氏环，以及肝脾的大小
- 体能状态
- B症状
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- 生化常规
- 如果拟用CD20单克隆抗体，则行乙型肝炎相关检测[g]
- 如果需要蒽环类或蒽二酮为基础的方案，行MUGA扫描/超声心动图
- 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗）

某些情况下有助于诊断的检查：
- 免疫球蛋白定量
- 网织红细胞计数、结合珠蛋白测定以及直接Coombs试验
- 应当在开始治疗前行胸/腹/盆腔CT（特别是当存在浅表淋巴结肿大和有症状提示存在巨块型淋巴结时）
- β2-微球蛋白
- LDH
- 尿酸
- 初始治疗时骨髓活检（±穿刺涂片）
- 讨论生育问题和精子储存
- PET扫描对于CLL无用，但如果怀疑出现Richter转化，可以协助引导淋巴结活检。

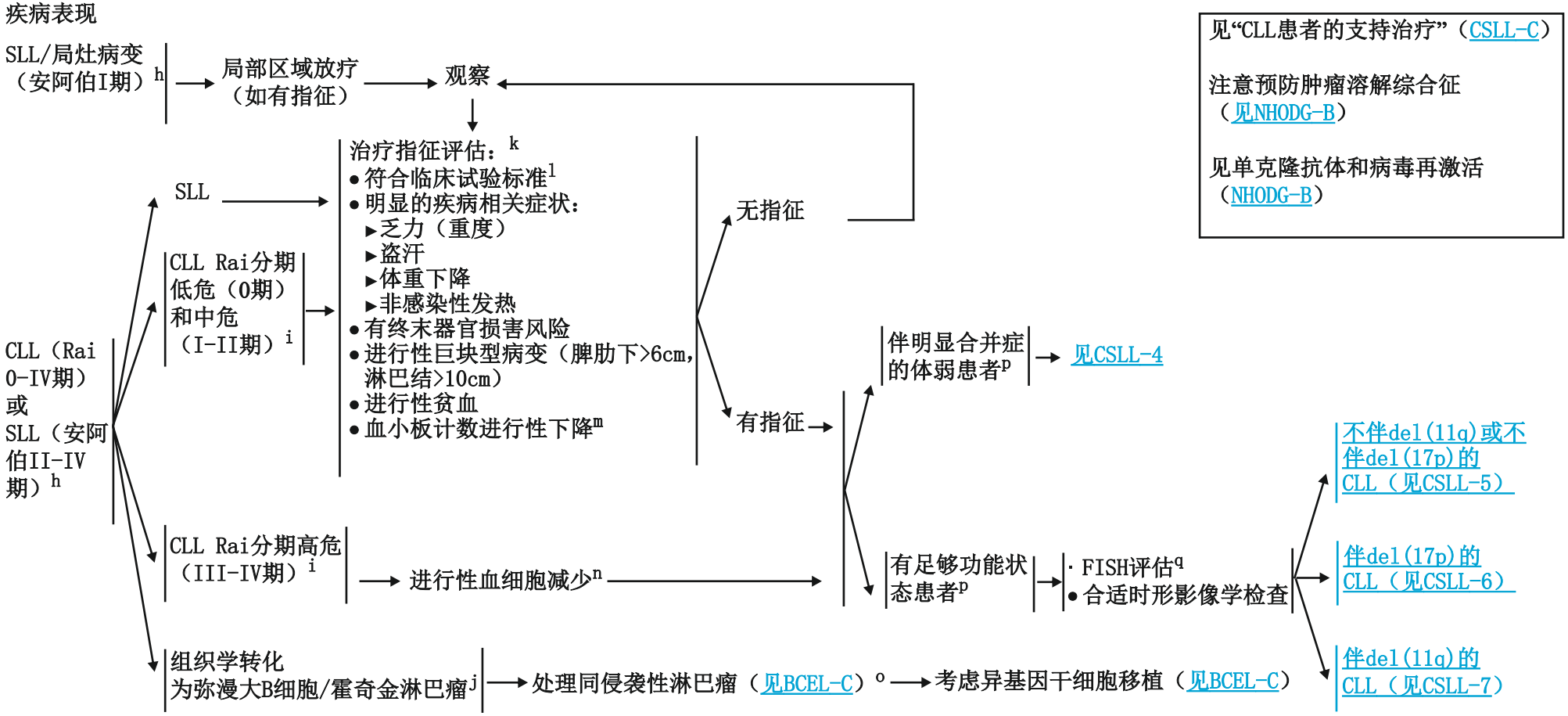



[g] 要求进行乙型肝炎病毒的检查，原因是免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的风险。无风险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原及核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测e抗原。如果呈阳性，则测定病毒载量并咨询消化科医师。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

疾病表现




h“见CLL患者的支持治疗”（CSLL-C）。

i 见“Rai和Binet分期系统”（CSLL-B）。

j血液中更多的幼淋巴细胞（>5%-<55%）（所谓的“CLL-PL”或伴幼淋巴细胞增多的CLL）以及存在扩大增殖中心（宽于20倍野）或淋巴结活检的高增殖率（或者> 2.4核分裂/增殖中心或Ki-67> 40%/增殖中心）（所谓的“加速CLL”）都伴随更具侵袭性的疾病和更差的预后；这些结果均不被认为是表现Richter转化，最优治疗尚未确定。

k绝对淋巴细胞计数本身不是治疗指征，除非大于200-300 x 109/L或者出现白细胞淤滞相关症状。

l鉴于常规治疗不可治愈本病，考虑临床试验做为一线治疗。

m血小板计数>100,000/$mm^3$通常与临床风险无关。

n某些有轻度稳定血细胞减少（ANC <1000/μL，血红蛋白<11g/dL，或PLT <100,000 /μL）的患者可继续随访观察。

o这种情况下，除了BCEL-C中列出的治疗方案，也使用R-HyperCVAD方案。

pSalvi F, Miller MD, Grilli A, et al.A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients.J Am Geriatr Soc 2008;56:1926-1931.

q有必要重复FISH [t(11;14); t(11q;v); +12; del(11q); del(13q); del(17p)]检测来确定治疗方案。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

伴明显合并症的体弱患者

一线治疗

复发/难治性病例
治疗方案

见“CLL患者的支持治疗”（CSLL-C）

注意预防肿瘤溶解综合征
（见NHODG-B）

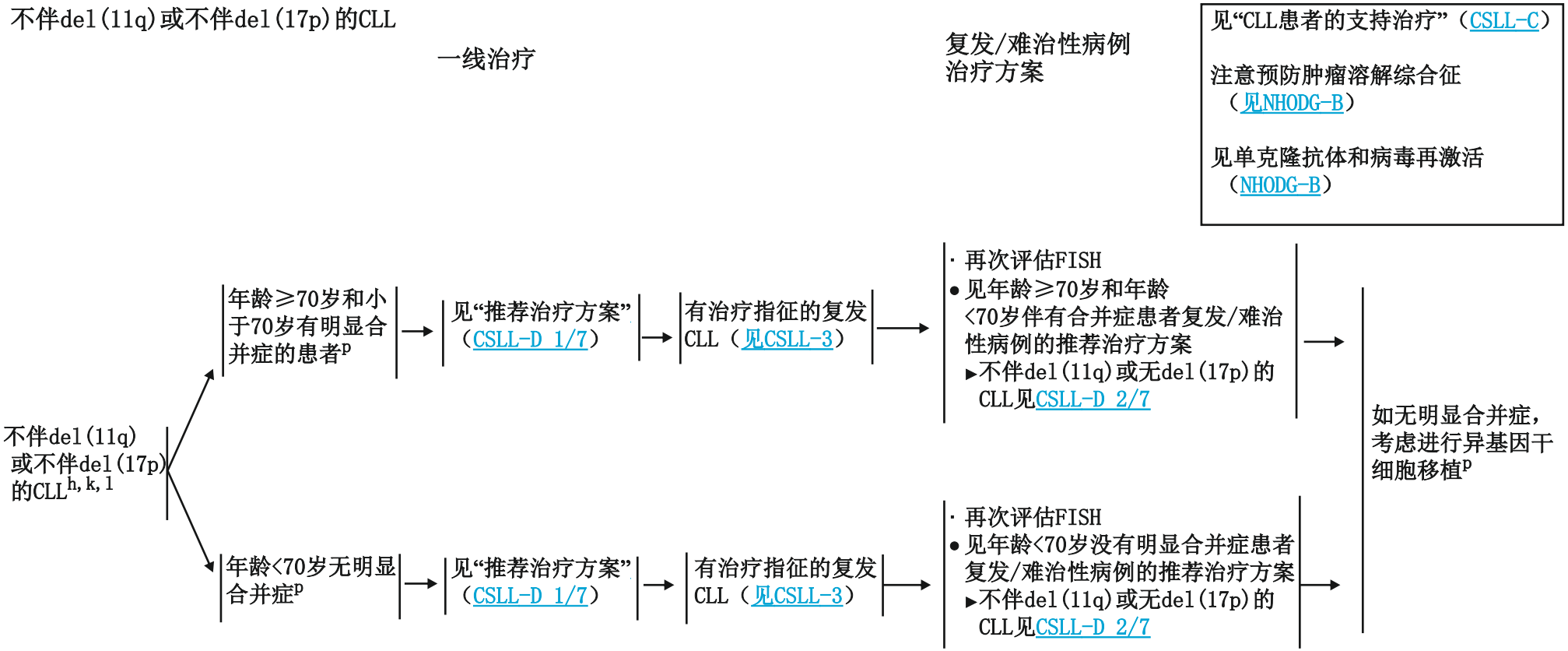
见单克隆抗体和病毒再激活
（NHODG-B）

伴明显合并症的体弱患者[p]
（不能耐受嘌呤类似物治疗）[h,k,l] → 见“推荐治疗方案”（CSLL-D 1/7） → 见“推荐治疗方案”（CSLL-D 2/7）

[h]见“CLL患者的支持治疗”（CSLL-C）。
[k]绝对淋巴细胞计数本身不是治疗指征，除非大于200-300 x $10^9$/L或者出现白细胞淤滞相关症状。
[l]鉴于常规治疗不可治愈本病，考虑临床试验做为一线治疗。
[p]Salvi F, Miller MD, Grilli A, et al.A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients.J Am Geriatr Soc 2008;56:1926-1931.

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

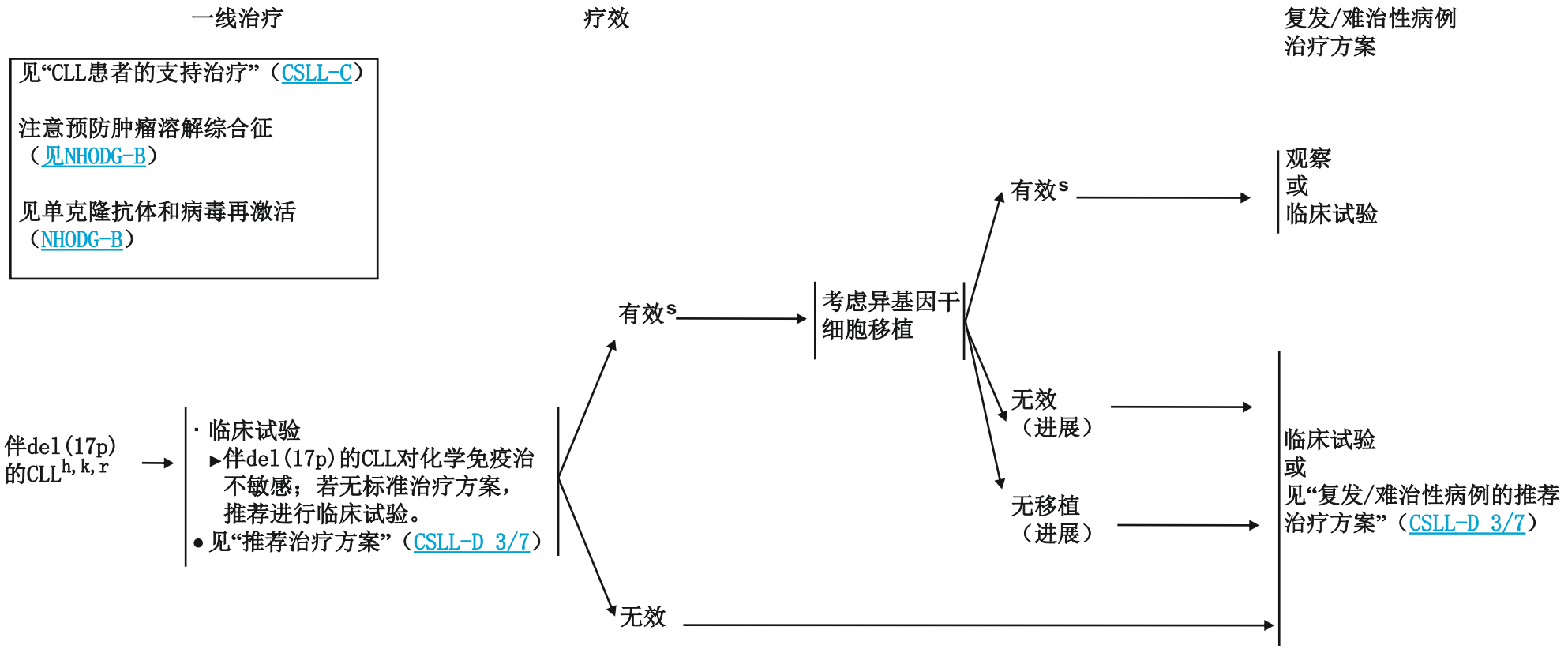



[h] 见“CLL患者的支持治疗”（CSLL-C）。
[k] 绝对淋巴细胞计数本身不是治疗指征，除非大于200-300 x $10^9$/L或者出现白细胞淤滞相关症状。
[l] 鉴于常规治疗不可治愈本病，考虑临床试验做为一线治疗。
[p] Salvi F, Miller MD, Grilli A, et al.A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients.J Am Geriatr Soc 2008;56:1926-1931.

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

伴del(17p)的CLL




[h] 见“CLL患者的支持治疗”（CSLL-C）。
[k] 绝对淋巴细胞计数本身不是治疗指征，除非大于200-300 x $10^9$/L或者出现白细胞淤滞相关症状。
[r] 检测结果为弱阳性的患者应该再次检测，因为有可能是假阳性结果。
[s] 见疗效标准：CLL（CSLL-E）或SLL（NHODG-C）。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

伴del(11q)的CLL

一线治疗

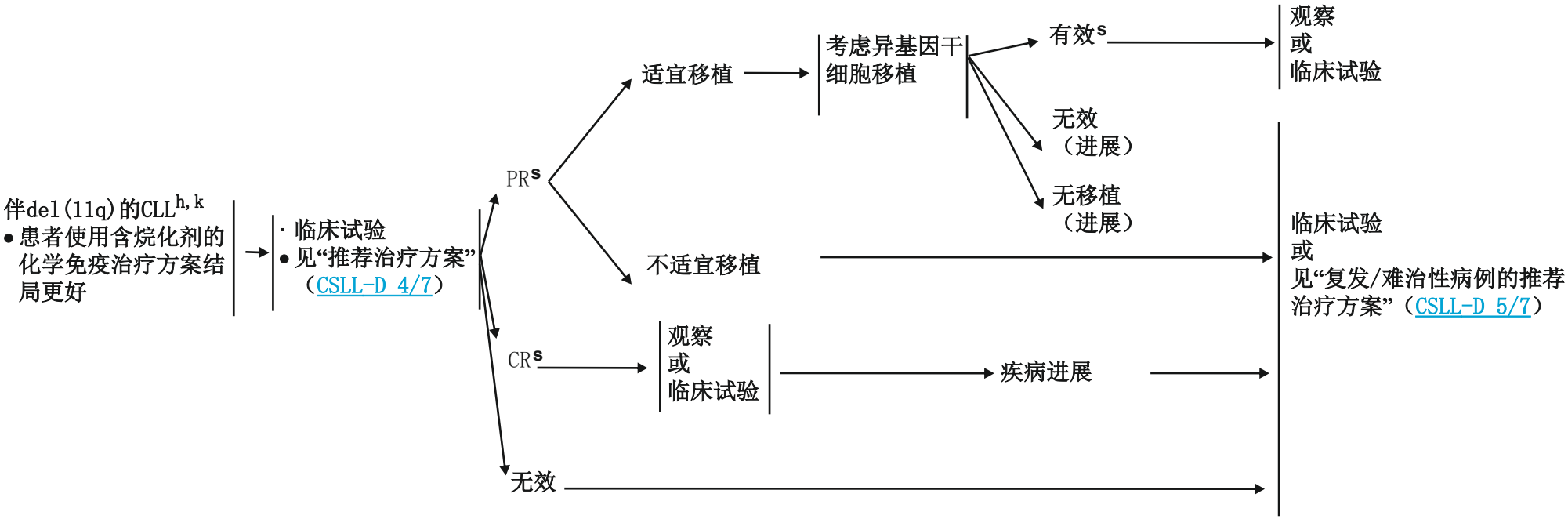
疗效

见“CLL患者的支持治疗”（CSLL-C）

注意预防肿瘤溶解综合征（见NHODG-B）

见单克隆抗体和病毒再激活（NHODG-B）

复发/难治性病例治疗方案




[h] 见“CLL患者的支持治疗”（CSLL-C）。

[k] 绝对淋巴细胞计数本身不是治疗指征，除非大于200-300 x $10^9$/L或者出现白细胞淤滞相关症状。

[s] 见疗效标准：CLL（CSLL-E）或SLL（NHODG-C）。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## CLL预后信息[a]

### 免疫球蛋白重链可变（IGHV）区基因突变以及流式细胞术检测的指标

| | 相关预后 | |
|---|---|---|
| | 预后良好 | 预后不良 |
| DNA测序[b]<br>IGHV | 突变>2% | 突变≤2% |
| 流式细胞术<br>CD38<br>Zap 70 | <30%<br><20% | ≥30%<br>≥20% |

### 间期细胞遗传学（FISH）[c]

| 预后不良 | 预后中性 | 预后良好 |
|---|---|---|
| del(11q)<br>del(17p) | 正常<br>+12 | del(13q)（无其他细胞遗传异常） |

### 复杂核型[d]

| 预后不良 |
|---|
| 超过一个细胞在核型上有≥3个无关染色体异常 |

[a]本表提供的预后信息有助于预测疾病进展至治疗所需的时间和患者的生存时间。出现del(11q) 和/或del(17p)与化疗和化学免疫治疗后无进展生存期短相关。阿仑单抗或大剂量类固醇对伴del(17p)患者有效。
[b]涉及到VH3-21基因的IGHV重排，无论是否突变，预后均不佳。
[c]关于确定经FISH鉴定到的异常细胞百分比的研究正在进行中；如上表所述，异常细胞<10%似乎不具有临床意义。
[d]复杂核型基于刺激CLL细胞的常规核型分析结果。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## CLL分期系统

### Rai分期系统[a]

| 分期 | 描述 | 风险分级 |
|---|---|---|
| 0 | 淋巴细胞增多，血淋巴细胞>15,000/mcL且骨髓淋巴细胞>40% | 低危 |
| I | 0期伴淋巴结肿大 | 中危 |
| II | 0-I期伴脾大、肝大或肝脾大 | 中危 |
| III[c] | 0-II期伴血小板血红蛋白<11.0g/dL或红细胞压积<33% | 高危 |
| IV[c] | 0-III期伴血小板<100,000/mcL | 高危 |

### Binet分期系统[b]

| 分期 | 描述 |
|---|---|
| A | 血红蛋白≥10g/dL且<br>血小板≥100,000/$mm^3$且<br>受累淋巴结区<3个 |
| B | 血红蛋白≥10g/dL且<br>血小板≥100,000/$mm^3$且<br>受累淋巴结区≥3个 |
| C[c] | 血红蛋白<10g/dL且/或<br>血小板<100,000/$mm^3$且<br>不论受累淋巴结区的数目 |

[a] 本研究最初发表于《Blood》。Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1975;46(2):219-234. （c）版权归美国血液病协会所有。

[b] 源自：Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 1981;48:198-206.

[c] 免疫介导的血细胞减少不做为这些分期标准的依据。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## CLL患者的支持治疗

| | |
|---|---|
| 反复鼻窦肺感染（需静脉用抗生素或住院治疗） | · 给予合适的抗微生物治疗<br>● 检测血清IgG，如<500mg/dL<br>▶开始每月IVIG (0.3~0.5)g/kg，<br>▶调整用药剂量/间隔时间，维持IgG最低浓度为约500mg/dL |
| 抗感染预防 | · 如可耐受，建议患者在治疗期间及治疗后接受嘌呤类似物和/或阿仑单抗治疗。<br>▶疱疹病毒（阿昔洛韦或类似药物）<br>▶卡氏肺囊虫肺炎（复方新诺明/甲氧苄氨嘧啶或类似药物）<br>● 阿仑单抗：临床医生必须知道巨细胞病毒激活的高风险。目前对何种治疗更合适存在争议；一些医生在病毒血症存在时便预防性使用更昔洛韦（口服或静脉注射），而另外一些医生仅在病毒载量增加时才这么做。CMV病毒血症应该使用PCR方法至少每2-3周定量检测一次。必要时，请传染病专家协助诊治。<br>· 建议接受抗CD20单克隆抗体和阿仑单抗的高危患者进行乙肝预防和监测。关于感染治疗的详细资料见NHL支持治疗（NHODG-B）。 |
| 自身免疫性血细胞减少 | · 自身免疫性溶血性贫血（AIHA）：通过网织红细胞计数、结合珠蛋白、直接抗人球蛋白试验（DAT）诊断<br>▶对于氟达拉滨治疗期间发生的AIHA，应立即停药，给予治疗并避免再次使用氟达拉滨<br>● 免疫性血小板减少性紫癜（ITP）：检查骨髓以明确血小板减少原因<br>● 纯红细胞再生障碍性贫血（PRCA）：检测微小病毒B19和骨髓<br>● 治疗：皮质类固醇、利妥昔单抗、IVIG、环孢素A、脾切除，艾曲波帕或罗米司亭（ITP） |
| 疫苗接种 | · 每年接种流感疫苗[a]<br>● 每5年接种一次肺炎球菌疫苗（首选Prevnar） |
| 血制品支持 | · 根据所在机构标准或公布的标准进行输注<br>● 所有血制品均应进行照射，以防止输血相关性移植物抗宿主病（GVHD） |

[a]接受利妥昔单抗治疗的患者，B细胞在大约9个月时恢复。在B细胞恢复前接种流感疫苗，患者多无反应。在此期间接种疫苗应视为无效接种。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

CLL患者的支持治疗

| | |
|---|---|
| 肿瘤溶解综合征（TLS） | · 伴巨块型病变且具有患TLS高风险患者考虑采取肿瘤预防措施。<br>►关于NHL患者TLS的症状、预防及治疗的详细资料，见"NHL支持治疗"（NHODG-B）。 |
| 燃瘤反应 | · 接受来那度胺患者发生燃瘤反应的推荐治疗<br>● 燃瘤反应：<br>►痛性淋巴结肿大或淋巴结肿大伴局部炎症证据，在治疗开始时发生；也可伴有脾脏肿大、低烧和/或皮疹<br>● 治疗：<br>►类固醇（如强的松25-50mg，口服5-10天）<br>►抗组胺药治疗皮疹和瘙痒（西替利嗪10mg，口服，每日四次，或氯雷他定10mg，口服，每日一次）<br>● 预防：<br>►考虑用于伴巨块型淋巴结患者（>5cm）<br>►类固醇（如强的松20mg，口服5-7天，然后5-7天迅速减量） |
| 预防血栓形成 | · 建议接受来那度胺患者预防血栓栓塞性事件：<br>►若血小板高于$50x10^{12}$/L，每日给予阿司匹林81mg<br>►如患者已经使用华法林等抗凝血剂，则不需要阿司匹林<br>● 注意上述内容与《NCCN静脉血栓栓塞性疾病指南》的内容不同，后者关于来那度胺的建议仅适用于多发性骨髓瘤患者。 |

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 推荐治疗方案[a]

（按优先顺序排列）

### 不伴del(11q)或不伴del(17p)的CLL

**有严重合并症的体弱患者**
（不能耐受嘌呤类似物治疗）

- Obinutuzumab+苯丁酸氮芥（1类推荐）
- Ofatumumab+苯丁酸氮芥
- 利妥昔单抗+苯丁酸氮芥
- Obinutuzumab（2B类推荐）
- 利妥昔单抗（2B类推荐）
- 苯丁酸氮芥（2B类推荐）
- 皮质类固醇间断冲击治疗（3类推荐）

**一线治疗[b]**

- 年龄≥70岁和小于70岁有明显合并症的患者
  - ▶Obinutuzumab+苯丁酸氮芥（1类推荐）
  - ▶Ofatumumab +苯丁酸氮芥
  - ▶利妥昔单抗+苯丁酸氮芥
  - ▶苯达莫司汀（如可耐受，第一疗程中的70mg/m$^2$升至90mg/m$^2$）±利妥昔单抗
  - ▶Obinutuzumab（2B类推荐）
  - ▶氟达拉滨[c,d,e]±利妥昔单抗（2B类推荐）
  - ▶苯丁酸氮芥（2B类推荐）
  - ▶利妥昔单抗（3类推荐）
  - ▶克拉曲滨（3类推荐）[f]
- 年龄<70岁无明显合并症
  - ▶化学免疫治疗
    - ◊FCR[c]（氟达拉滨、[e]环磷酰胺、利妥昔单抗）（1类推荐）[g]
    - ◊FR[c]（氟达拉滨、[e]利妥昔单抗）
    - ◊PCR（喷司他丁、环磷酰胺、利妥昔单抗）
    - ◊苯达莫司汀±利妥昔单抗[g]

**复发/难治性病例治疗方案**

见不伴del(11q)或不伴del(17p)的复发/难治CLL的推荐治疗方案（2/7）

见“CLL患者的支持治疗”（CSLL-C）

注意预防肿瘤溶解综合征（见NHODG-B）

见单克隆抗体和病毒再激活（NHODG-B）

见“伴del(17p)的CLL推荐治疗方案”（3/7）
见“伴del(11q)的CLL推荐治疗方案”（4/7）

[a]见方案的参考文献(CSLL-D 6/7和CSLL-D 7/7)。
[b]见“CLL患者的支持治疗”（CSLL-C）。
[c]自身免疫性溶血性贫血（AIHA）患者不应放弃含氟达拉滨的联合治疗方案，此类患者应被密切观察。
[d]对于≥70岁患者，采用氟达拉滨作为一线治疗并不优于含有苯丁酸氮芥的其他治疗方案。
[e]关于口服氟达拉滨的进一步信息参见讨论章节。
[f]在少见的中枢神经系统疾病情况下，克拉曲滨可能有用。
[g]来自CLL10研究的数据证实FCR在年轻患者中优于BR。对于大于65岁以上的患者，两种方案的结局类似，但是BR的方案毒性较小。对于还适合化学免疫疗法的老年患者来说，BR可能是一个合理的选择，并且相关骨髓抑制毒性也较小。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**



2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 推荐治疗方案[a]

（按优先顺序排列）

不伴del(11q)或不伴del(17p)的CLL

### 复发/难治性病例治疗方案[b]

- 年龄≥70岁和小于70岁有明显合并症的患者
  - ▶依鲁替尼[h] （1类推荐）
  - ▶Idelalisib±利妥昔单抗[h,i]
  - ▶化学免疫治疗
    - ◊减量FCR[c,e]
    - ◊减量PCR
    - ◊苯达莫司汀±利妥昔单抗
    - ◊大剂量甲泼尼龙（HDMP）+ 利妥昔单抗
    - ◊利妥昔单抗+苯丁酸氮芥
  - ▶奥法木单抗
  - ▶Obinutuzumab
  - ▶来那度胺[j]±利妥昔单抗
  - ▶阿仑单抗[k]±利妥昔单抗
  - ▶剂量密集的利妥昔单抗（2B类推荐）
- 年龄<70岁无明显合并症
  - ▶依鲁替尼[h] （1类推荐）
  - ▶Idelalisib±利妥昔单抗[h,i]
  - ▶化学免疫治疗
    - ◊FCR[c,e]
    - ◊PCR
    - ◊苯达莫司汀±利妥昔单抗
    - ◊氟达拉宾[c,e]+阿仑单抗
    - ◊RCHOP（利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）
    - ◊OFAR[c]（奥沙利铂、氟达拉滨[e]、阿糖胞苷、利妥昔单抗）
  - ▶奥法木单抗
  - ▶Obinutuzumab
  - ▶来那度胺[j]±利妥昔单抗
  - ▶阿仑单抗[k]±利妥昔单抗
  - ▶HDMP+利妥昔单抗

见“CLL患者的支持治疗”（CSLL-C）

注意预防肿瘤溶解综合征（见NHODG-B）

见单克隆抗体和病毒再激活（NHODG-B）

见“伴del(17p)的CLL推荐治疗方案”（3/7）

见“伴del(11q)的CLL推荐治疗方案”（4/7）

[a]见方案的参考文献(CSLL-D 6/7和CSLL-D 7/7)。

[b]见“CLL患者的支持治疗”（CSLL-C）。

[c]自身免疫性溶血性贫血（AIHA）患者不应放弃含氟达拉滨的联合治疗方案，此类患者应被密切观察。

[e]关于口服氟达拉滨的进一步信息参见讨论章节。

[h]见“使用B细胞受体抑制剂（依鲁替尼和Idelalisib）的特别注意事项”（NHODG-E）。

[i]适用于由于其他合并症（肾功能降低，衡量标准为肌酐清除率 <60mL/min，或由于既往使用细胞毒性制剂治疗的骨髓毒性效应所造成NCI CTCAE 3级中性粒细胞减少或3级血小板减少 ）而将利妥昔单抗单药治疗作为适当方案的患者。

[j]CLL患者可采用来那度胺连续或间歇给药。生长因子和/或剂量调整需重点监测血细胞减少情况，而不需暂停治疗。见Badoux XC, Keating MJ, O'Brien SM, et al.Blood 2011;118:Abstract 980.Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al.Blood 2011;118:3489-3498.Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al.J Clin Oncol 2006;24:5343-5349.

[k]虽然阿仑单抗不再市售用于CLL治疗，但可取得用于临床用途。对巨块型淋巴结肿大（>5cm）治疗效果不佳；监测CMV再激活。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**



2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 推荐治疗方案[a]

（按优先顺序排列）

### 伴del(17p)的CLL

**一线治疗[b]**
- 依鲁替尼[h]
- HDMP+利妥昔单抗
- FCR[c,e]
- FR[c,e]
- Obinutuzumab+苯丁酸氮芥
- 阿仑单抗[k]±利妥昔单抗

**复发/难治性病例治疗方案[b]**
- 依鲁替尼[h]
- Idelalisib±利妥昔单抗[h,i]
- HDMP±利妥昔单抗
- 来那度胺[j]±利妥昔单抗
- 阿仑单抗[k]±利妥昔单抗
- 奥法木单抗[l]
- OFAR[c,e]

见“CLL患者的支持治疗”（CSLL-C）

注意预防肿瘤溶解综合征（见NHODG-B）

见单克隆抗体和病毒再激活（NHODG-B）

见“不伴del(11q)或不伴del(17p)的CLL推荐治疗方案”（1/7）
见“伴del(11q)的CLL推荐治疗方案”（4/7）

[a]见方案的参考文献(CSLL-D 6/7和CSLL-D 7/7)。
[b]见“CLL患者的支持治疗”（CSLL-C）。
[c]自身免疫性溶血性贫血（AIHA）患者不应放弃含氟达拉滨的联合治疗方案，此类患者应被密切观察。
[e]关于口服氟达拉滨的进一步信息参见讨论章节。
[h]见“使用B细胞受体抑制剂（依鲁替尼和Idelalisib）的特别注意事项”（NHODG-E）。
[i]适用于由于其他合并症（肾功能降低，衡量标准为肌酐清除率<60mL/min，或由于既往使用细胞毒性制剂治疗的骨髓毒性效应所造成NCI CTCAE≥3级中性粒细胞减少或≥3级血小板减少）而将利妥昔单抗单药治疗作为适当方案的患者。
[j]CLL患者可采用来那度胺连续或间歇给药。生长因子和/或剂量调整需重点监测血细胞减少情况，而不需暂停治疗。见Badoux XC, Keating MJ, O'Brien SM, et al.Blood 2011;118:Abstract 980.Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al.Blood 2011;118:3489-3498.Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al.J Clin Oncol 2006;24:5343-5349.
[k]虽然阿仑单抗不再市售用于CLL治疗，但可取得用于临床用途。对巨块型淋巴结肿大（>5cm）治疗效果不佳；监测CMV再激活。
[l]对淋巴结>5cm的患者无效。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**



2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 推荐治疗方案[a]

（按优先顺序排列）

伴del(11q)的CLL

### 一线治疗[b]

- 年龄≥70岁和小于70岁有明显合并症的患者
  - ▶Obinutuzumab+苯丁酸氮芥（1类推荐）
  - ▶Ofatumumab+苯丁酸氮芥
  - ▶利妥昔单抗+苯丁酸氮芥
  - ▶苯达莫司汀（如可耐受，第一疗程中的70mg/m$^2$升至90mg/m$^2$）±利妥昔单抗[g]
  - ▶环磷酰胺、泼尼松±利妥昔单抗
  - ▶减量FCR[c,d,e,g]
  - ▶苯丁酸氮芥
  - ▶利妥昔单抗（3类推荐）
- 年龄<70岁无明显合并症
  - ▶化学免疫治疗
    - ◊FCR[c,e,g]
    - ◊苯达莫司汀±利妥昔单抗[g]
    - ◊PCR

### 复发/难治性病例治疗方案[b]

见“伴del(11q)的复发/难治性CLL推荐治疗方案”（5/7）

见“CLL患者的支持治疗”（CSLL-C）

注意预防肿瘤溶解综合征（见NHODG-B）

见单克隆抗体和病毒再激活（NHODG-B）

见“不伴del(11q)或不伴del(17p)的CLL推荐治疗方案”（1/7）

见“伴del(17p)的CLL推荐治疗方案”（3/7）

[a]见方案的参考文献(CSLL-D 6/7和CSLL-D 7/7)。

[b]见“CLL患者的支持治疗”（CSLL-C）。

[c]自身免疫性溶血性贫血（AIHA）患者不应放弃含氟达拉滨的联合治疗方案，此类患者应被密切观察。

[d]对于≥70岁患者，采用氟达拉滨作为一线治疗并不优于含有苯丁酸氮芥的其他治疗方案。

[e]关于口服氟达拉滨的进一步信息参见讨论章节。

[g]来自CLL10研究的数据证实FCR在年轻患者中优于BR。对于患者65岁以上的患者，两种方案的结局类似，但是BR的方案毒性较小。对于还适合化学免疫疗法的老年患者来说，BR可能是一个合理的选择，并且相关骨髓抑制毒性也较小。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**



2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

推荐治疗方案[a]
（按优先顺序排列）
伴del(11q)的CLL
复发/难治性病例治疗方案[b]

· 年龄≥70岁和小于70岁有明显合并症的患者
  ▶依鲁替尼[h] （1类推荐）
  ▶Idelalisib±利妥昔单抗[h,i]
  ▶化学免疫治疗
    ◊减量FCR[c,e]
    ◊减量PCR
    ◊苯达莫司汀±利妥昔单抗
    ◊HDMP+利妥昔单抗
    ◊利妥昔单抗+苯丁酸氮芥
  ▶奥法木单抗
  ▶Obinutuzumab
  ▶来那度胺[j]±利妥昔单抗
  ▶阿仑单抗[k]±利妥昔单抗
  ▶剂量密集的利妥昔单抗（2B类推荐）

· 年龄<70岁无明显合并症
  ▶依鲁替尼[h] （1类推荐）
  ▶Idelalisib±利妥昔单抗[h,i]
  ▶化学免疫治疗
    ◊FCR[c,e]
    ◊PCR
    ◊苯达莫司汀±利妥昔单抗
    ◊氟达拉滨[c,e]+阿仑单抗
    ◊OFAR[c,e]
  ▶奥法木单抗
  ▶Obinutuzumab
  ▶来那度胺[j]±利妥昔单抗
  ▶阿仑单抗[k]±利妥昔单抗
  ▶HDMP+利妥昔单抗

见“CLL患者的支持治疗”（CSLL-C）

注意预防肿瘤溶解综合征（见NHODG-B）

见单克隆抗体和病毒再激活（NHODG-B）

见“不伴del(11q)或不伴del(17p)的CLL推荐治疗方案”（1/7）
见“伴del(17p)的CLL推荐治疗方案”（3/7）

[a]见方案的参考文献(CSLL-D 6/7和CSLL-D 7/7)。
[b]见“CLL患者的支持治疗”（CSLL-C）。
[c]自身免疫性溶血性贫血（AIHA）患者不应放弃含氟达拉滨的联合治疗方案，此类患者应被密切观察。
[e]关于口服氟达拉滨的进一步信息参见讨论章节。
[h]见“使用B细胞受体抑制剂（依鲁替尼和Idelalisib）的特别注意事项”（NHODG-E）。
[i]适用于由于其他合并症（肾功能降低，衡量标准为肌酐清除率 <60mL/min，或由于既往使用细胞毒性制剂治疗的骨髓毒性效应所造成NCI CTCAE≥3级中性粒细胞减少或≥3级血小板减少）而将利妥昔单抗单药治疗作为适当方案的患者。
[j]CLL患者可采用来那度胺连续或间歇给药。生长因子和/或剂量调整需重点监测血细胞减少情况，而不需暂停治疗。见Badoux XC, Keating MJ, O'Brien SM, et al.Blood 2011;118:Abstract 980.Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al.Blood 2011;118:3489-3498.Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al.J Clin Oncol 2006;24:5343-5349.
[k]虽然阿仑单抗不再市售用于CLL治疗，但可取得用于临床用途。对巨块型淋巴结肿大（>5cm）治疗效果不佳；监测CMV再激活。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

# 推荐治疗方案
# 参考文献

**阿仑单抗**
Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, et al.Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions.Blood 2004;103:3278-3281.
Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al.Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine:Results of a large international study.Blood 2002;99:3554-3561.
Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al.Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia.J Clin Oncol 2007;25:5616-5623.

**阿仑单抗+利妥昔单抗**
Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, et al.Experience with alemtuzumab plus rituximab in patients with relapsed and refractory lymphoid malignancies.Blood 2003;101:3413-3415.

**苯达莫司汀+利妥昔单抗**
Fischer K, Cramer P, Busch R et al.Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia:A multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group.J Clin Oncol 2011;29:3559-3566.
Fischer K, Cramer P, Busch R, et al.Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia:A multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group.J Clin Oncol 2012;30:3209-3216.
Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al.Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia.J Clin Oncol 2009;27:4378-4384.
Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, et al.Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial.Br J Haematol 2012;159:67-77.
Eichhorst B, Fink AM, Busch R, et al.Frontline chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) shows superior efficacy in comparison to bendamustine (B) and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic chronic lymphocytic leukemia (CLL):Final analysis of an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study)[abstract].Blood 2014;124:Abstract 19.

**苯丁酸氮芥±利妥昔单抗**
Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, et al.Rituximab Plus Chlorambucil As First-Line Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia:Final Analysis of an Open-Label Phase II Study.J Clin Oncol 2014;32:1236-1241.
Foa R, Giudice ID, Cuneo A, et al.Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients.Am J Hematol 2014;89:480-486.

**CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）**
Leporrier M, Chevret S, Cazin B, et al.Randomized comparison of fludarabine, CAP, and CHOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients.Blood 2001;98:2319-2325.

**FCR（氟达拉滨、环磷酰胺、利妥昔单抗）**
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.Lancet 2010;376:1164-1174.
Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, et al.Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia.J Clin Oncol 2010;28:1756-1765.
Eichhorst B, Fink AM, Busch R, et al.Frontline chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) shows superior efficacy in comparison to bendamustine (B) and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic chronic lymphocytic leukemia (CLL):Final analysis of an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study)[abstract].Blood 2014;124:Abstract 19.

**氟达拉滨+阿仑单抗**
Elter T, Borchmann P, Schulz H, et al.Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia:Results of a Phase II trial.J Clin Oncol 2005;23:7024-7031.
Elter T, Gercheva-Kyuchukova L, Pylylpenko H, et al.Fludarabine plus alemtuzumab versus fludarabine alone in patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia: a randomised phase 3 trial.Lancet Oncol 2011;12:1204-1213.

**氟达拉滨+利妥昔单抗**
Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al.Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712).Blood 2003;101:6-14.

**HDMP（大剂量甲泼尼龙）+利妥昔单抗**
Bowen DA, Call TG, Jenkins GD, et al.Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features.Leukemia and Lymphoma 2007;48:2412-2417.
Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD, et al.Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia.Leukemia 2009;23:1779-1789.
Thornton PD, Matutes E, Bosanquet AG, et al.High dose methylprednisolone can induce remissions in CLL patients with p53 abnormalities.Ann Hematol 2003;82:759-765.

转下页

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 推荐治疗方案
## 参考文献

**依鲁替尼**
Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al.Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia.N Eng J Med 2013;369:32-42.
Byrd JC, Brown JR, O'Brien S; RESONATE Investigators.Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia.N Eng J Med 2014;371:213-223.
O'Brien SM, Furman RR, Coutre SE, et al.Independent evaluation of ibrutinib efficacy 3 years post-initiation of monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia including deletion 17p disease [abstract].J Clin Oncol 2014;32(15_suppl):Abstract 7014

**Idelalisib**
Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al.Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia.N Eng J Med 2014;370:997-1007.
Gopal A, Kahl B, De Vos S, et al.PI3Kδ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma.N Engl J Med 2014; 370:1008-1018.

**来那度胺**
Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al.Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study.J Clin Oncol 2006;24:5343-5349.
Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, et al.Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia.Blood 2008;111:5291-5297.
Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al.Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia.J Clin Oncol 2013;31:584-591.

**Obinutuzumab**
Flynn JM, Byrd JC, Kipps TJ, et al.Obinutuzumab (GA101) 1,000 mg versus 2,000 mg in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL):Results of the phase II GAGE (GAO4768g) trial [abstract].J Clin Oncol 2014;32(15_suppl):Abstract 7083.
Cartron G, de Guibert S, Dilhuydy MS, et al.Obinutuzumab (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final data from the phase 1/2 GAUGUIN study.Blood 2014;124:2196-2202.

**Obinutuzumab+苯丁酸氮芥**
Goede V, Fischer K, Busch R, et al.Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions.N Eng J Med 2014;370:1101-1110.

**奥法木单抗**
Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al.Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia.J Clin Oncol 2010;28:1749-1755.
Coiffier B, Lepretre S, Pedersen LM, et al.Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study.Blood 2008;111:1094-1100.

**Ofatumumab +苯丁酸氮芥**
Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al.Ofatumumab+chlorambucil versus chlorambucil alone in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL):Results of the phase III study Complement 1 (OMB110911) [abstract].Blood 2013;122:Abstract 528.

**OFAR（奥沙利铂、氟达拉滨、阿糖胞苷、利妥昔单抗）**
Tsimberidou AM, Wierda WG, Plunkett W, et al.Phase I-II study of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab combination therapy in patients with Richter's Syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia.J Clin Oncol 2008;26:196-203.
Tsimberidou AM, Wierda WG, Wen S, et al.Phase I-II clinical trial of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab therapy in aggressive relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia or Richter syndrome.Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013;13:568-574.

**PCR（喷司他丁、环磷酰胺、利妥昔单抗）**
Lamanna N, Kalaycio M, Maslak P, et al.Pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab is an active, well-tolerated regimen for patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia.J Clin Oncol 2006;24:1575-1581.
Kay NE, Geyer SM, Call TG, et al.Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia.Blood 2007;109:405-411.

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

CLL的疗效定义[a,b]

| 参数 | CR | PR | PD |
|---|---|---|---|
| A组 | | | |
| 淋巴结肿大† | 无淋巴结>1.5cm | 下降≥50% | 增加≥50% |
| 肝大 | 无 | 下降≥50% | 增加≥50% |
| 脾大[c] | 无 | 下降≥50% | 增加≥50% |
| 骨髓‡ | 细胞增生正常，淋巴细胞<30%，无B淋巴细胞结节；骨髓细胞减少定义为CR伴骨髓恢复不完全（CRi） | 骨髓浸润50%降低，或存在B淋巴细胞结节 | |
| 血淋巴细胞 | <4000/μL | 较基线值减小≥50% | 较基线值增加≥50%[b] |
| B组 | | | |
| 未使用生长因子的血小板计数 | >100,000/μL | >100,000/μ/L或较基线值增加≥50% | 较CLL二线治疗基线值减小≥50% |
| 未输血及未使用生长因子的血红蛋白值 | >11.0g/dL | >11g/dL或较基线值增大≥50% | 较CLL二线治疗基线值下降>2g/dL |
| 未使用生长因子的中性粒细胞‡ | >1500/μL | >1500/μ/L或较基线值升高>50% | |

A组标准定义了肿瘤负荷。B组标准中明确了造血系统功能（或骨髓）。
完全缓解（CR）：应符合所有标准，并且患者不应存在疾病相关的全身症状。
部分缓解（PR）：要求1)如果存在2项或更多，则必须有两项A组标准。有一个A组标准的患者（不包括骨髓）也被认为可进行缓解评价； 2）一项B组标准，无论开始治疗前的基线是否正常。
病情稳定是指无疾病进展（PD）并且至少未取得部分缓解；
PD：出现任何新的病变；至少必须符合上述1项A组标准或1项B组标准。
†多个淋巴结的最长径乘积之和（在临床试验中经CT扫描评价，或在一般临床实践中经体检评价）。
‡ 这些参数对于某些疗效类别是不相关的。

[a]Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al.Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia:A report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 Guidelines.Blood 2008;111:5446-5456.

[b]在淋巴结体积减少、脏器肿大或者血红蛋白/血小板增加时发生的孤立进展性淋巴细胞增多不能认为是进展性病变。

[c]外周血（PB）MRD阴性状态与更好的PFS相关联。来自GCLLSG研究的分析表明，如果PB为MRD阴性，残留脾肿大不具有临床意义。Kovacs G, Boettcher S, Bahlo J, et al.Blood 2014;124:Abstract 23.

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 诊断[b]

基本项目：
- 对所有切片进行血液病理学检查（至少1个为含肿瘤组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊，则需重新活检。
- 单独细针穿刺（FNA）或空芯针活检不宜作为淋巴瘤初始诊断的依据。但是在某些情况下，当淋巴结难以切除或切取活检时，联合空芯针和FNA活检并结合辅助检查（免疫组化、流式细胞术、PCR检测IGHV和TCR基因重排、FISH检测主要的染色体易位）可以为鉴别诊断提供充分的信息。不能依据FNA进行组织学分级。
- 确诊必须依赖于充分的免疫分型[c,d]
  - ▶IHC抗原谱：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、[e]BCL6、细胞周期蛋白D1、CD21或CD23，或
  - ▶流式细胞术应做的细胞表面标记物分析：κ / λ、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10

某些情况下有助于诊断的检查：
- 分子学分析检测：$_{t}$抗原受体基因重排；BCL2 重排[e]
- 细胞遗传或FISH：$_{t}$(14;18)；BCL6 重排[e]
- IHC抗原谱：Ki-67[f]；3级FL的IRF4/MUM1

→ 见“检查”（FOLL-2）

[a]滤泡性淋巴瘤（1-2级）。对3级滤泡性淋巴瘤还存在争议。至今为止，尚未表明区分3a级与3b级滤泡淋巴瘤具有临床意义。但是，在3级FL的处理方面存在争议。有些人可能将3a级FL作为滤泡性淋巴瘤治疗，其他则可能将其当作弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）治疗。3级滤泡性淋巴瘤通常按照《NCCN弥漫性大B细胞淋巴瘤指南》（BCEL-1）进行治疗。在任何级别的滤泡性淋巴瘤中只要出现DLBCL病变，则应按照DLBCL诊断和治疗。
[b]生发中心或滤泡中心细胞表型的淋巴瘤并不全是滤泡性淋巴瘤，其也可出现于伯基特淋巴瘤和某些DLBCL。
[c]典型的免疫表型：CD10+、BCL2+、CD23+/-、CD43-、CD5-、CD20+、细胞周期蛋白D1-、BCL6+。极少数滤泡性淋巴瘤病例可能为CD10-或BCL2-。
[d]见“免疫分型和基因检测在成熟B细胞和NK/T细胞淋巴瘤的鉴别诊断中的应用”（NHODG-A）。
[e]缺乏BCL2重排或t(14;18)易位的病灶局限年轻患者，应考虑为儿童型滤泡性淋巴瘤。BCL6重排的分析可能有助于评估儿童型FL的诊断。
[f]有报告显示Ki-67的增生分数>30%可能与更具侵袭性的临床行为相关，但没有证据表明这可以指导治疗决策。

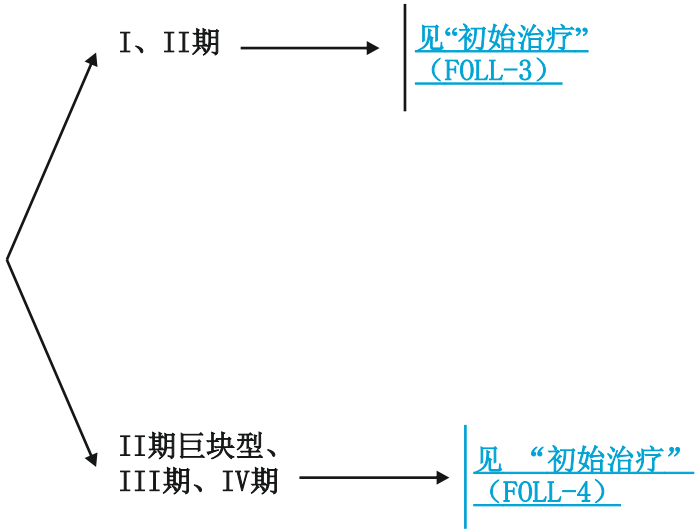
**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

检查

基本项目：
- 体检：注意带有淋巴结的区域，包括韦氏环，以及肝脾的大小
- 体能状态
- B症状
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- LDH
- β2-微球蛋白
- 生化常规
- 乙型肝炎检查[g]
- 胸/腹/盆腔具有诊断质量的增强CT和/或PET-CT
- 骨髓活检+穿刺涂片以证实临床I-II期病变[h]
- 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗）

某些情况下有助于诊断的检查：
- 如果需要蒽环类或蒽二酮为基础的方案，行MUGA扫描/超声心动图
- 颈部CT
- 尿酸
- 讨论生育问题和精子储存
- 血清蛋白电泳（SPEP）和/或免疫球蛋白定量
- 丙型肝炎检查




[a]滤泡性淋巴瘤（1-2级）。对3级滤泡性淋巴瘤还存在争议。至今为止，尚未表明区分3a级与3b级滤泡淋巴瘤具有临床意义。但是，在3级FL的处理方面存在争议。有些人可能将3a级FL作为滤泡性淋巴瘤治疗，其他则可能将其当作DLBCL治疗。3级滤泡性淋巴瘤通常按照《NCCN弥漫性大B细胞淋巴瘤指南》（BCEL-1）进行治疗。在任何级别的滤泡性淋巴瘤中只要出现DLBCL病变，则应按照DLBCL诊断和治疗。

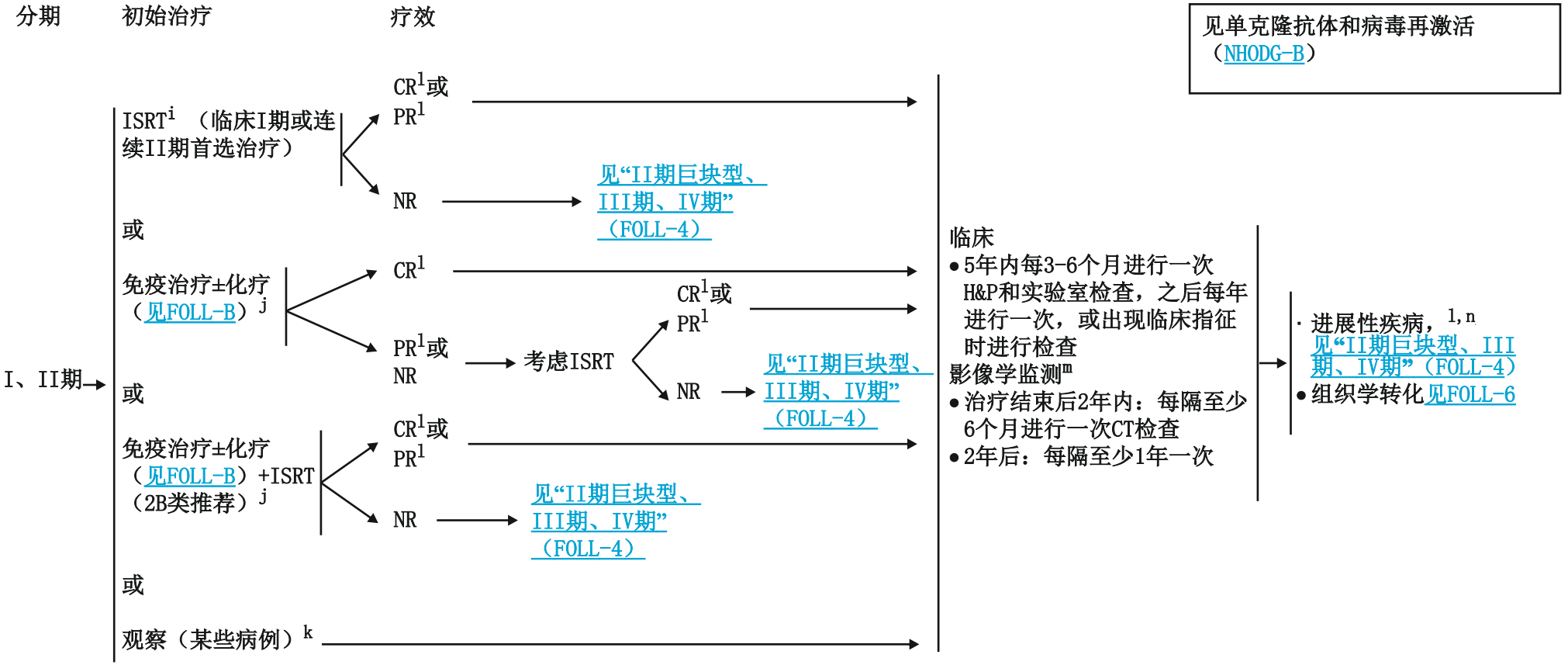
[g]要求进行乙型肝炎病毒的检查，原因是免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的风险。无风险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原及核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测e抗原。如果呈阳性，则测定病毒载量并咨询消化科医师。

[h]双侧或者单侧空芯针活检组织应＞1.6cm。如果考虑放射免疫治疗，推荐双侧空芯针活检，病理医生应提供所有细胞组分的百分比以及累及骨髓的细胞组分的百分比。如果以观察作为初始治疗，骨髓活检可以延迟进行。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

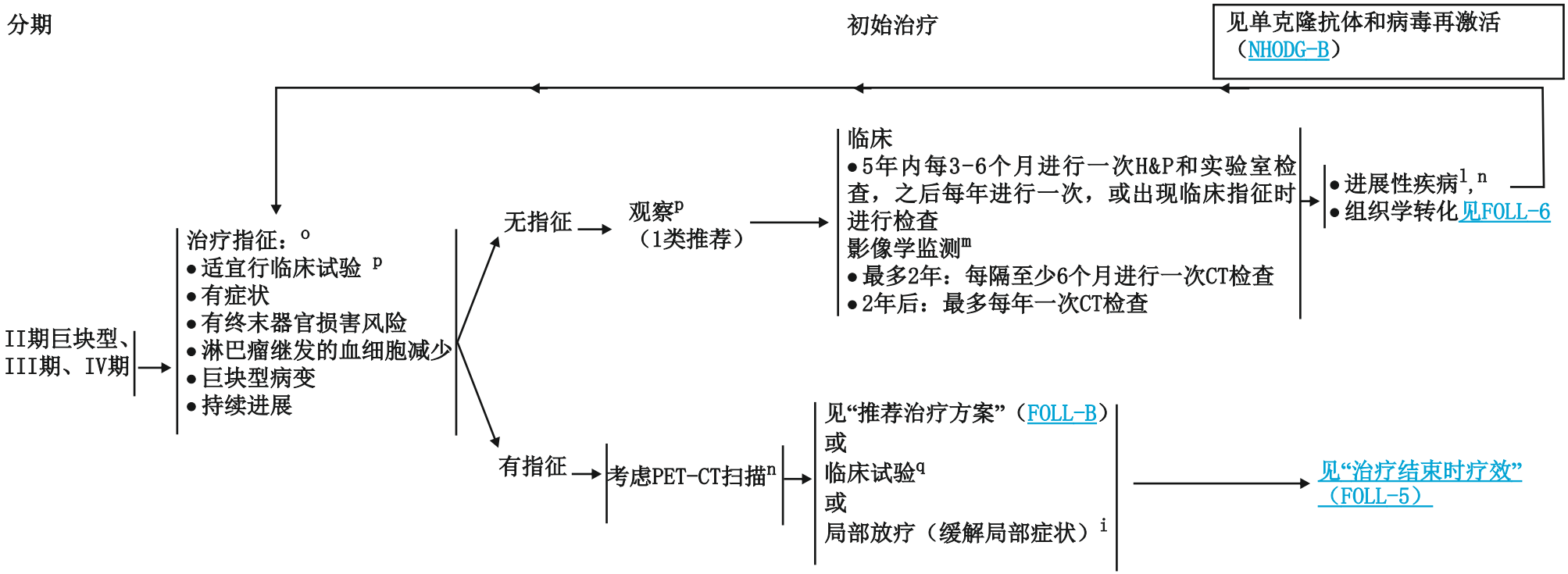
# NCCN指南2015年第2版
# 滤泡性淋巴瘤（1-2级）




[i] 见“放射治疗原则”（NHODG-D）。
[j] 初始化疗或者更广泛的放疗可以提高无失败生存期（FFS），但是尚未显示其能够提高总体生存期。这些都是可供选择的治疗方法。
[k] 当受累野（ISRT）放疗的毒性超过可能的临床获益时，观察可能是合适的选择。
[l] 见“非霍奇金淋巴瘤卢加诺缓解标准”（NHODG-C）。
[m] 只要出现临床指征均应进行影像学检查。对于影像学监测，参见关于影像学推荐共识的讨论。
[n] 考虑进展性疾病的患者中存在组织学转化的可能性，特别是在LDH水平进行性升高、单一病灶不成比例地增大、出现结外病变或有新发B症状时。如果临床怀疑存在转化，FDG-PET可能有助于确定疑似转化的区域。FDG-PET扫描发现明显的异质性或高FDG摄取部位可能存在转化，进行的活检应为引导下的FDG摄取最高部位活检。功能成像阳性不能替代活检诊断组织学转化。一旦证实组织学转化，应采用基于蒽环类药物的治疗方案。见“组织学转化的治疗”（FOLL-6）。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。




i 见“放射治疗原则”（NHODG-D）。

l 见“非霍奇金淋巴瘤卢加诺缓解标准”（NHODG-C）。

m 只要出现临床指征均应进行影像学检查。对于影像学监测，参见关于影像学推荐共识的讨论。

n 考虑进展性疾病的患者中存在组织学转化的可能性，特别是在LDH水平进行性升高、单一病灶不成比例地增大、出现结外病变或有新发B症状时。如果临床怀疑存在转化，FDG-PET可能有助于确定疑似转化的区域。FDG-PET扫描发现明显的异质性或高FDG摄取部位可能存在转化，进行的活检应为引导下的FDG摄取最高部位活检。功能成像阳性不能替代活检诊断组织学转化。一旦证实组织学转化，应采用基于蒽环类药物的治疗方案。见“组织学转化的治疗”（FOLL-6）。

o 见“GELF标准”（FOLL-A）。

p 观察期患者可考虑合适临床试验。

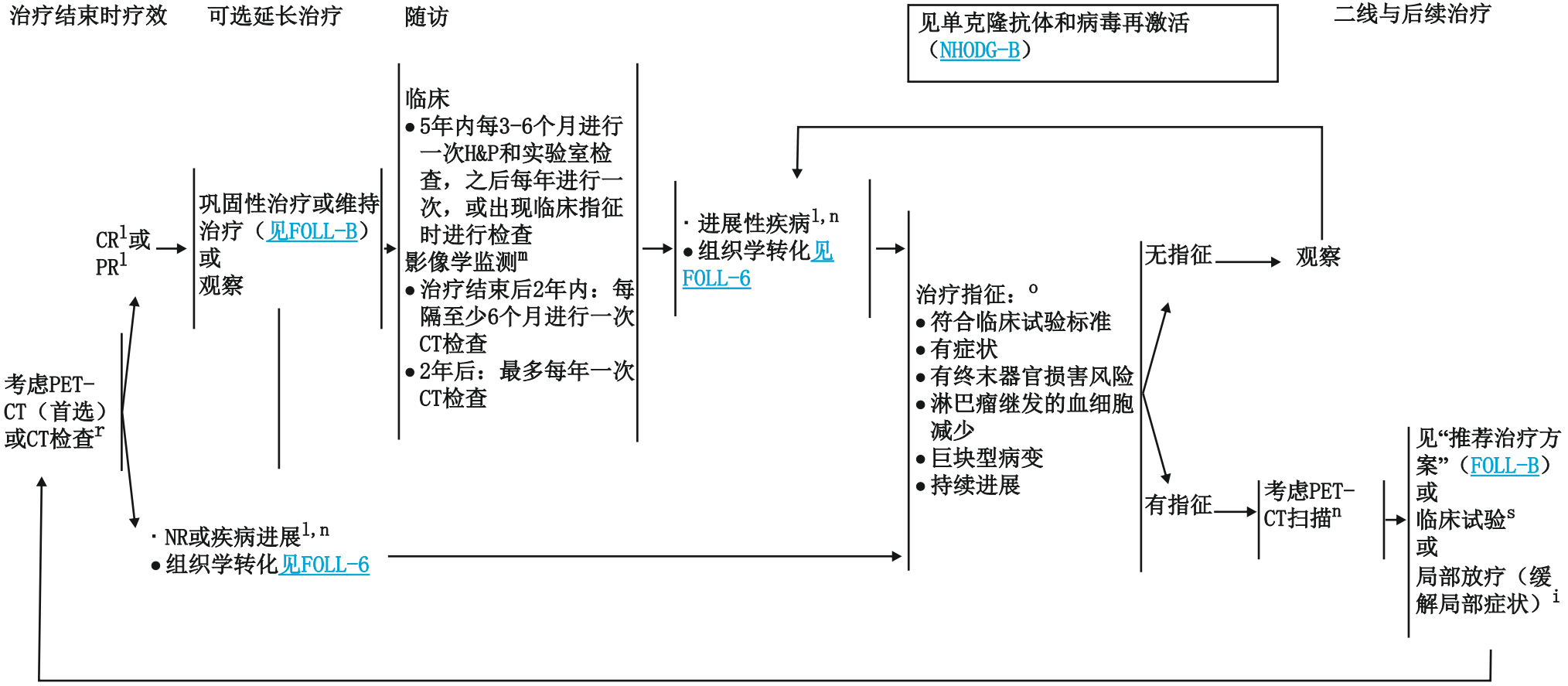
q 鉴于常规治疗不可治愈本病，考虑临床试验作为一线治疗。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

# NCCN指南2015年第2版
# 滤泡性淋巴瘤（1-2级）

治疗结束时疗效　　可选延长治疗　　随访　　二线与后续治疗




[i] 见“放射治疗原则”（NHODG-D）。

[l] 见“非霍奇金淋巴瘤卢加诺缓解标准”（NHODG-C）。

[m] 只要出现临床指征均应进行影像学检查。对于影像学监测，参见关于影像学推荐共识的讨论。

[n] 考虑进展性疾病的患者中存在组织学转化的可能性，特别是在LDH水平进行性升高、单一病灶不成比例地增大、出现结外病变或有新发B症状时。如果临床怀疑存在转化，FDG-PET可能有助于确定疑似转化的区域。FDG-PET扫描发现明显的异质性或高FDG摄取部位可能存在转化，进行的活检应为引导下的FDG摄取最高部位活检。功能成像阳性不能替代活检诊断组织学转化。一旦证实组织学转化，应采用基于蒽环类药物的治疗方案。见“组织学转化的治疗”（FOLL-6）。

[o] 见“GELF标准”（FOLL-A）。

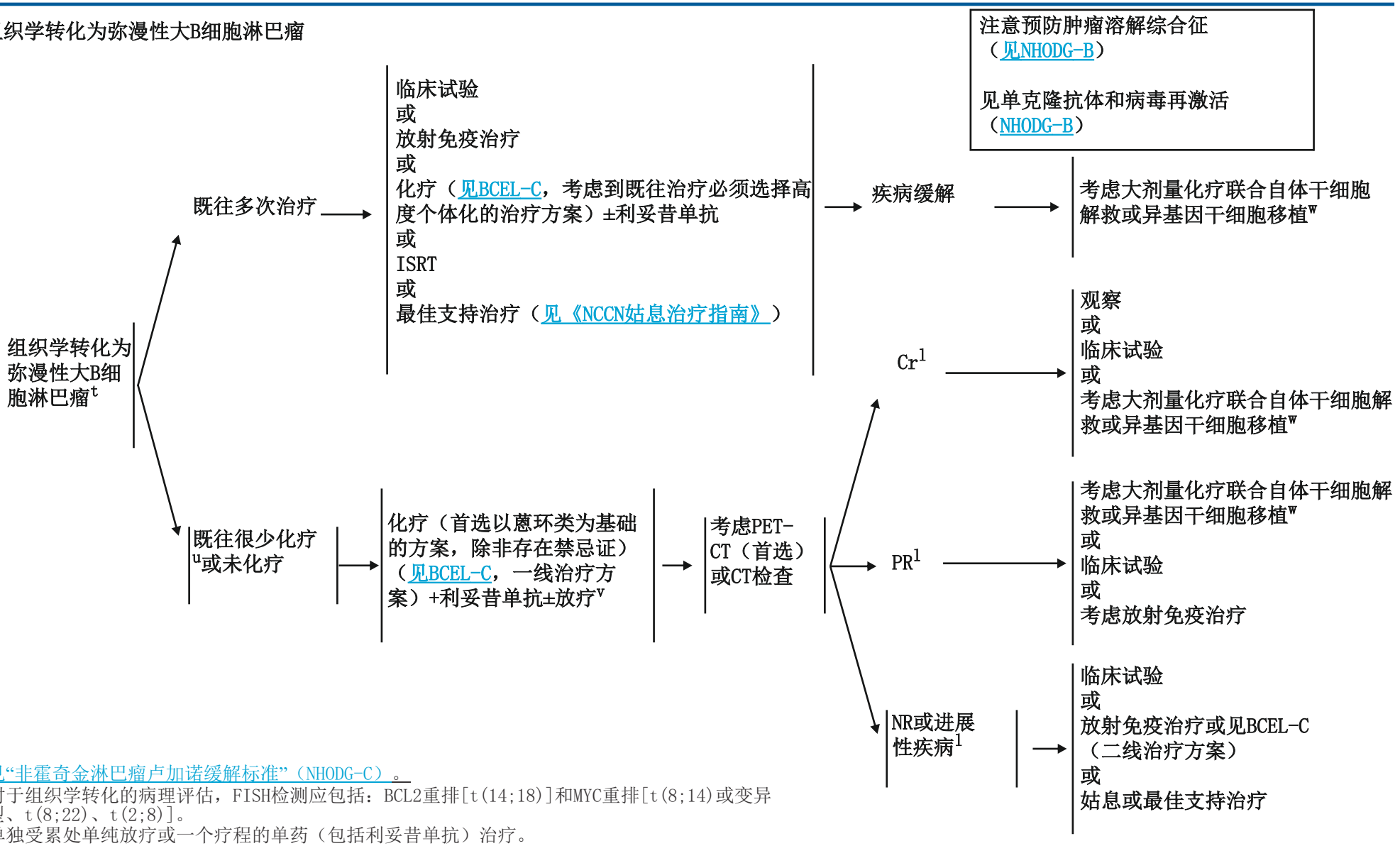
[r] PET阳性PR与PFS缩短相关（见讨论），但是，在此时点的补充治疗还没有显示能改变结局。

[s] 临床试验可以包括新药、新的治疗方案或移植。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

组织学转化为弥漫性大B细胞淋巴瘤




[l] 见“非霍奇金淋巴瘤卢加诺缓解标准”（NHODG-C）。
[t] 对于组织学转化的病理评估，FISH检测应包括：BCL2重排[t(14;18)]和MYC重排[t(8;14)或变异型、t(8;22)、t(2;8)]。
[u] 单独受累处单纯放疗或一个疗程的单药（包括利妥昔单抗）治疗。
[v] 如果组织学转化呈局灶性，考虑加用放疗。
[w] 强烈推荐在参加临床试验的情况下采用这种治疗。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

# NCCN指南2015年第2版
# 滤泡性淋巴瘤（1-2级）

## GELF标准[a,b]

- 受累淋巴结区≥3，每个区域的淋巴结直径≥3cm
- 任何淋巴结或结外瘤块直径≥7cm
- B症状
- 脾大
- 胸腔积液或腹水
- 血细胞减少（白细胞<1.0 x $10^9$/L和/或血小板<100 x $10^9$/L）
- 白血病（恶性细胞> 5.0×$10^9$/L）

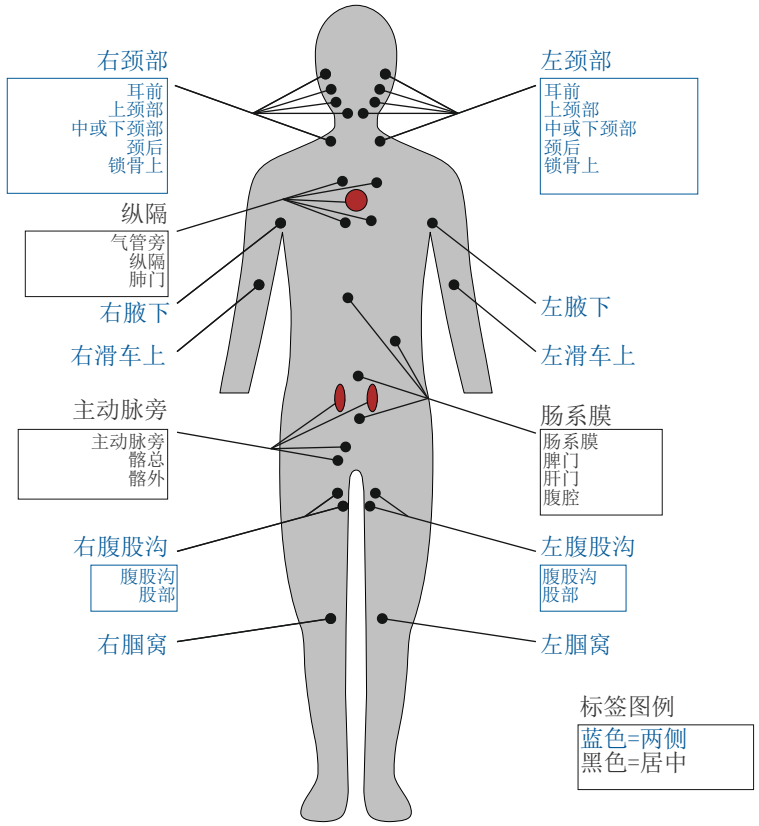
## FLIPI - 1标准[a,c,d]

| | |
|---|---|
| 年龄 | ≥60岁 |
| 安阿伯分期系统 | III |
| 血红蛋白水平 | <12g/dL |
| 血清LDH水平 | >ULN（正常上限） |
| 受累淋巴结区数目[d] | ≥5岁 |

**根据FLIPI表的风险分组**

| | 风险因素数量 |
|---|---|
| 低危 | 0-1 |
| 中危 | 2 |
| 高危 | ≥3 |

## 淋巴结区




用于计算受累淋巴结区数目的人体模型。[e]

© 2007 Dana-Farber癌症研究所。
保留所有权利。特此授权用复印或类似方法复制本图像用于医学实践或用于研究目的。未经Dana-Farber癌症研究所的明确的书面同意而用于其他目的则是侵犯Dana-Farber癌症研究所版权的行为。

[a]这提供了有用的预后信息，可用于指导治疗决策。

[b]Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, et al.Doxorubicin containing regimen with or without interferon alfa 2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaire 86 trial.J Clin Oncol 1998;16:2332-2338.

[c]本研究最初发表于《Blood》。Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al.Follicular lymphoma international prognostic index.Blood 2004;104:1258-1265.(c) the American Society of Hematology.

[d]FLIPI-2 (Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al.J Clin Oncol 2009;27:4555-4562) predicts for outcomes after active therapy, see Discussion.

[e]该淋巴结分区图在FLIPI-1标准中用于计算淋巴结区域数目，不同于常用的安阿伯分区图。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

# NCCN指南2015年第2版
# 滤泡性淋巴瘤（1-2级）

推荐治疗方案[a,b]
（按优先顺序排列）

## 一线治疗[c]

- 苯达莫司汀+利妥昔单抗（1类推荐）
- RCHOP（利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）（1类推荐）
- RCVP（利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、强的松）（1类推荐）
- 利妥昔单抗（每周给予375mg/m²，共四次）
- 来那度胺+利妥昔单抗（3类推荐）

## 老年或体弱患者的一线治疗 （如医生认为上述方案均不耐受）

- 利妥昔单抗（首选）（每周375mg/m²，共四次）
- 烷化剂单药（如苯丁酸氮芥或环磷酰胺）±利妥昔单抗
- 放射免疫治疗[d,e] （2B类推荐）

## 一线巩固或延长给药治疗（可选）[f]

- 高肿瘤负荷患者采用利妥昔单抗维持治疗：每8周给予375mg/m²一次，持续12次（1类推荐）。
- 如果接受利妥昔单抗单药治疗作为初始治疗，应继以利妥昔单抗维持巩固治疗：每8周给予375 mg/m²一次，共4次。
- 放射免疫治疗（化疗或化学免疫治疗诱导方案后）[d,e,g]

## 二线与后续治疗方案

- 化学免疫治疗（同一线治疗下方案）
- 利妥昔单抗
- 来那度胺±利妥昔单抗
- 放射免疫治疗[d,e] （1类推荐）
- Idelalisib[i]
- 氟达拉滨[h]+利妥昔单抗
- RFND[h,j]（利妥昔单抗、氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松）
- 见“DLBCL的二线治疗”（BCEL-C 2/4） 不考虑可移植性

## 二线巩固或延长给药

- 利妥昔单抗维持治疗： 每12周给予375mg/m²一次，持续2年（1类推荐）（可选）。
- 大剂量化疗联合自体干细胞解救
- 对经过严格选择的患者，可进行异基因干细胞移植

对于局部巨块型或症状性患者，可考虑IFRT 4-30Gy±附加全身治疗。

注意预防肿瘤溶解综合征（见NHODG-B）
见单克隆抗体和病毒再激活（NHODG-B）

[a]见方案的参考文献(FOLL-B 2/3和FOLL-B 3/3)。
[b]初始治疗的选择需要考虑的因素很多，包括年龄、合并症和未来治疗的可能性（如辅以干细胞解救[SCR]的大剂量化疗[HDT]）。因此，治疗选择应该高度个体化。
[c]在各种联合化疗方案中加入利妥昔单抗均能够提高总缓解率、延长缓解持续时间和无进展生存期。另外，一些研究已经证实利妥昔单抗能够带来总体生存期的获益。
[d]要求所选患者具有足够的骨髓细胞性（>15%）、骨髓中淋巴瘤细胞<25%，并且血小板>100,000个。对于既往接受过自体造血干细胞解救的患者，强烈建议其转诊至三级医疗中心接受放射免疫治疗。
[e]如果考虑进行放射免疫治疗，建议行双侧骨髓活检，病理医生应提供骨髓所有细胞组分的百分比以及 骨髓中受累细胞组分的百分比。细胞遗传±FISH检查已知的骨髓增生异常综合症（MDS）标记物。截止2010年的更新显示，放射免疫治疗（RIT）后发生MDS的风险有增加趋势。
[f]尚未研究苯达莫司汀+利妥昔单抗后使用放射免疫治疗或延长使用利妥昔单抗进行一线巩固治疗。
[g]含利妥昔单抗的诱导方案对于RIT巩固治疗的全面影响尚不完全清楚。
[h]含氟达拉滨方案负面影响干细胞移植动员。
[h]见“使用B细胞受体抑制剂（依鲁替尼和Idelalisib）的特别注意事项”（NHODG-E）。
[j]RFND方案可伴有干细胞毒性和继发恶性肿瘤（见讨论）。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 推荐治疗方案
## 参考文献

**一线治疗方案**

**苯达莫司汀+利妥昔单抗**

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.Lancet 2013;381:1203-1210.

Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al.Open-label, randomized, noninferiority study of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of advanced indolent NHL or MCL: the BRIGHT study.Blood 2014;123:2944-2952.

**环磷酰胺**

Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G, et al.Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the cancer and leukemia group B. J Clin Oncol 2003;21:5-15.

**RCHOP（利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）**

Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, et al.Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy:9-year follow-up.J Clin Oncol 2004;22:4711-4716.

Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al.Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group.Blood 2005;106:3725-3732.

**RCVP（利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、强的松）**

Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al.Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma.J Clin Oncol 2008;26:4579-4586.

**利妥昔单抗**

Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA, III, et al.Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent Non-Hodgkin's lymphoma.J Clin Oncol 2002;20:4261-4267.

Colombat P, Salles G, Brousse N, et al.Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden:Clinical and molecular evaluation.Blood 2001;97:101-106.

Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, et al.Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98.J Clin Oncol 2010;28:4480-4484.

Ardeshna KM, Qian W, Smith P, et al.Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial.The Lancet Oncology 2014;15:424-435.

**来那度胺±利妥昔单抗**

Martin P, Jung S-H, Johnson JL, et al.CALGB 50803 (Alliance):A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in patients with previously untreated follicular lymphoma [abstract].J Clin Oncol 2014;32:Abstract 8521.

Fowler N, Davis R, Rawal S, et al.Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial.The Lancet Oncology 2014;15:1311-1318.

**放射免疫治疗**

Scholz CW, Pinto A, Linkesch W, et al.90Yttrium ibritumomab tiuxetan as first line treatment for follicular lymphoma. first results from an international phase II clinical trial [abstract].Blood 2010;116:Abstract961.

**一线巩固或延长给药**

**放射免疫治疗（化疗或化学免疫治疗诱导后）**

Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al.Phase III trial of consolidation therapy with Yttrium-90Tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma.J Clin Oncol 2008;26:5156-5164.

Hagenbeek A, Radford J, Van Hoof A, et al.90Y-Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-hodgkin's lymphoma:Updated results after a median follow-up of 66.2 months from the international, randomized, phase III First-Line Indolent Trial (FIT) in 414 Patients [abstract].Blood 2010;116:Abstract 594.

Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al.90Yttrium-ibritumomab tuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma:Updated results after a median follow-up of 7.3 years from the international, randomized, phase III first-line indolent trial.J Clin Oncol 2013;31:1977-1983.

**化学免疫疗法后继以利妥昔单抗**

Salles GA, Seymour JF, Offner F, et al.Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA):A phase 3, randomised controlled trial.The Lancet 2011;377:42-51.

Salles, G, Seymour JF, Feugier P, et al.Updated 6 year follow-up of the PRIMA study confirms the benefit of 2-year rituximab maintenance in follicular lymphoma patients responding to frontline immunochemotherapy [abstract].Blood 2013;122:Abstract 509.

**利妥昔单抗延长给药**

Ghielmini M, Schmitz SH, Cogliatti SB, et al.Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule.Blood 2004;103:4416-4423.

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

转下页



2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

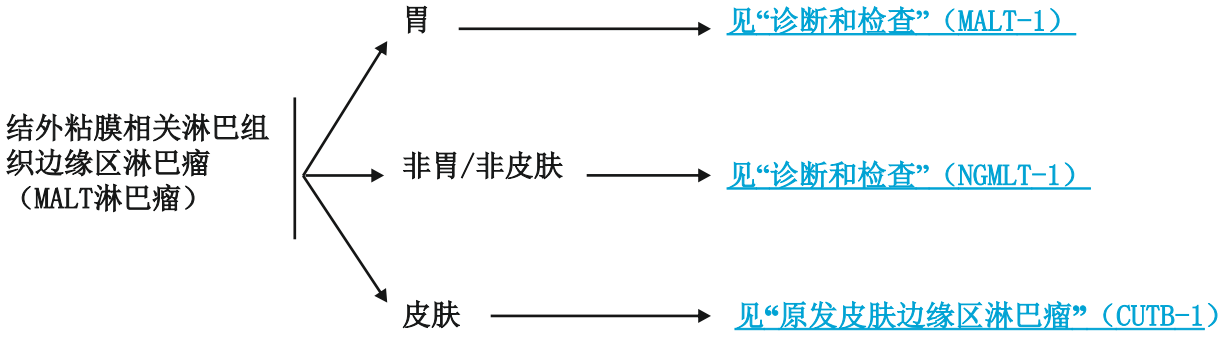
推荐治疗方案
参考文献

二线与后续治疗方案
氟达拉滨+利妥昔单抗
Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, et al.Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade of follicular lymphoma.J Clin Oncol 2005;23:694-704.
Idelalisib
Gopal A, Kahl B, De Vos S, et al.PI3Kδ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma.N Engl J Med 2014;370:1008-1018.
来那度胺±利妥昔单抗
Leonard J, Jung S-H, Johnson JL, et al.CALGB 50401:A randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma [abstract].J Clin Oncol 2012;30:Abstract 8000.
Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, et al.Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma.J Clin Oncol 2009;27:5404-5409.
放射免疫治疗
Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al.Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma.J Clin Oncol 2002;20:3262-3269.
Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al.Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma.J Clin Oncol 2002;20:2453-2463.
利妥昔单抗
McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al.Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program.J Clin Oncol 1998;16:2825-2833.
Ghielmini M, Schmitz SH, Cogliatti SB, et al.Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule.Blood 2004;103:4416-4423.
RFND（利妥昔单抗、氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松）
McLaughlin P, Hagemeister FB, Rodriguez MA, et al.Safety of fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone combined with rituximab in the treatment of stage IV indolent lymphoma.Semin Oncol 2000;27:37-41.

二线巩固或延长给药
利妥昔单抗维持治疗
van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al.Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-hodgkin's lymphoma:Long-term outcome of the EORTC 20981 Phase III randomized Intergroup Study.J Clin Oncol 2010;28:2853-2858.
Forstpointer R, Unterhalt M, Dreyling M, et al.Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas:Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG).Blood 2006;108:4003-4008.



2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。




结内边缘区淋巴瘤 → 见“诊断和检查”（NODE-1）

脾边缘区淋巴瘤 → 见“诊断和检查”（SPLN-1）

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 诊断

基本项目：
- 对所有切片进行血液病理学检查（至少1个为含肿瘤组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊，则需重新活检。[a,b]
- 胃MALT淋巴瘤诊断需要内镜下活检，细针穿刺（FNA）不足以诊断。
- 确诊必须依赖于充分的免疫分型[c,d]
  - ▶IHC抗原谱：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、κ/λ、CD21或CD23、细胞周期蛋白D1，BCL6
    或
  - ▶流式细胞术应做的细胞表面标记物分析：κ/λ、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10
- （胃）幽门螺杆菌染色（HP），如果呈阳性，需行PCR或FISH检测t(11;18)[e]

某些情况下有助于诊断的检查：
- 分子学分析检测：抗原受体基因重排；如果存在浆细胞分化，应确定MYD88突变状况，以区分WM和MZL
- 细胞遗传或FISH：t(1;14)、t(14;18)、t(3;14)、[f] t(11;18)
- FISH或PCR：t(14;18)

→

## 检查

基本项目：
- 体检，注意胃以外的部位（眼、皮肤）
- 体能状态
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- 生化常规
- LDH
- 如组织病理学检测幽门螺杆菌阴性，则行幽门螺杆菌无创检测（粪便抗原检测、尿素呼气试验、血液抗体检测）
- 如果拟用利妥昔单抗，行乙型肝炎检查[g]
- 丙型肝炎检查
- 胸/腹/盆腔诊断质量增强CT
- 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗）

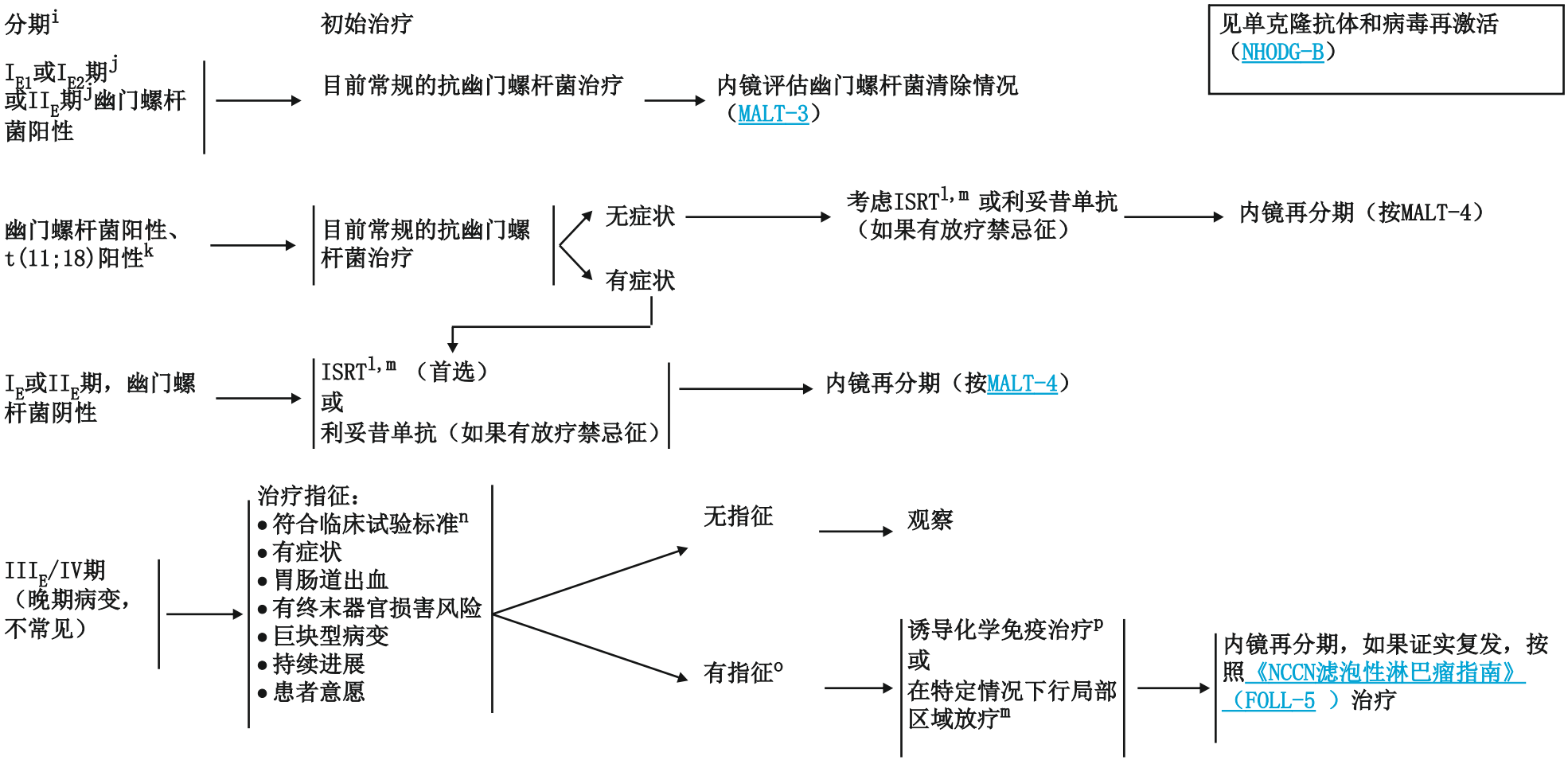
某些情况下有助于诊断的检查：
- 骨髓活检±穿刺涂片
- 如果需要蒽环类或蒽二酮为基础的方案，行MUGA扫描/超声心动图
- 超声内镜（如有）下多个解剖部位活检[h]
- 讨论生育问题和精子储存
- 血清蛋白电泳（SPEP）

→ 见“初始治疗”（MALT-2）

[a]在出现不足以确诊的不典型淋巴细胞浸润且幽门螺杆菌阳性时，应当在治疗幽门螺杆菌之前重新活检以确诊或者排除淋巴瘤。
[b]任何区域的DLBCL病变，应该按照《NCCN弥漫性大B细胞淋巴瘤指南》（BCEL-1）进行治疗。
[c]典型的免疫表型：CD10-、CD5-、CD20+和细胞周期蛋白 D1-、BCL2滤泡。
[d]见“免疫分型和基因检测在成熟B细胞和NK/T细胞淋巴瘤的鉴别诊断中的应用”（NHODG-A）。
[e]伴t(11;18)的胃MALT淋巴瘤患者更容易出现局部晚期病变，抗生素治疗不太可能有效。
[f]若细胞周期蛋白D1的IHC呈阳性，不必进行t(11;14)的FISH检测。
[g]要求进行乙型肝炎病毒的检查，原因是免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的风险。无风险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原及核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测e抗原。如果呈阳性，则测定病毒载量并咨询消化科医师。
[h]这尤其适用于幽门螺旋杆菌呈阳性的病例，因为肿瘤缓解与肿瘤侵袭的深度相关

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。



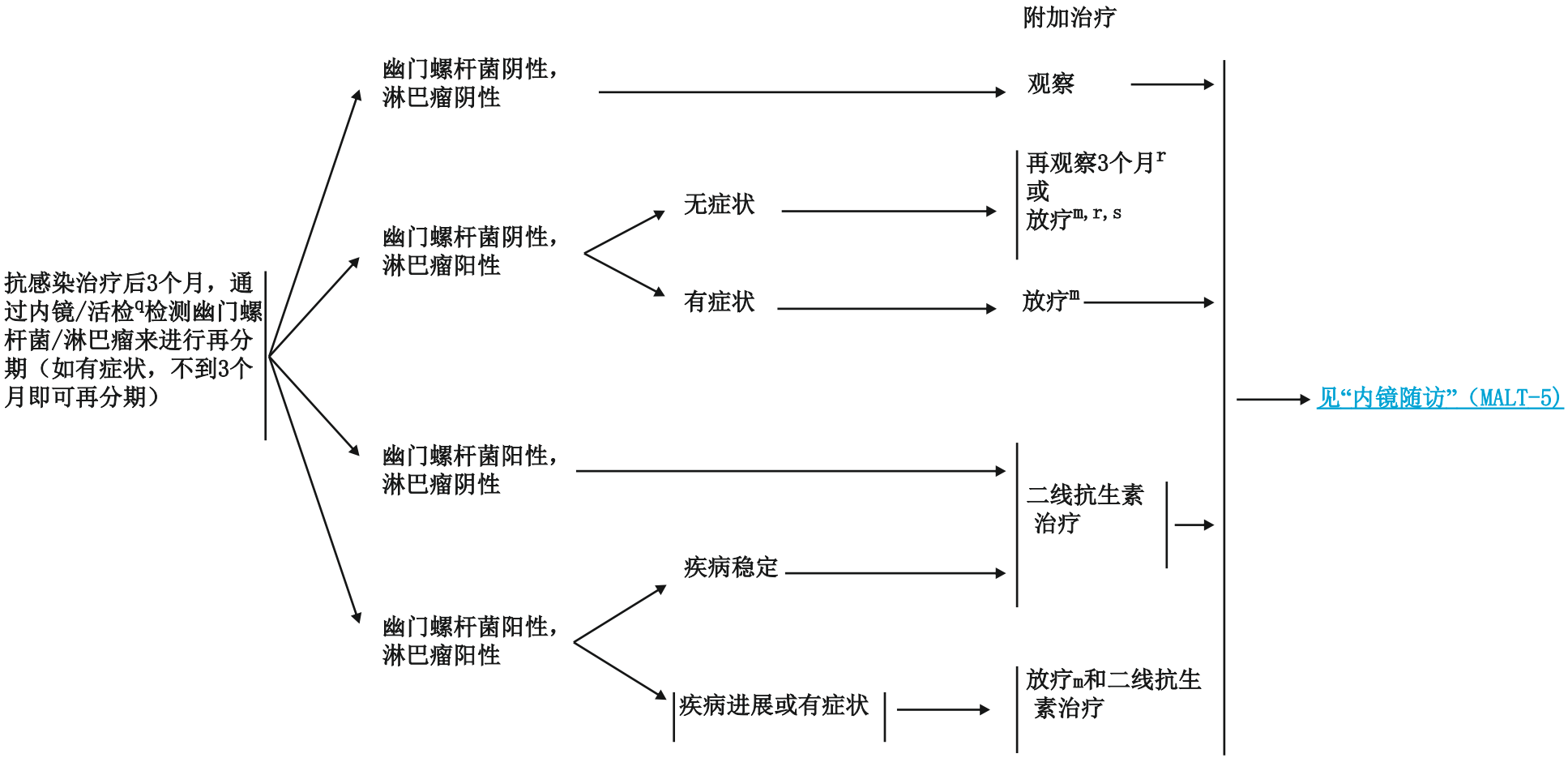

[i]见“胃肠道淋巴瘤的卢加诺分期系统”（MALT-A）。
[j]若粘膜下层或局部淋巴结受累，则抗生素治疗不太可能有效。如评估为疾病持续，可考虑尽早进行放疗。
[k]t(11;18)是抗生素治疗肿瘤无缓解（<5%）的一个预测因素，这些患者使用抗生素以消除幽门螺杆菌感染。这些患者应当考虑采用其他淋巴瘤治疗。Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestraux A, et al. t(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to H. pylori eradication. Gastroenterology 2002;122:1286-1294.

[l]如果组织学和血清抗体均阴性，建议放疗。
[m]见“放射治疗原则”（NHODG-D）。
[q]鉴于常规治疗不可治愈本病，考虑临床试验作为一线治疗。
[o]仅在一些特殊的临床情况下行手术切除（如危及生命的出血）。
[p]见“推荐治疗方案”（FOLL-B）。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

抗生素治疗后3个月再分期和内镜随访

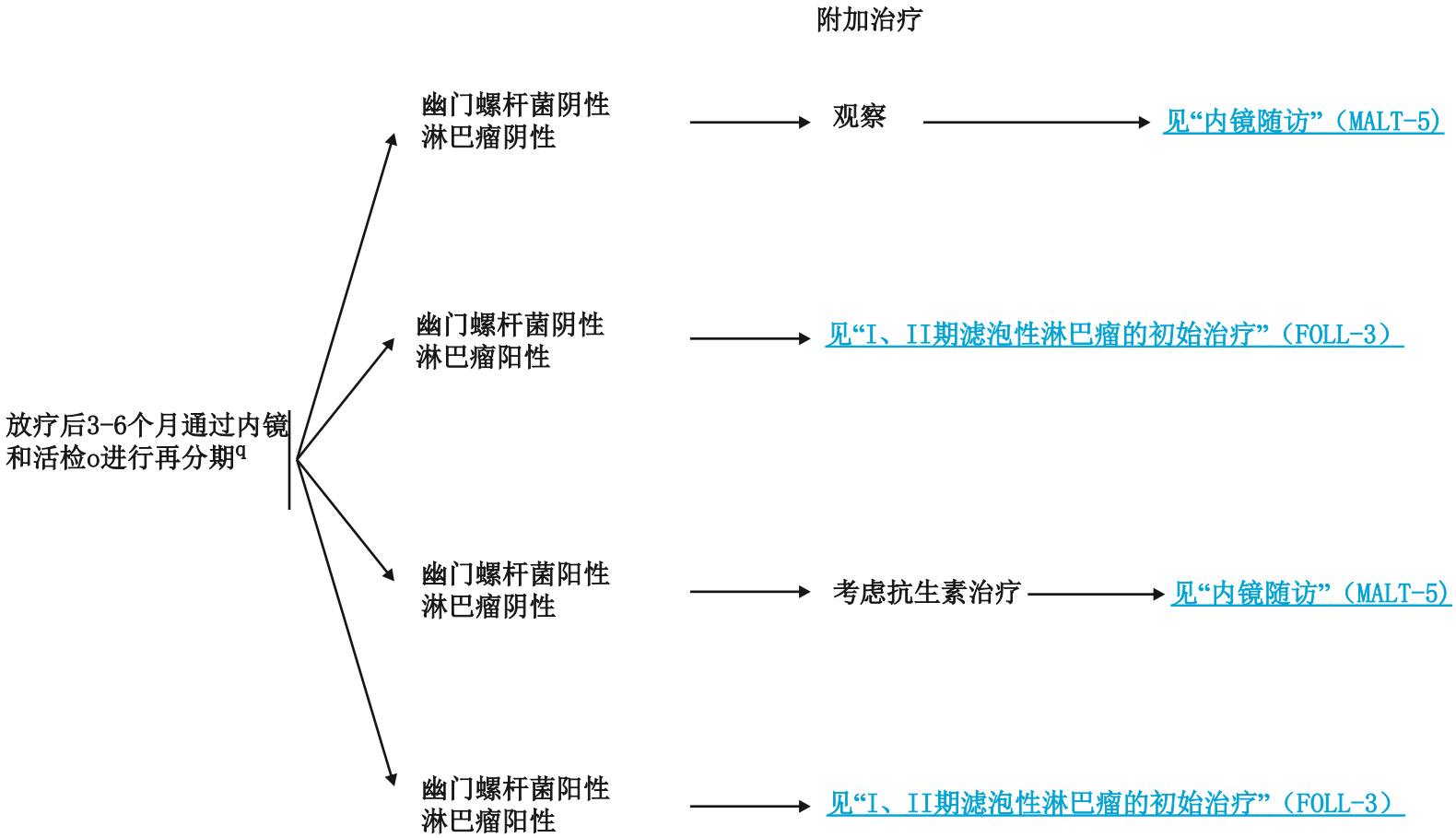



m见“放射治疗原则”（NHODG-D）。
q活检以排除大细胞淋巴瘤。任何区域的DLBCL病变，应该按照《NCCN弥漫性大B细胞淋巴瘤指南》（BCEL-1）进行治疗。
r如果再次评价提示病变在缓慢好转或者无症状也无进展，可继续观察。放疗可考虑在观察3个月后进行，也可延长至18个月后（2B类推荐）。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

放疗后3-6个月再分期和内镜随访

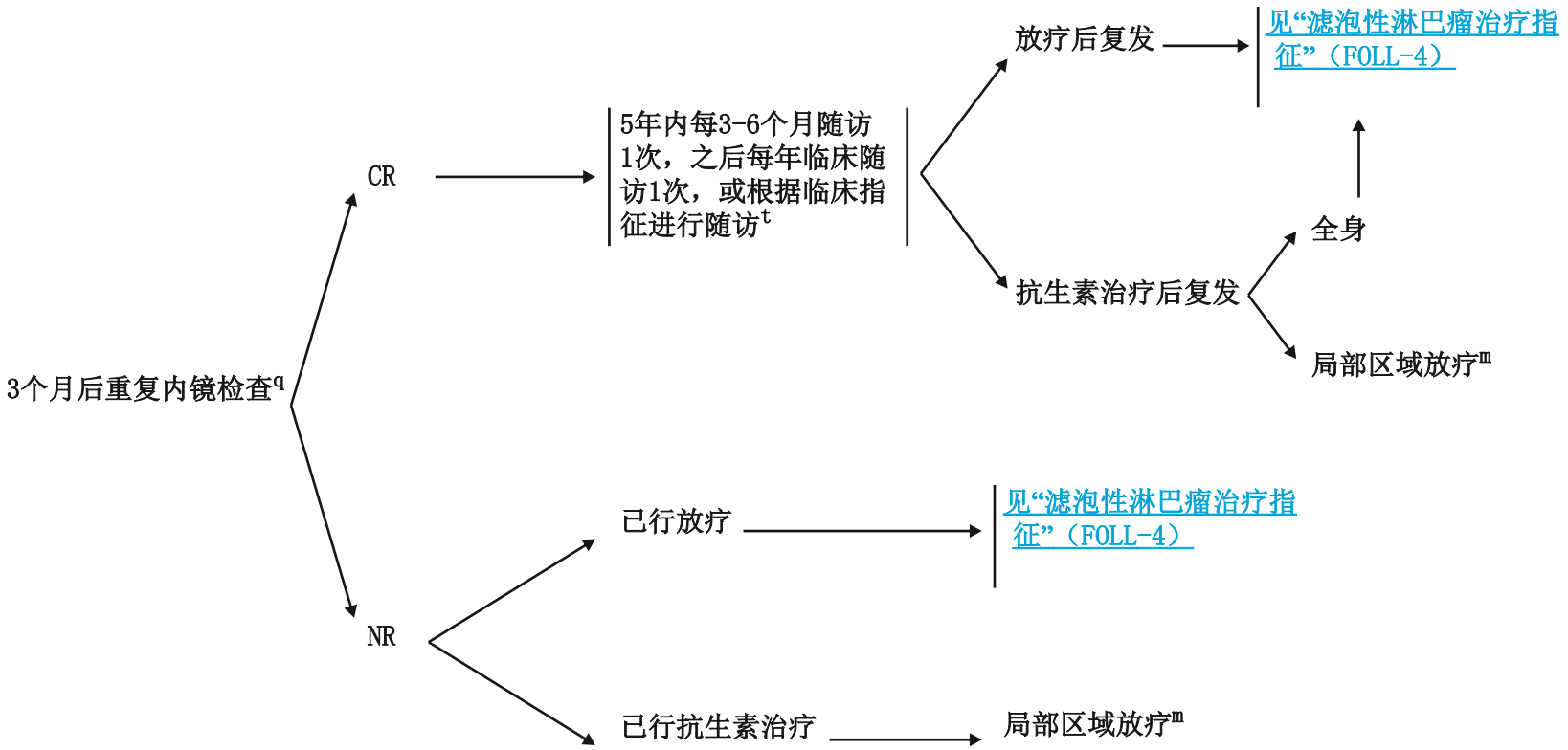



[q]活检以排除大细胞淋巴瘤。任何区域的DLBCL病变，应该按照《NCCN弥漫性大B细胞淋巴瘤指南》（BCEL-1）进行治疗。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

内镜随访




[m]见“放射治疗原则”（NHODG-D）。
[q]活检以排除大细胞淋巴瘤。任何区域的DLBCL病变，应该按照《NCCN弥漫性大B细胞淋巴瘤指南》（BCEL-1）进行治疗。
[t]内镜和影像随访的最佳间隔未知。NCCN成员机构的内镜和影像随访是按症状进行的。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

胃MALT淋巴瘤分期：不同分期系统的比较

| 胃肠道淋巴瘤的卢加诺分期系统 | | 安阿伯分期系统 | 适用于胃淋巴瘤的TNM分期系统 | 肿瘤范围 |
|---|---|---|---|---|
| $I_E$期 | 局限于胃肠道[a] | | | |
| | $I_{E1}$=粘膜、粘膜下层 | $I_E$ | T1 N0 M0 | 粘膜、粘膜下层 |
| | $I_{E2}$=固有肌层、浆膜 | $I_E$ | T2 N0 M0 | 固有肌层 |
| | | $I_E$ | T3 N0 M0 | 浆膜 |
| $II_E$期 | 扩散到腹腔 | | | |
| | $II_{E1}$=局部淋巴结受累 | $II_E$ | T1-3 N1 M0 | 胃周淋巴结 |
| | $II_{E2}$=远处淋巴结受累 | $II_E$ | T1-3 N2 M0 | 更远部位的淋巴结 |
| $II_E$期 | 突破浆膜层累及邻近器官或组织 | $II_E$ | T4 N0 M0 | 侵及邻近结构 |
| IV期[b] | 弥漫性结外受累或伴有横膈上淋巴结受累 | $III_E$ | T1-4 N3 M0 | 横膈两侧淋巴结/远处转移（例如骨髓或者其他结外部位） |
| | | IV | T1-4 N0-3 M1 | |

Yahalom J et al. Extranodal Marginal Zone B-cell Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT lymphoma) in Mauch et al eds. Non-Hodgkin's Lymphomas. Philadelphia: Lippincott, 2004:352. (http://lww.com)

[a]单个原发病灶或多个非连续性病灶。

[b]MALT淋巴瘤中的多个结外部位受累在生物学上不同于其他淋巴瘤中的多个结外部位受累，前者的每个结外受累部位可以分别切除或放疗。相反，有弥漫淋巴结受累的MALT淋巴瘤的生物学行为更像结内边缘区淋巴瘤或弥漫性滤泡性淋巴瘤。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

# NCCN指南2015年第2版
## 结外边缘区B细胞淋巴瘤[a]
## 非胃型MALT淋巴瘤[b]

NCCN指南索引
NHL目录
讨论

### 诊断

基本项目：
- 对所有切片进行血液病理学检查（至少1个为含肿瘤组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊，则需重新活检。
- 确诊必须依赖于充分的免疫分型[c,d]
  - ▶IHC抗原谱：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、κ/λ、CD21或CD23、细胞周期蛋白D1
    或
  - ▶流式细胞术应做的细胞表面标记物分析：κ/λ、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10

某些情况下有助于诊断的检查：
- 分子学分析检测：抗原受体基因重排；如果存在浆细胞分化，应确定MYD88突变状况，以区分WM和MZL；PCR检测t(11;18)
- 细胞遗传或FISH：t(11;18)、t(11;14)、t(3;14)
- FISH或PCR：t(14;18)

→

### 检查

基本项目：
- 体检和体能状态
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- 生化常规
- LDH
- 如果拟用利妥昔单抗，行乙型肝炎检查[e]
- 丙型肝炎检查
- 胸/腹/盆腔诊断质量增强CT
- 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗）

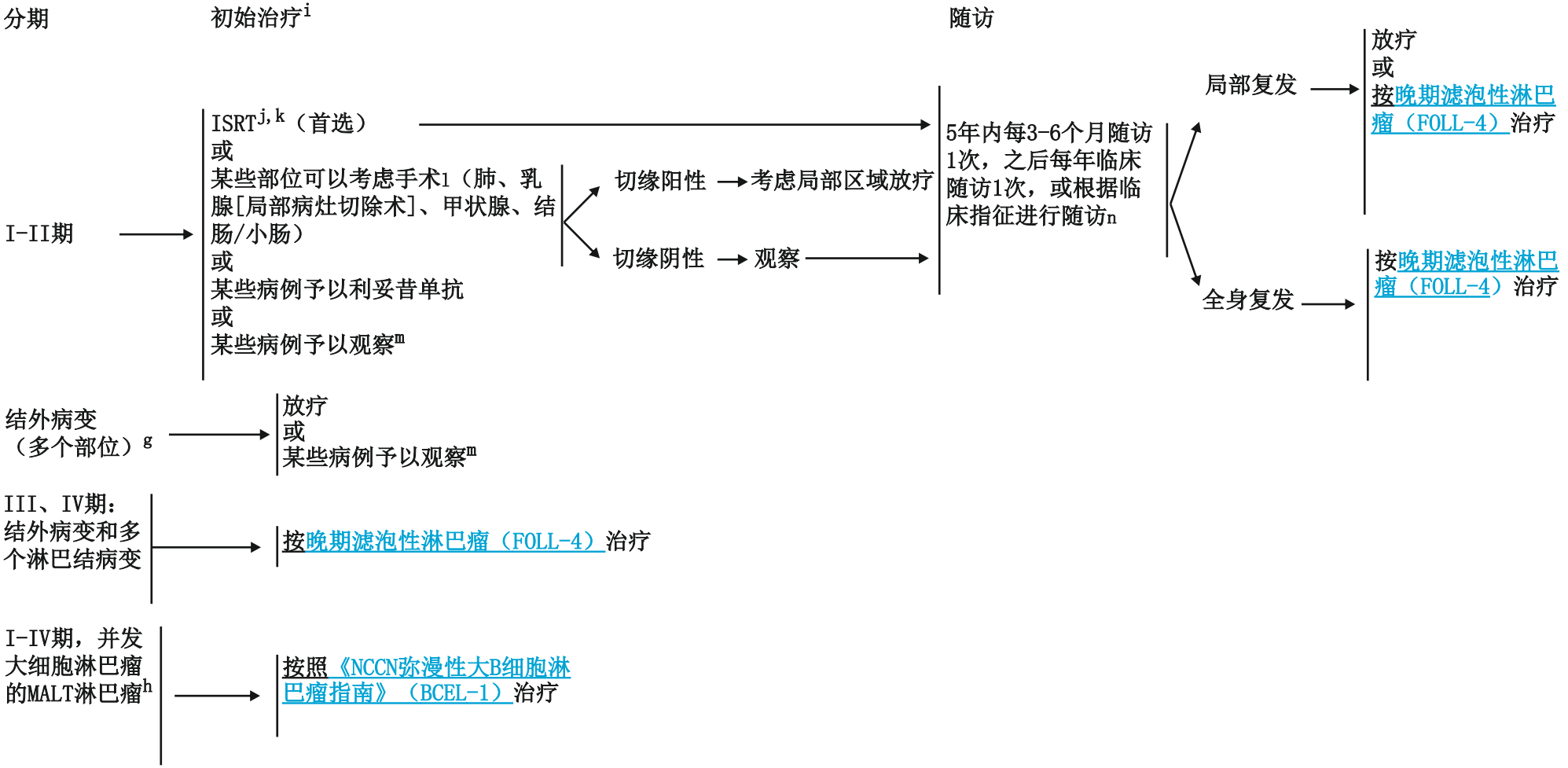
某些情况下有助于诊断的检查：
- 如果需要蒽环类或蒽二酮为基础的方案，行MUGA扫描/超声心动图
- 骨髓活检±穿刺涂片
- 内镜下多个解剖部位活检[f]
- PET-CT扫描
- MRI
- 讨论生育问题和精子储存
- 血清蛋白电泳（SPEP）

→ 见“初始治疗”（NGMLT-2）

[a]胃以外结外边缘区淋巴瘤的典型部位包括：肠（小肠及大肠）、乳腺、头颈、肺、眼附属器、卵巢、腮腺、前列腺和唾液腺。已经报道多种感染性病原体与多个非胃部位淋巴瘤的发生有关，但是治疗并不需要测定这些病原体。
[b]该指南适用于非皮肤；原发皮肤边缘区淋巴瘤，见CUTB。
[c]典型的免疫表型：CD10-、CD5-、CD20+、CD23-/+、CD43-/+、细胞周期蛋白 D1-、BCL2滤泡。
[d]见“免疫分型和基因检测在成熟B细胞和NK/T细胞淋巴瘤的鉴别诊断中的应用”（NHODG-A）。
[e]要求进行乙型肝炎病毒的检查，原因是免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的风险。无风险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原及核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测e抗原。如果呈阳性，则测定病毒载量并咨询消化科医师。
[f]当头部/颈部或肺部为原发病灶时，考虑行上消化道内镜检查。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。




[g]诊断和复发时每个部位均有治疗指征（例如双侧结膜）。
[h]当DLBCL与MALT淋巴瘤共存时，按DLBCL治疗。见《NCCN弥漫性大B细胞淋巴瘤指南》（BCEL-1）。
[i]根据眼部和皮肤边缘区淋巴瘤患者接受抗生素治疗后有好转的零星报道，一些医生会在开始其他治疗前先给予一个疗程的多西环素经验性治疗。
[j]剂量取决于部位，眼部受累时应减量。
[k]见"放射治疗原则"（NHODG-D）。
[l]用于确诊的手术切除可能就是合适的治疗方法。
[m]对于进行切除活检的患者，以及受累野放疗或全身治疗可能产生明显合并症的患者考虑仅给予观察。
[n]随访内容包括诊断性检查以及根据临床指征进行影像学检查。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 诊断[a]

基本项目：

- 对所有切片进行血液病理学检查（至少1个为含肿瘤组织的石蜡块）。
  如果认为所获标本不足以确诊，则需重新活检。
- 单独细针穿刺（FNA）或空芯针活检不宜作为淋巴瘤初始诊断的依据。
  但是在某些情况下，当淋巴结难以切除或切取活检时，联合空芯针和FNA活检并结合辅助检查（免疫组化、流式细胞术、PCR检测IgH和TCR基因重排、FISH检测主要的染色体易位）可以为鉴别诊断提供充分的信息。不能依据FNA进行组织学分级。
- 确诊必须依赖于充分的免疫分型[b,c]
  - ▶IHC抗原谱：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、κ/λ、CD21或CD23、细胞周期蛋白D1或
  - ▶流式细胞术应做的细胞表面标记物分析：κ/λ、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10
- 病灶局限的年轻患者，应考虑为儿童型结内边缘区淋巴瘤。

某些情况下有助于鉴别诊断的检查：

- 分子学分析检测：抗原受体基因重排；如果存在浆细胞分化，应确定MYD88突变状况，以区分WM和MZL；PCR检测t(11;18)
- 细胞遗传或FISH：t(11;18)、t(1;14)、del(13q)、del(7q)
- FISH或PCR：t(14;18)

## 检查

基本项目：

- 体检和体能状态
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- 生化常规
- LDH
- 如果拟用利妥昔单抗，行乙型肝炎检查[d]
- 丙型肝炎检查
- 胸/腹/盆腔诊断质量增强CT
- 骨髓活检+穿刺涂片以证实临床I-II期病变[e]
- 评估以排除结外原发病灶
  - ▶颈部淋巴结：眼睛、腮腺、甲状腺和唾液腺
  - ▶腋窝淋巴结：肺、乳腺和皮肤
  - ▶纵隔/肺门淋巴结：肺部
  - ▶腹部淋巴结：脾脏和胃肠淋巴结
  - ▶腹股沟/髂淋巴结：胃肠道和皮肤
- 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗）

某些情况下有助于诊断的检查：

- 如果需要蒽环类或蒽二酮为基础的方案，行MUGA扫描/超声心动图
- 其他必要的影像学检查
- PET-CT扫描
- 讨论生育问题和精子储存
- 血清蛋白电泳（SPEP）

→ 按照《NCCN滤泡性淋巴瘤指南》（FOLL-2）治疗

[a]淋巴结MZL是一种罕见的疾病，最常见于结外MALT的淋巴结播散；必须与淋巴结FL、MCL、淋巴浆细胞淋巴瘤和CLL进行鉴别，后几种病变更为常见。

[b]典型的免疫表型：CD10-、CD5-、CD20+、CD23-/+、CD43-/+和细胞周期蛋白D1、BCL2滤泡。

[c]见"免疫分型/基因检测在成熟B细胞和NK/T细胞淋巴瘤的鉴别诊断中的应用"（NHODG-A）。

[d]要求进行乙型肝炎病毒的检查是因为免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的风险。无风险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原及核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测e抗原。如果呈阳性，则测定病毒载量并咨询消化科医师。

[e]双侧或者单侧空芯针活检组织应＞2 cm。如果考虑放射免疫治疗，推荐双侧空芯针活检，病理医生应提供所有细胞组分的百分比以及累及骨髓的细胞组分的百分比。如果以观察作为初始治疗，骨髓活检可以延迟进行。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 诊断

基本项目：
- 对所有切片进行血液病理学检查（至少1个为含肿瘤组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊，则需重新活检。[a]
- 单独细针穿刺（FNA）或空芯针活检不宜作为淋巴瘤初始诊断的依据。但是在某些情况下，当淋巴结难以切除或切取活检时，联合空芯针和FNA活检并结合辅助检查（免疫组化、流式细胞术、PCR检测IgH和TCR基因重排、FISH检测主要的染色体易位）可以为鉴别诊断提供充分的信息。
- 确诊必须依赖于充分的免疫分型[b,c]
  - ▶IHC抗原谱：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、κ/λ、CD21 或 CD23、细胞周期蛋白D1、IgD、CD43、膜联蛋白A1 或
  - ▶流式细胞术应做的细胞表面标记物分析（外周血、骨髓或组织）：κ/λ、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10、CD43、CD103

某些情况下有助于诊断的检查：
- 分子学分析检测：抗原受体基因重排；如果存在浆细胞分化，应确定MYD88突变状况，以区分WM和MZL；BRAF突变状态，通过IHC或测序区分MZL和HCL；PCR检测t(11;18)
- 细胞遗传或FISH：CLL抗原谱；t(11;18)、t(11;14)、del(7q)
- FISH或PCR：t(14;18)

→

## 检查

基本项目：
- 体检和体能状态
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- 生化常规
- LDH
- 如果拟用利妥昔单抗，行乙型肝炎检查[d]
- 丙型肝炎检查
- 胸/腹/盆腔诊断质量增强CT
- 骨髓活检±穿刺涂片
- 血清蛋白电泳（SPEP）和/或免疫球蛋白定量
- 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗）

某些情况下有助于诊断的检查：
- 其他必要的影像学检查
- PET-CT扫描
- 讨论生育问题和精子储存
- 血免疫固定电泳（免疫球蛋白水平升高或SPEP阳性）
- 冷球蛋白
- 直接库姆斯检测

→ 见“治疗”（SPLN-2）

[a]因为SMZL的免疫表型是非特异的，并且骨髓形态特征可能没有诊断价值，所以SMZL的确诊往往通过脾切除才能作出。但SMZL的诊断可通过骨髓±外周血中出现某种小淋巴细胞确定，该细胞有免疫球蛋白（Ig）轻链限制性，缺乏其他小B细胞淋巴瘤的特征（CD5、CD10、细胞周期蛋白D1）。有时可能在石蜡切片中存在可检测的浆细胞样分化伴胞浆Ig。这时，鉴别诊断可包括淋巴浆细胞淋巴瘤。如果骨髓活检可以证实存在特征性的窦内淋巴细胞浸润以及相符的免疫表型，那么仅凭骨髓活检即可以强烈地提示诊断。

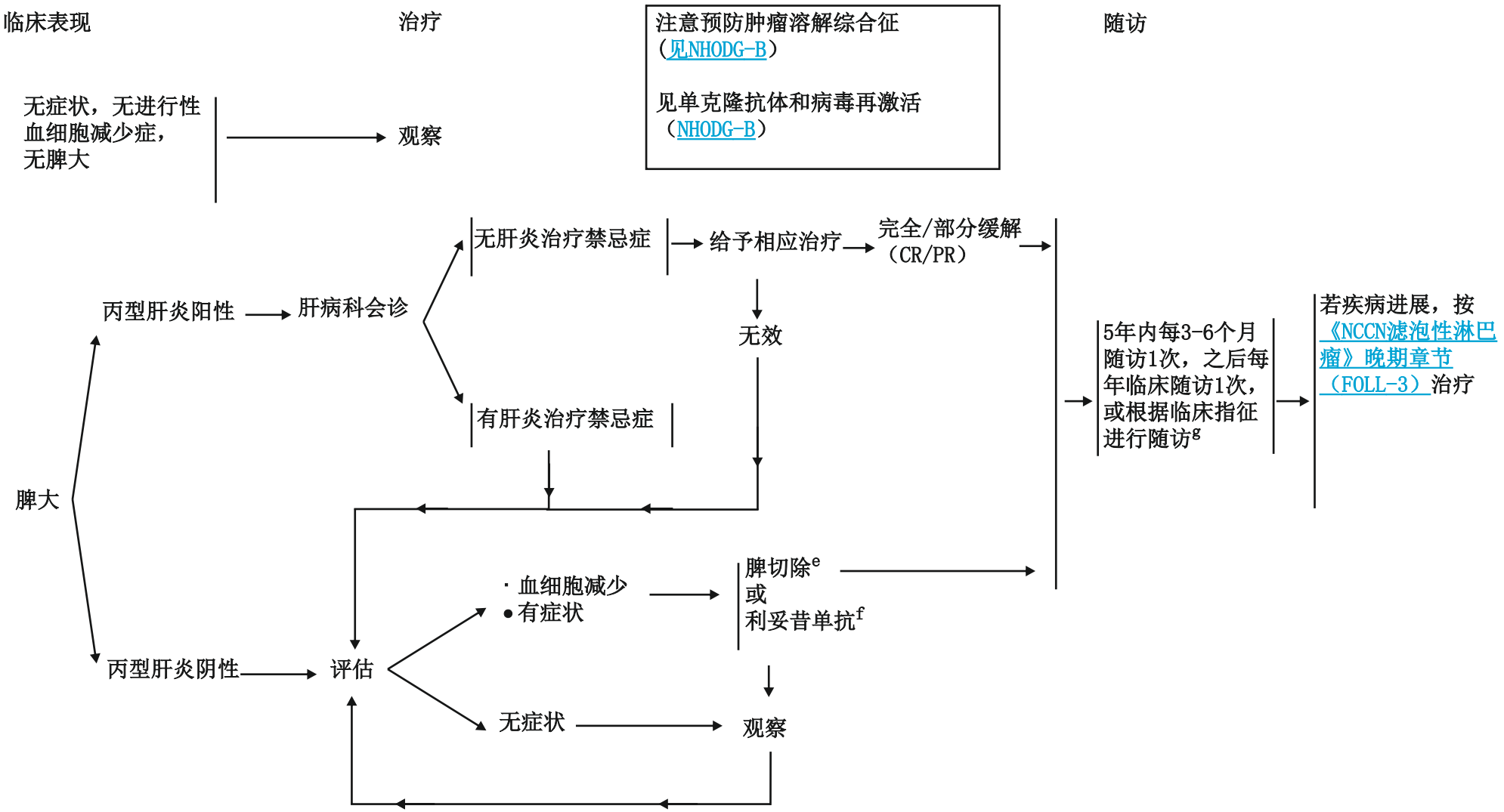
[b]典型的免疫表型：CD10-、CD5-、CD20+、CD23-/+、CD43-/+和细胞周期蛋白D1-、BCL2滤泡、膜联蛋白A1、CD103-（与毛细胞白血病相鉴别），同时表达IgM和IgD。

[c]见“免疫分型/基因检测在成熟B细胞和NK/T细胞淋巴瘤的鉴别诊断中的应用”（NHODG-A）。

[d]要求进行乙型肝炎病毒的检查是因为免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的风险。无风险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原及核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测e抗原。如果呈阳性，则测定病毒载量并咨询消化科医师。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。




e在脾切除术前应至少提前2周接种肺炎球菌和脑膜炎球菌疫苗。

f Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. Cancer 2006;107:125-135.

g随访内容包括诊断性检查以及根据临床指征进行影像学检查。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 诊断

基本项目：
- 对所有切片进行血液病理学检查（至少1个为含肿瘤组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊，则需重新活检。
- 单独细针穿刺（FNA）或空芯针活检不宜作为淋巴瘤初始诊断的依据。但是在某些情况下，当淋巴结难以切除或切取活检时，联合空芯针和FNA活检并结合辅助检查（免疫组化、流式细胞术、PCR检测IgH和TCR基因重排、FISH检测主要的染色体易位）可以为鉴别诊断提供充分的信息。
- 确诊必须依赖于充分的免疫分型[a,b]
  - ▶ IHC抗原谱：CD20、CD3、CD5、细胞周期蛋白D1、CD10、CD21、CD23、BCL2、BCL6、ki-67 [c]或
  - ▶ 流式细胞术应做的细胞表面标记物分析：κ/λ、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10

某些情况下有助于诊断的检查：
- 分子学分析检测： 抗原受体基因重排；CCND1 重排
- 细胞遗传或FISH：t(11;14)、t(14;18)，CLL抗原谱
- SOX11的IHC检测

→

## 检查

基本项目：
- 体检：注意带有淋巴结的区域，包括韦氏环，以及肝脾的大小
- 体能状态
- B症状
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- 生化常规
- LDH
- 骨髓活检±穿刺涂片
- 胸/腹/盆腔诊断质量增强CT
- 如果拟用利妥昔单抗，行乙型肝炎检查[d]
- 如果需要蒽环类或蒽二酮为基础的方案，行MUGA扫描/超声心动图
- 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗）

某些情况下有助于诊断的检查：
- 内镜/结肠镜[e]
- 颈部CT
- 尿酸
- 讨论生育问题和精子储存
- 腰椎穿刺（母细胞变异型或者有CNS症状）
- β2-微球蛋白
- PET-CT扫描

→ 见“诱导治疗”（MANT-2）

[a]典型的免疫表型：CD5+、CD20+、CD43+、CD23-/+、细胞周期蛋白D1+、CD10-/+。注：某些MCL病例可能为CD5-或者CD23+。如果怀疑是MCL，应做细胞周期蛋白D1染色或者FISH检测t(11;14)。存在具有其他典型免疫表型的罕见CCND1- MCL（<5%）病例。

[b]见“免疫分型和基因检测在成熟B细胞和NK/T细胞淋巴瘤的鉴别诊断中的应用”（NHODG-A）。

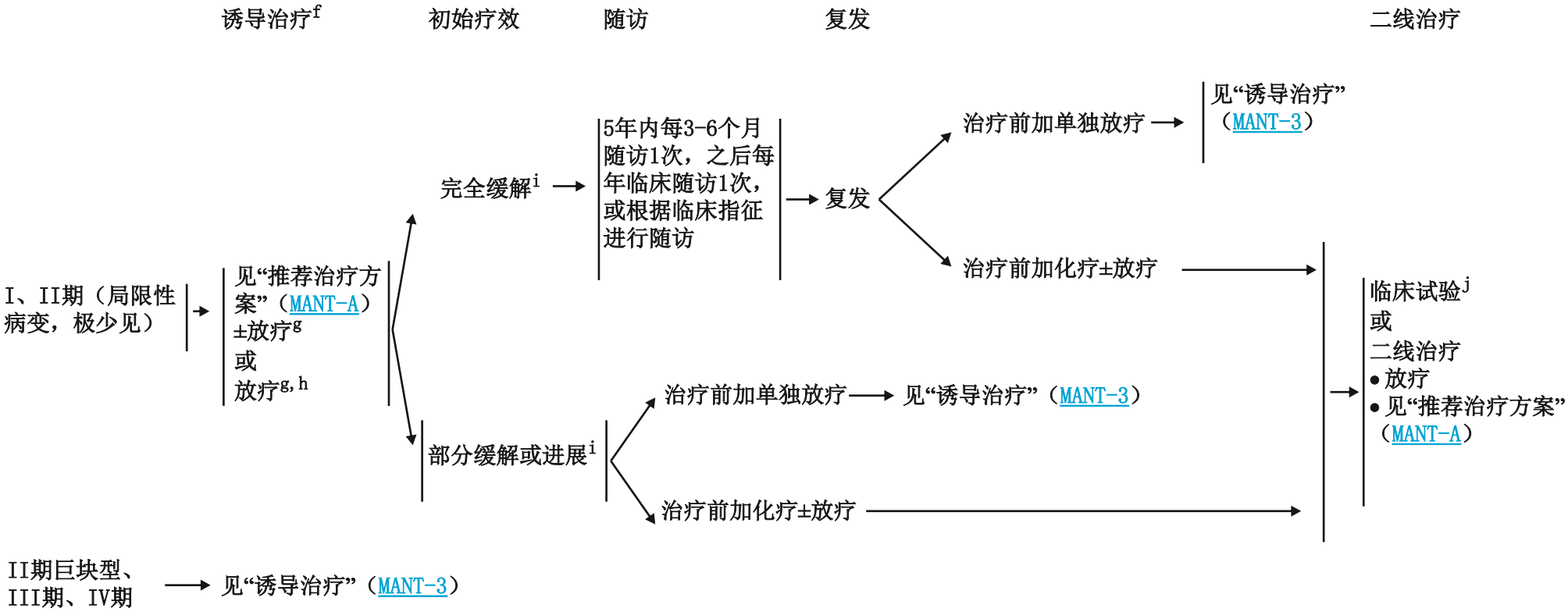
[c]Ki-67增值分数<30%时，预后较好。但是，Ki67不用于对治疗进行指导。

[d]要求进行乙型肝炎病毒的检查是因为免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的风险。无风险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原及核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测e抗原。如果呈阳性，则测定病毒载量并咨询消化科医师。

[e]对I-II期疾病确诊十分重要。详见“讨论”章节。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。



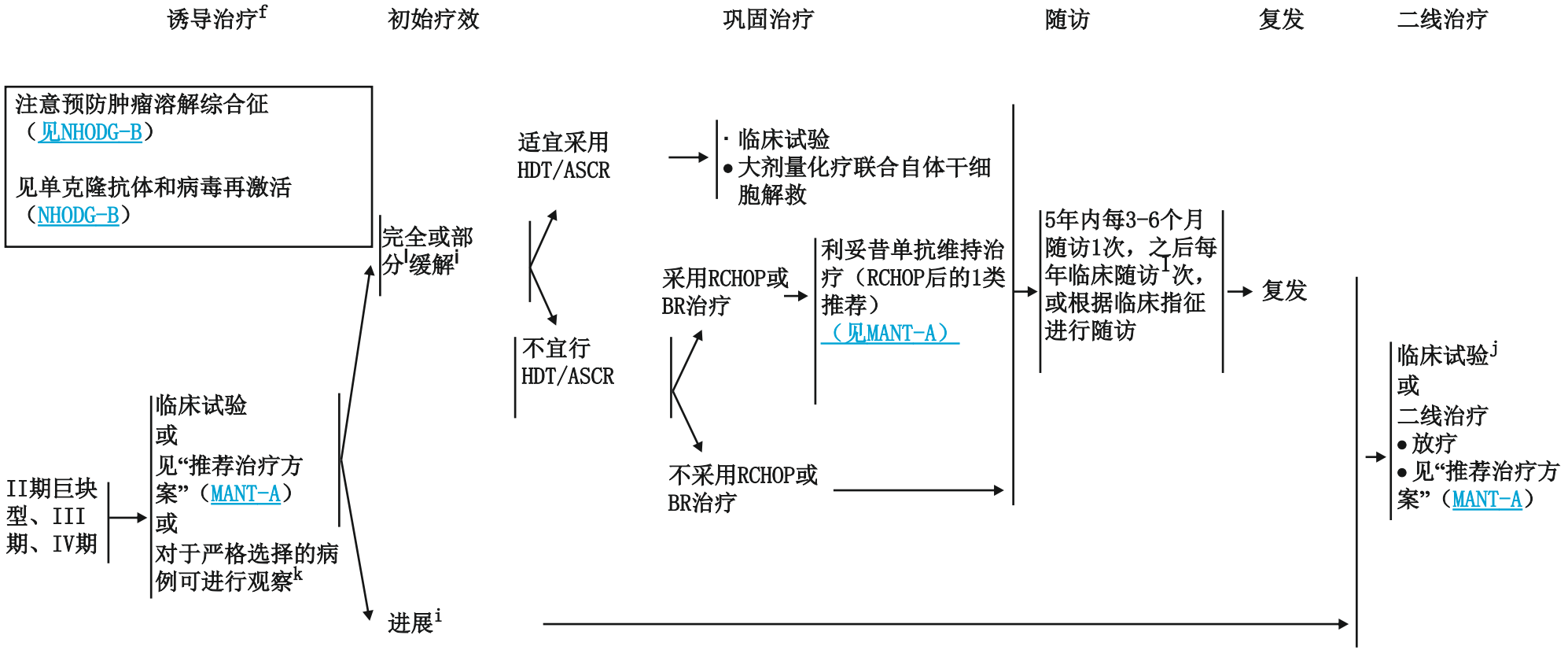

注意预防肿瘤溶解综合征（见NHODG-B）

见单克隆抗体和病毒再激活（NHODG-B）

[f]建议计划早期转诊接受大剂量化疗联合干细胞解救。
[g]见“放射治疗原则”（NHODG-D）。
[h]Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, et al.Limited-stage mantle-cell lymphoma.Ann Oncol 2003;14:1555-1561.
[i]见“非霍奇金淋巴瘤卢加诺缓解标准”（NHODG-C）。
[j]患者参加涉及大剂量化疗联合自体或者异基因干细胞解救、免疫治疗联合非清髓性干细胞解救或者对新药疗效的评估的辅助治疗或复发治疗的临床试验是合适的。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。




[f]建议计划早期转诊接受大剂量化疗联合干细胞解救。
[i]见“非霍奇金淋巴瘤卢加诺缓解标准”（NHODG-C）。
[j]患者参加涉及大剂量化疗联合自体或者异基因干细胞解救、免疫治疗联合非清髓性干细胞移植或者对新药疗效的评估的辅助治疗或复发治疗的临床试验是合适的。
[k]Martin P, Chadburn A, Christos P, et al.Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma.J Clin Oncol 2009;27:1209-1213.
[l]考虑二线治疗来改善部分缓解。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

推荐治疗方案[a]
（按英文字母顺序排列）

## 诱导治疗

- 高强度治疗
  - CALGB方案[b]（治疗1,2,2.5：利妥昔单抗+甲氨喋呤联合强化CHOP[环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松]；治疗3：依托泊苷，阿糖胞苷，利妥昔单抗；治疗4：卡莫司汀，依托泊苷，环磷酰胺/自体造血干细胞解救；治疗5：利妥昔单抗维持治疗）（若采用治疗3前骨髓活检>15%MCL，给予治疗2.5。）
  - HyperCVAD（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松与大剂量甲氨喋呤和阿糖胞苷交替）+利妥昔单抗
  - NORDIC方案[b]（强化剂量诱导免疫化疗，即利妥昔单抗+环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、强的松[maxi-CHOP]）与利妥昔单抗+大剂量阿糖胞苷交替
  - 交替RCHOP/RDHAP[b]（利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）/（利妥昔单抗、地塞米松、顺铂、阿糖胞苷）
  - 序贯RCHOP/RICE[b]（利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）（利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷）
- 非高强度治疗
  - 苯达莫司汀+利妥昔单抗±利妥昔单抗维持治疗。
  - VR-CAP（硼替佐米、利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素和强的松）
  - 克拉曲滨+利妥昔单抗
  - CHOP+利妥昔单抗[c] 继以利妥昔单抗维持巩固治疗（375mg/m$^2$，每8周1次除非发生进展）（维持治疗定为1类推荐）
  - 患者>65岁采用改良的利妥昔单抗-HyperCVAD加利妥昔单抗维持治疗

## 一线巩固治疗[d]

- 临床试验
- 大剂量化疗联合自体干细胞解救[e]

## 二线治疗方案

- 苯达莫司汀±利妥昔单抗
- 硼替佐米±利妥昔单抗
- 克拉曲滨+利妥昔单抗
- FC（氟达拉滨、环磷酰胺）±利妥昔单抗
- FCMR（氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌、利妥昔单抗）
- FMR（氟达拉滨、米托蒽醌、利妥昔单抗）
- 依鲁替尼[f]
- 来那度胺±利妥昔单抗
- PCR（喷司他丁、环磷酰胺、利妥昔单抗）
- PEPC（强的松、依托泊苷、丙卡巴肼、环磷酰胺）± 利妥昔单抗
- 见“DLBCL的二线治疗”（BCEL-C 2/4） 不考虑可移植性

## 二线巩固方案

- 异基因干细胞移植（非清髓性或清髓性）

注意预防肿瘤溶解综合征（见NHODG-B）
见单克隆抗体和病毒再激活（NHODG-B）

[a]见方案的参考文献(MANT-A 2/3和MANT-A 3/3)。
[b]这些方案包括采用大剂量化疗联合自体造血干细胞解救（HDT/ASCR）进行一线巩固治疗。
[c]一项随机临床试验证实RCHOP方案并不优于CHOP方案。
[d]患者在巩固治疗前接受的诱导治疗通常应选择高强度诱导方案，但非高强度诱导治疗后进行大剂量巩固治疗也可能获得良好的长期结局。
[e]含蒽环类药物方案的随机资料显示，大剂量化疗联合自体干细胞移植的一线巩固治疗可以改善无进展生存期。
[f]见“使用B细胞受体抑制剂（依鲁替尼和Idelalisib）的特别注意事项”（NHODG-E）。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 推荐治疗方案
## 参考文献


**诱导治疗**

***高强度治疗***

**HyperCVAD（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松与甲氨喋呤和阿糖胞苷交替）+利妥昔单抗**

Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al.High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine.J Clin Oncol 2005;23:7013-7023.

Merli F, Luminari S, Ilariucci F, et al.Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi.Br J Haematol 2012;156:346-353.

**Nordic试验方案（强化剂量诱导免疫化疗，即利妥昔单抗+环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、强的松[maxi-CHOP]）与利妥昔单抗+大剂量阿糖胞苷交替）**

Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al.Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma following intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue:A non-randomized phase-II multicenter study by the Nordic Lymphoma Group.Blood 2008;112:2687-2693.

**CALGB方案**

Damon LE, Johnson JL, Niedzwiecki D, et al.Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma:CALGB 59909.J Clin Oncol 2009;27:6101-6108.

**RCHOP/RICE**

Schaffel R, Hedvat CV, Teruya-Feldstein J, et al.Prognostic impact of proliferative index determined by quantitative image analysis and the International Prognostic Index in patients with mantle cell lymphoma.Ann Oncol 2010;21:133-139.

**RCHOP/RDHAP**

Pott C, Hoster E, Beldjord K, et al.R-CHOP/R-DHAP compared to R-CHOP induction followed by high dose therapy with autologous stem cell transplantation induces higher rates of molecular remission in MCL:Results of the MCL Younger Intergroup Trial of the European MCL Network [abstract].Blood 2010;116:Abstract 965.

Delarue R, Haioun C, Ribrag V, et al.CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) in mantle cell lymphoma (MCL): a phase II study from the GELA.Blood 2013;121:48-53.

***非高强度治疗***

**苯达莫司汀+利妥昔单抗**

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.Lancet 2013;381:1203-1210.

Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al.Open-label, randomized, noninferiority study of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of advanced indolent NHL or MCL: the BRIGHT study.Blood 2014;123:2944-2952.

**苯达莫司汀+利妥昔单抗+利妥昔单抗维持治疗**

Rummel, MJ, Balser, Kaiser, U et al.Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab in patients with relapsed follicular, indolent, or mantle cell lymphomas —8-year follow-up results of the randomized phase III study NHL 2-2003 on behalf of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany) [abstract].Blood 2014;124:Abstract 145.

**VR-CAP（硼替佐米、利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素和强的松）**

Cavalli F, et al.Randomized phase 3 study of rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone plus vincristine (R-CHOP) or bortezomib (VR-CAP) in newly diagnosed mantle cell lymphoma patients ineligible for bone marrow transplantation [abstract].J Clin Oncol 2014;32(5s):Abstract 8500.

**CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）+利妥昔单抗**

Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al.Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG).J Clin Oncol 2005;23:1984-1992.

Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al.Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma.N Eng J Med 2012;367:520-531.

**克拉曲滨+利妥昔单抗**

Inwards DJ, Fishkin PA, Hillman DW, et al.Long-term results of the treatment of patients with mantle cell lymphoma with cladribine (2-CDA) alone (95-80-53) or 2-CDA and rituximab (N0189) in the North Central Cancer Treatment Group.Cancer 2008;113:108-116.

Spurgeon SE, Pindyck T, Okada C, et al.Cladribine plus rituximab is an effective therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma.Leuk Lymphoma 2011;52:1488-1494.

**改良的HyperCVAD加利妥昔单抗维持治疗**

Kahl BS, Long WL, Eickhoff JC, et al.Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma:A pilot study from the Wisconsin Oncology Network.Ann Oncol 2006;17:1418-1423.


**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

转下页

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 推荐治疗方案
## 参考文献


**一线巩固方案**

**大剂量化疗联合自体干细胞解救**

Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al.Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network.Blood 2005;105:2677-2684.

Thieblemont C, Antal D, Lacotte-Thierry L, et al.Chemotherapy with rituximab followed by high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma.Cancer 2005;104:1434-1441.

Ritchie D, Seymour J, Grigg A, et al.The hyper-CVADchemotherapy programme followed by high-dose busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation produces excellent event-free survival in patients with previously untreated mantle cell lymphoma.Ann Hematol 2007;86:101-105.

van 't Veer MB, de Jong D, MacKenzie M, et al.High-dose Ara-C and beam with autograft rescue in R-CHOP responsive mantle cell lymphoma patients.Br J Haematol 2009;144:524-530.

**利妥昔单抗维持治疗**

Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al.Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma.N Engl J Med 2012;367:520-531.

**二线治疗方案**

**苯达莫司汀**

Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, et al.Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell Non-Hodgkin's Lymphoma.J Clin Oncol 2008; 26:4473-4479.

Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim S-Z, et al.Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-hodgkin's lymphoma.J Clin Oncol 2005;23:3383-3389.

**硼替佐米**

Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, et al.Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study.Ann Oncol 2009;20:520-525.

Baiocchi RA, Alinari L, Lustberg ME, et al.Phase 2 trial of rituximab and bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell and follicular lymphoma.Cancer 2011;117:2442-2451.

**克拉曲滨**

Rummel MJ, Chow KU, Jager E, et al.Treatment of mantle-cell lymphomas with intermittent two-hour infusion of cladribine as first-line therapy or in first relapse.Ann Oncol 1999;10:115-117.

Inwards DJ, Fishkin PA, Hillman DW, et al.Long-term results of the treatment of patients with mantle cell lymphoma with cladribine (2-CDA) alone (95-80-53) or 2-CDA and rituximab (N0189) in the North Central Cancer Treatment Group.Cancer 2008;113:108-116.

**FC（氟达拉滨和环磷酰胺）±利妥昔单抗**

Cohen BJ, Moskowitz C, Straus D et al.Cyclophosphamide/fludarabine (CF) is active in the treatment of mantle cell lymphoma.Leuk Lymphoma 2001;42:1015-1022.

**FCMR（氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌、利妥昔单抗）**

Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al.The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared to FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphoma - results of a prospective randomized study of the German low grade lymphoma study group (GLSG).Blood 2004;104:3064-3071.

**FMR（氟达拉滨、米托蒽醌、利妥昔单抗）**

Levine AM, Tulpule A, Smith L, Espina BM, Mohrbacher AF, Feinstein DI.Results of a pilot trial of fludarabine, mitoxantrone and rituxan in mantle cell lymphoma [abstract].Blood 2005;106:Abstract 945.

**依鲁替尼**

Wang ML, Rule S, Martin P, et al.Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma.N Eng J Med 2013;369:507-516.

**来那度胺**

Habermann TM, Lossos IS, Justice G, et al.Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma.Br J Haematol 2009;145:344-349.

Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, et al.An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma.Ann Oncol 2011;22:1622-1627.

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 Clin Oncol 2013;31:3688-3695.

来那度胺±利妥昔单抗

Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, et al.Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial.Lancet Oncol 2012;13:716-723.

PEP-C（泼尼松、依托泊苷、丙卡巴肼、环磷酰胺）±利妥昔单抗

Coleman M, Martin P, Ruan J, et al.Prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide (PEP-C) oral combination chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: low-dose metronomic, multidrug therapy.Cancer 2008;112:2228-2232.


**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 诊断[a,b]

基本项目：

- 对所有切片进行血液病理学检查（至少1个为含肿瘤组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊，则需重新活检。
- 单独细针穿刺（FNA）或空芯针活检不宜作为淋巴瘤初始诊断的依据。但是在某些情况下，当淋巴结难以切除或切取活检时，联合空芯针和FNA活检并结合辅助检查（免疫组化、流式细胞术、PCR检测IgH和TCR基因重排、FISH检测主要的染色体易位）可以为鉴别诊断提供充分的信息。
- 确诊和确定GCB或非GCB源性所需的免疫分型[c,d]
  - IHC抗原谱：CD20、CD3、CD5、CD10、CD45、BCL2、BCL6、Ki-67、IRF4/MUM1、MYC
    或
  - 流式细胞术应做的细胞表面标记物分析：κ / λ、CD45、CD3、CD5、CD19、CD10、CD20

某些情况下有助于诊断的检查：

- 进一步免疫组化检查，确定淋巴瘤亚型
  - IHC抗原谱：细胞周期蛋白D1、κ / λ、CD30、CD138、EBER-ISH、ALK、HHV8
- 细胞遗传或FISH：t(14;18)、[e] t(3;v)、t(8;14)、t(8;v)

→ 亚型

· 包括的亚型：
- DLBCL，NOS[f]
- 与任何级别滤泡性淋巴瘤并存的DLBCL
- 与胃MALT淋巴瘤并存的DLBCL
- 与非胃MALT淋巴瘤并存的DLBCL
- 3级滤泡性淋巴瘤[g]
- 血管内大B细胞淋巴瘤
- 慢性炎症相关性DLBCL
- ALK阳性DLBCL
- 老年EBV阳性DLBCL
- 富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤

→ 见“检查”（BCEL-2）

· 不包括的亚型：
- 原发皮肤B细胞淋巴瘤（见CUTB-1）
- 原发中枢神经系统DLBCL（见《NCCN中枢神经系统指南》）

原发纵隔大B细胞淋巴瘤（PMBL），见BCEL-B 1/2。
灰区淋巴瘤，见BCEL-B 2/2。

[a]中危伯基特淋巴瘤或DLBCL CD10+ 肿瘤伴极度增生>90%伴或不伴伯基特淋巴瘤样特征可考虑BURK-A 中更高强度的治疗。这些例子适合评估BCL2、BCL6、和MYC的重排情况。

[b]见“国际预后指数”（BCEL-A）。

[c]典型的免疫表型：CD20+、CD45+、CD3-、其他用于亚型分型的标志物。

[d]见“免疫分型和基因检测在成熟B细胞和NK/T细胞淋巴瘤的鉴别诊断中的应用”（NHODG-A）。

[e]关于选择DLBCL患者来研究双重打击淋巴瘤并无既定指南。t(14;18)伴MYC重排的DLBCL的标准治疗尚未建立。

[f]表达生发中心（或滤泡中心）免疫表型的淋巴瘤并不全是滤泡性淋巴瘤，前者也可出现于DLBCL和伯基特淋巴瘤。确诊需行形态学检查。

[g]在3级FL的处理方面存在争议。有些人可能将3a级FL作为滤泡性淋巴瘤治疗，其他则可能将其当作DLBCL治疗。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

检查

基本项目：
- 体检：注意带有淋巴结的区域，包括韦氏环，以及肝脾的大小
- 体能状态
- B症状
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- LDH
- 生化常规
- 尿酸
- 胸/腹/盆腔具有诊断质量的增强CT和/或PET-CT
- 充分骨髓活检（>1.6cm）±穿刺涂片；如果PET扫描为阴性则不需骨髓检查，除非淋巴瘤亚型的结果对于治疗决策非常重要。
- 计算国际预后指数（IPI）[b]
- 乙型肝炎检查[h]
- 如果需要蒽环类或蒽二酮为基础的方案，行MUGA扫描/超声心动图
- 育龄期妇女进行妊娠试验

某些情况下有助于诊断的检查：
- 颈部CT、头部CT、或MRI
- 讨论生育问题和精子储存
- HIV检测
- 如果累及鼻窦、睾丸、硬膜外、大细胞淋巴瘤侵犯骨髓、HIV淋巴瘤、或者有≥2个结外部位受累并且LDH升高时，考虑腰椎穿刺
- β2-微球蛋白

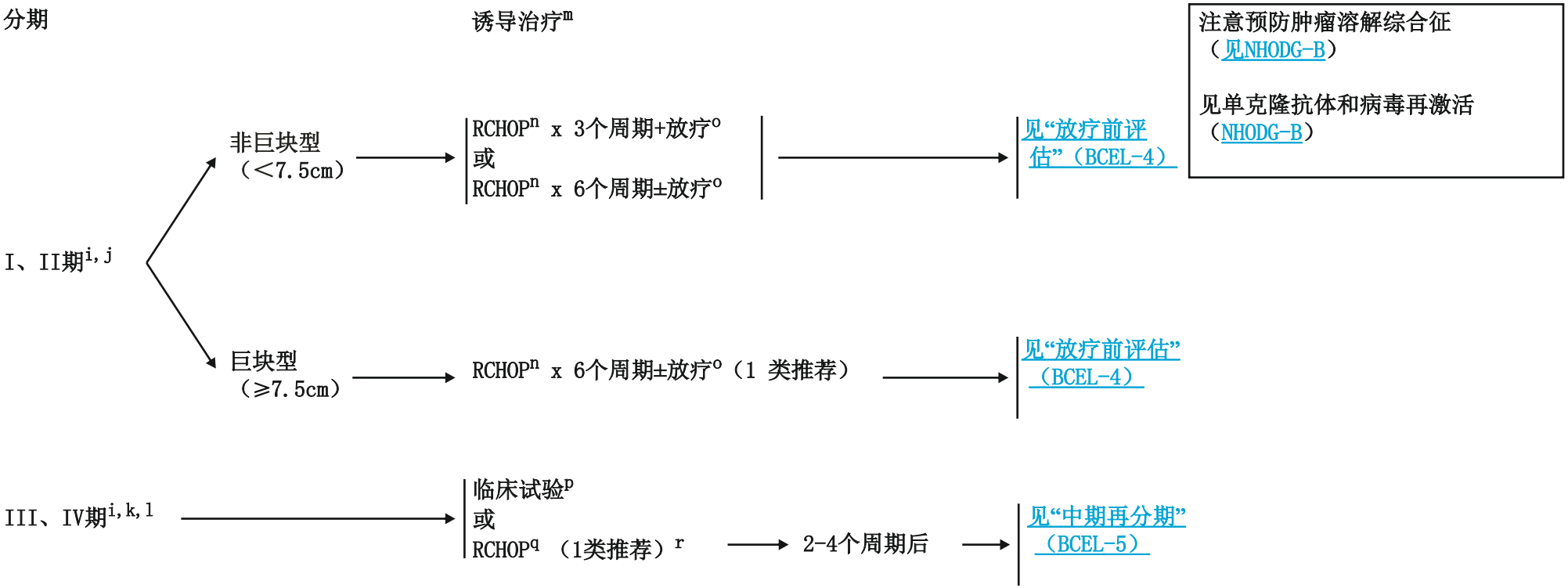
→ 见“诱导治疗”（BCEL-3）

b见“国际预后指数”（BCEL-A）。

h要求进行乙型肝炎病毒的检查是因为免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的风险。无风险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原及核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测e抗原。如果呈阳性，则测定病毒载量并咨询消化科医师。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

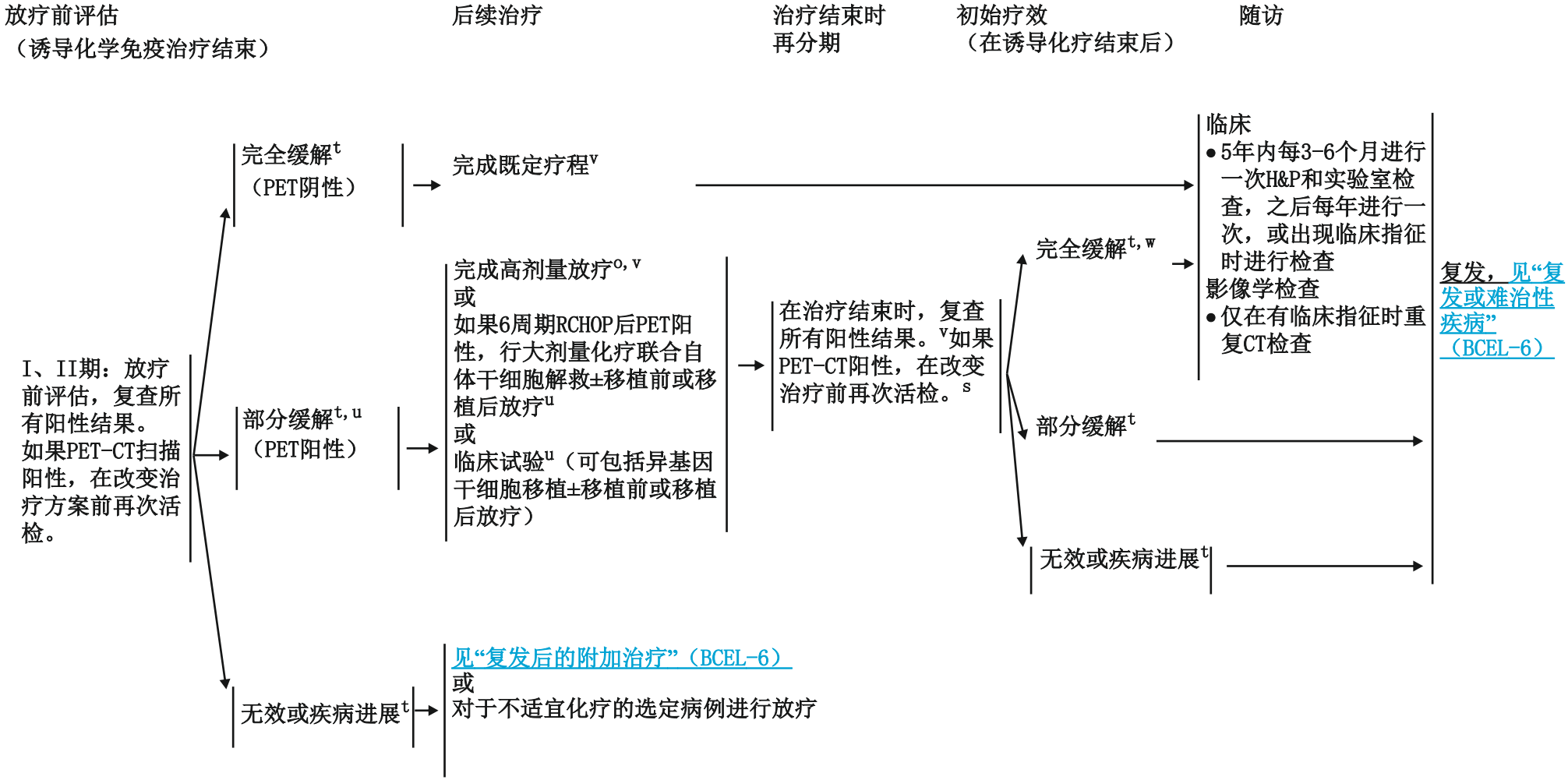



[i]对于睾丸淋巴瘤，在化疗结束后，应给予睾丸放疗（25-30Gy）。
[j]对于不适宜化疗的患者，推荐受累处放疗（ISRT）。
[k]在某些情况下（鼻窦、睾丸、硬膜外、大细胞淋巴瘤侵犯骨髓、HIV淋巴瘤、肾或肾上腺受累、同时表达MYC和BCL2蛋白、或者结外病变 2个并且LDH升高），发生中枢神经系统事件的风险可能会增加。尚未确定对这些事件的最佳治疗，但是可考虑进行CNS预防：治疗期间鞘内注射甲氨喋呤和/或阿糖胞苷4-8倍剂量，或者全身应用甲氨喋呤(3-3.5g/m$^2$)。最近有数据显示，IE期乳腺DLBCL有发生中枢神经系统受侵的风险。见“CNS疾病风险评估的预后模型”（BCEL-A 2/2）。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

[l]全身性病变合并发生CNS病变，见BCEL-C。
[m]只推荐用于HIV阴性淋巴瘤。对于HIV阳性的DLBCL，见AIDS-2。
[n]对不能耐受蒽环类药物患者，见BCEL-C了解左室功能低下患者的治疗方案。
[o]见“放射治疗原则”（NHODG-D）。
[p]可以包括大剂量化疗。
[q]据当前的临床试验结果，CHOP方案毒性低，因而更优，但是其他蒽环类药物为基础的方案也可采用（见BCEL-C）。
[r]在某些病例中，对初始的巨块型病变部位放疗可能获益（2B类推荐）。

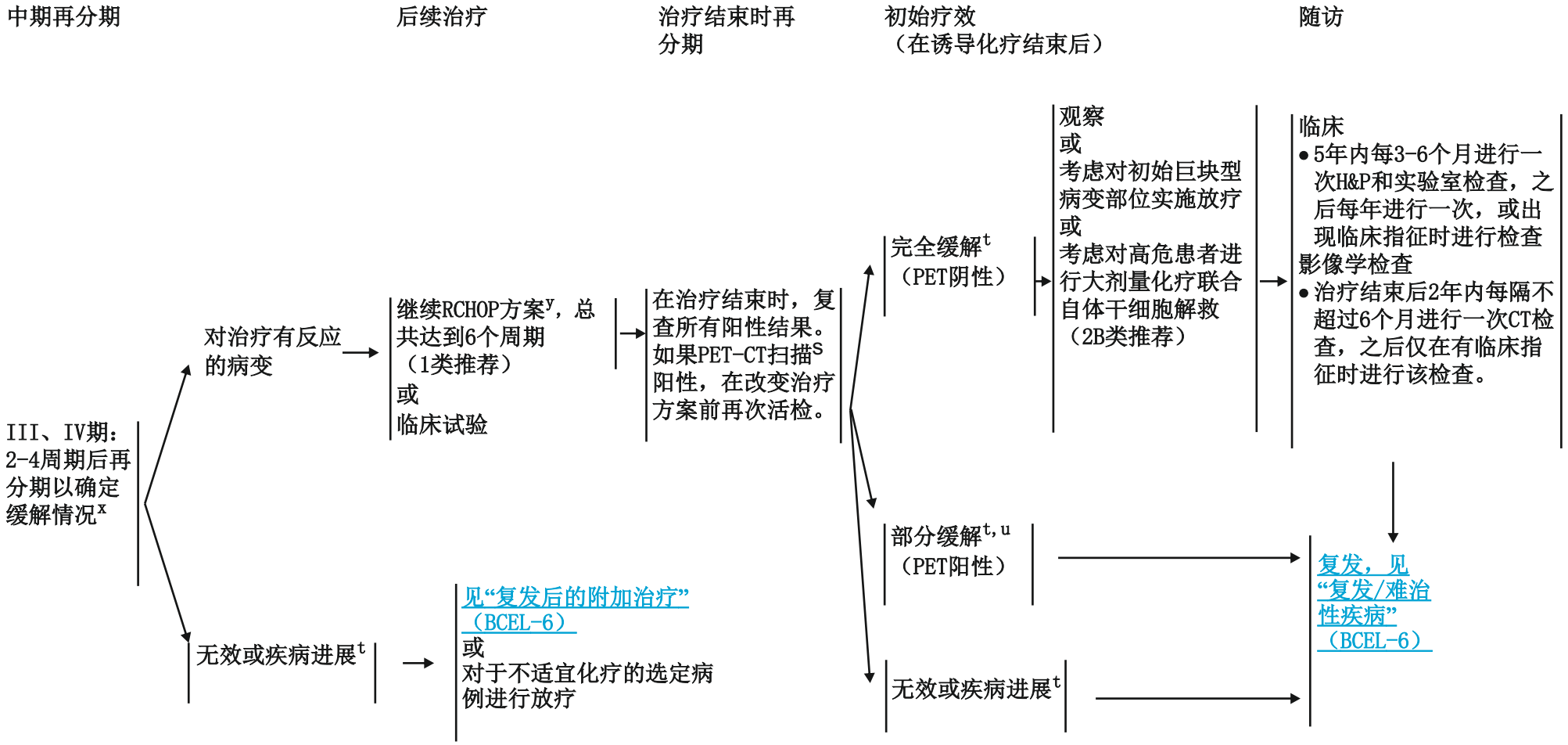
2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。




[o]见“放射治疗原则”（NHODG-D）。
[s]PET-CT扫描应通过PET五点量表解读（见NHODG-C 3/3）。
[t]见“非霍奇金淋巴瘤卢加诺缓解标准”（NHODG-C）。
[u]附加治疗前PET阳性者应强烈考虑重复活检。
[v]复查PET-CT的最适时间不明；然而，放疗后至少等8周再行PET-CT扫描。由于治疗后改变，可能会出现假阳性。
[w]初次缓解期内的患者可以参加包括大剂量化疗联合自体干细胞解救在内的巩固治疗的临床试验。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

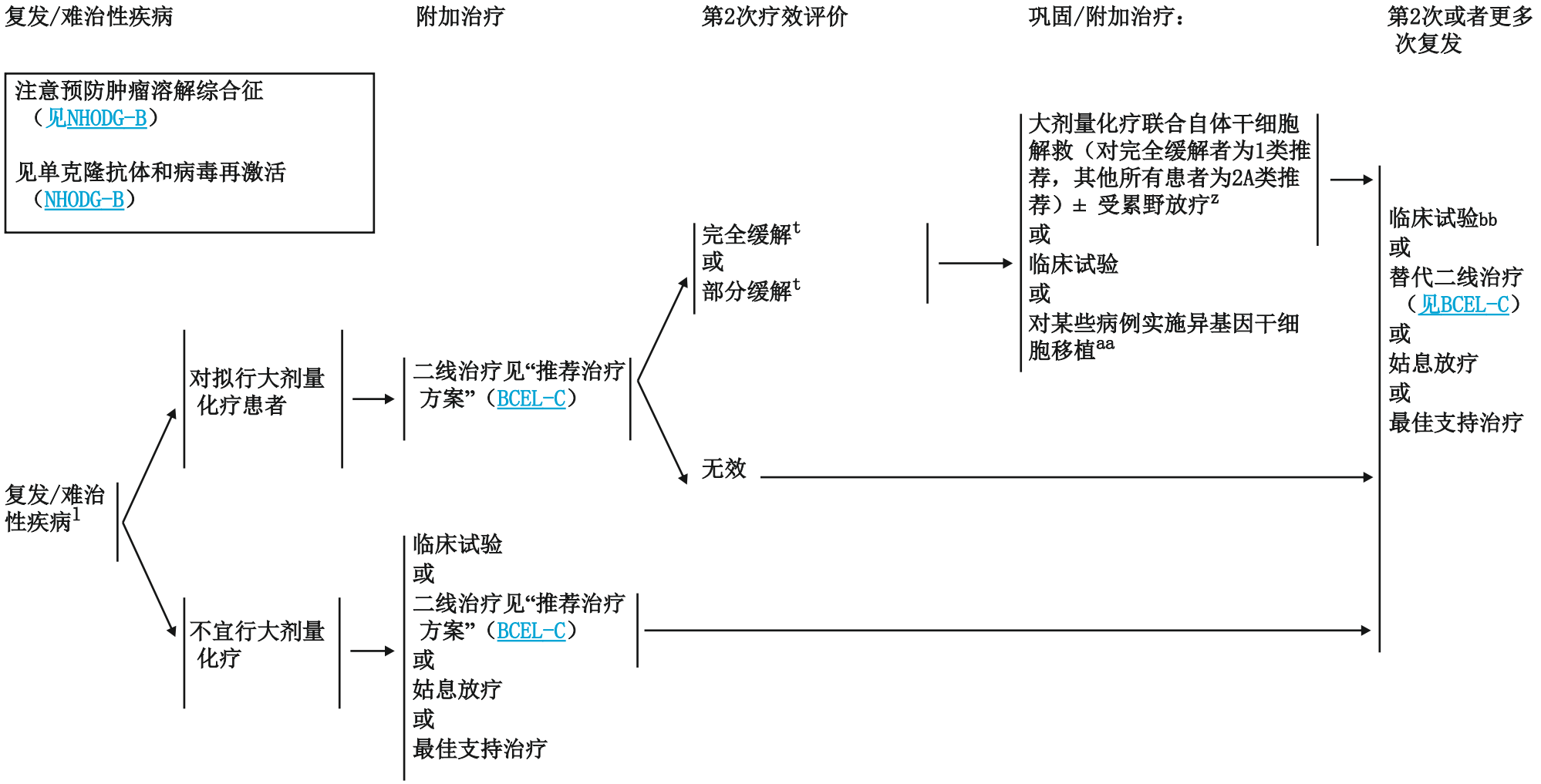
2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。




[s]PET-CT扫描应通过PET五点量表解读（见NHODG-C 3/3）。
[t]见“非霍奇金淋巴瘤卢加诺缓解标准”（NHODG-C）。
[u]附加治疗前PET阳性者应强烈考虑重复活检。
[x]PET-CT扫描用于中期再分期会引起假阳性率升高，在某些病例中应该给予认真考虑。如果进行了PET-CT扫描且呈阳性，在改变治疗前应该再次活检。
[y]其他方案见BCEL-C。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。




[l]全身性病变合并发生CNS病变，见BCEL-C。
[t]见“非霍奇金淋巴瘤卢加诺缓解标准”（NHODG-C）。
[z]在大剂量化疗联合干细胞解救前后可对既往阳性病灶部位进一步放疗。
[aa]某些病例包括动员失败或骨髓持续受累患者。
[bb]临床试验或个体化治疗：除疾病缓解期长的患者外，在连续3个方案治疗后仍发生进展的患者很少能从现有联合化疗方案中进一步获益。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 国际预后指数[a]

**所有患者：**
- 年龄>60岁
- 血清LDH水平>正常
- 体能状态2-4分
- III或IV期
- 结外受累处>1个

**国际预后指数，所有患者：**

| | |
|---|---|
| 低危 | 0或1 |
| 低/中危 | 2 |
| 中/高危 | 3 |
| 高危 | 4或5 |

## 经年龄校正的国际预后指数[a]

**年龄≤60岁的患者：**
- III或IV期
- 血清LDH水平>正常
- 体能状态2-4分

**国际预后指数，年龄≤60岁的患者：**

| | |
|---|---|
| 低危 | 0 |
| 低/中危 | 1 |
| 中/高危 | 2 |
| 高危 | 3 |

## NCCN-IPI[b]

| | |
|---|---|
| **年龄（岁）** | |
| >40到≤60 | 1 |
| >60到<75 | 2 |
| ≥75 | 3 |
| **正常化LDH** | |
| >1到≤3 | 1 |
| >3 | 2 |
| **安阿伯III-IV期** | 1 |
| **结外病变*** | 1 |
| **体能状态≥2** | 1 |

**风险分组**

| | |
|---|---|
| 低危 | 0-1 |
| 低/中危 | 2-3 |
| 中/高危 | 4-5 |
| 高危 | ≥6 |

*病变在骨髓、中枢神经系统、肝/胃肠道、或肺。

[a]The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-hodgkin's lymphoma. N Engl J Med1993; 329:987-994.

[b]本研究最初发表于《Blood》。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. Blood 2014;123:837-842.©版权归美国血液病协会所有。

回到“检查”（BCEL-2）

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## CNS疾病风险评估的预后模型[1,2]

- 年龄>60岁
- 血清LDH水平>正常
- 体能状态>1分
- III或IV期
- 结外受累处>1个
- 肾或肾上腺受累

低危 0-1
中危 2-3
高危 4-6

[1]Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al.A new prognostic model to assess the risk of CNS disease in patients with aggressive B-cell lymphoma [abstract].Hematol Oncol 2013;31 (Suppl. 1):96-150; Abstract 047.
[2]Savage K, et al Validation of a prognostic model to assess the risk of CNS disease in patients with aggressive B-cell lymphoma [abstract].Blood 2014;124(21):Abstract 394.

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 原发纵隔大B细胞淋巴瘤

原发纵隔大B细胞淋巴瘤（PMBL）在临床上表现为原发病灶位于纵隔，伴或不伴其他部位受累，具有DLBCL的组织学特征。PBML与灰区淋巴瘤重叠，具有介于霍奇金淋巴瘤和PMBL之间的特点和独特的诊断特点。见灰区淋巴瘤（BCEL-B 2/2 ）。

- 诊断需结合临床病理学。
- 其最佳一线治疗较其他NHL亚型更具争议。但是，这些治疗方案包括：
  - RCHOP（利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）× 6个周期+放疗
  - 剂量调整的EPOCH-R（[依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素]+利妥昔单抗)[a] X6周期；对于持续的局部病变，可以增加放疗。
    RCHOP X 4 继以ICE（异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷）[b] X 3周期±放疗（2B类推荐）
- 放疗的作用还存在争议。如果治疗结束后PET-CT扫描阴性且原发病变为非巨块型，可考虑停药观察。
- 纵隔残留包块常见。治疗后必须进行PET-CT检查。如果考虑对PET-CT扫描阳性的患者进行额外的全身治疗，推荐对包块进行活检。

[a]Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al.Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma.N Engl J Med 2013;368:1408-1416.
[b]Moskowitz C, Hamlin PA, Jr., Maragulia J, et al.Sequential dose-dense RCHOP followed by ICE consolidation (MSKCC protocol 01-142) without radiotherapy for patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma [abstract].Blood 2010;116:Abstract 420.

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 灰区淋巴瘤

### 同义词
- 介于弥散性大B细胞淋巴瘤和经典霍奇金淋巴瘤（CHL）之间的不能分类的B细胞淋巴瘤
- 具有霍奇金病特点的大B细胞淋巴瘤
- 霍奇金样间变性大细胞淋巴瘤

### 临床表现
- 表现为前纵隔大型肿块，伴或不伴锁骨上淋巴结肿大
  - ► 男性更常见，出现在20-40岁之间

### 形态学
- 多形性细胞位于弥漫性纤维间质中
- 通常比PMBL中细胞更大及更具多形性，有时类似腔隙或霍奇金样细胞
- 不伴中性粒细胞浸润性坏死频发

### 免疫表型
- 常表现为CHL和PMBL之间的过渡特征
- CD45常呈阳性；CD30、CD15、CD20、CD79a常呈阳性
- EBV-（<20%病例呈+）
- PAX5、BOB.1、OCT-2常呈阳性，BCL6变异型
- CD10、ALK呈阴性
- 若形态学上与PMBL相近，缺乏CD20、CD15+或存在EBV则提示灰区淋巴瘤诊断
- 若形态学上与CHL相近，CD20强阳性且其他B细胞标记物以及缺乏CD15，则提示灰区淋巴瘤诊断。

### 诊断与治疗
- 提示其预后较CHL或PMBL更差。
- 尽管在治疗上尚未达成共识，已提议采用侵袭性大B细胞淋巴瘤[或霍奇金型]治疗方案。
- 若肿瘤细胞呈CD20+，应考虑在化疗基础上加用利妥昔单抗治疗。
- 数据表明，采用用于其他B细胞淋巴瘤的基于利妥昔单抗-蒽环类化疗（见BCEL-C）是很有帮助的。若病变局限，可采用或不采用放疗。

参考文献：
Dunleavy K, Pittaluga S, Tay K, et al.Comparative clinical and biological features of primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBL) and mediastinal grey zone lymphoma (MGZL) [abstract].Blood 2009;114:Abstract 106.
Jaffe ES, Stein H, Swerdlow SH, et al.B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma.In:Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds.WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th).Lyon:IARC; 2008:267-268.
Quintanilla-Martinez L, de Jong D, de Mascarel A, et al.Gray zones around diffuse large B cell lymphoma.Conclusions based on the workshop of the XIV meeting of the European Association for Hematopathology and the Society of Hematopathology in Bordeaux, France.J Hematop 2009;2:211-236.

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

推荐治疗方案[a]
（按英文字母顺序排列）

一线治疗方案
- RCHOP（利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）（1类推荐）
- RCHOP14剂量密集方案（3类推荐）
- 剂量调整的EPOCH（依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素）+利妥昔单抗（2B类推荐）

左室功能不全或非常虚弱患者的一线治疗方案[b,c]
- RCEPP（利妥昔单抗、环磷酰胺、依托泊苷、强的松、丙卡巴肼）
- RCDOP（利妥昔单抗、环磷酰胺、脂质体阿霉素、长春新碱、强的松）
- RCNOP（利妥昔单抗、环磷酰胺、米托蒽醌、长春新碱、强的松）
- 剂量调整的EPOCH[d]（依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素）+ 利妥昔单抗
- RCEOP（利妥昔单抗、环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱、强的松）

年龄>80岁以上并有合并症的患者
- R-mini-CHOP

一线巩固方案（可选）
- 年龄调整的IPI高风险病变患者：采用大剂量化疗加自体造血干细胞解救（2B类推荐）
- 双重打击DLBCL：大剂量化疗联合自体干细胞解救

见二线治疗（BCEL-C 2/4）。

合并有CNS病变表现
- 脑实质：在RCHOP 21天疗程的第15天（一直接受生长因子支持治疗）采用3g/m$^2$或更高剂量甲氨蝶呤全身给药。
- 软脑膜：鞘内注射甲氨蝶呤/阿糖胞苷，考虑植入脑部注射留置装置和/或全身应用甲氨蝶呤（3-3.5g/m$^2$）

注意预防肿瘤溶解综合征（见NHODG-B）

见单克隆抗体和病毒再激活（NHODG-B）

[a]见方案的参考文献(BCEL-C 3/4和BCEL-C 4/4)。
[b]含有任何蒽环类或蒽二酮类药物的方案治疗心功能受损的患者时，应更密切地监测心功能。
[c]目前关于使用这些方案的已发表文献有限，但NCCN各成员机构将其用于左室功能不全的DLBCL患者的一线治疗。
[d]若需要提高剂量，应当维持阿霉素的基础剂量，不得提高。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

推荐治疗方案[a]
（按英文字母顺序排列）

二线和后续治疗[b,e,f]（拟行大剂量化疗者）
- DHAP（地塞米松、顺铂、阿糖胞苷）±利妥昔单抗
- ESHAP（依托泊苷、甲泼尼龙、阿糖胞苷、顺铂）±利妥昔单抗
- GDP（吉西他滨、地塞米松、顺铂）±利妥昔单抗或（吉西他滨、地塞米松、卡铂）± 利妥昔单抗
- GemOx（吉西他滨、奥沙利铂）±利妥昔单抗
- ICE（异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷）±利妥昔单抗
- MINE（美司钠、异环磷酰胺、米托蒽醌、依托泊苷）±利妥昔单抗

二线和后续治疗[b,e,f]（不适宜大剂量化疗者）
- 苯达莫司汀±利妥昔单抗
- Brentuximab vedotin用于CD30+疾病（2B类推荐）
- CEPP（环磷酰胺、依托泊苷、泼尼松、丙卡巴肼）± 利妥昔单抗（口服和静脉注射）
- CEOP（环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱、泼尼松）± 利妥昔单抗
- DA-EPOCH±利妥昔单抗
- GDP±利妥昔单抗
- GemOx±利妥昔单抗
- 来那度胺±利妥昔单抗
- 利妥昔单抗

见一线治疗（BCEL-C 1/4）。

注意预防肿瘤溶解综合征
（见NHODG-B）

见单克隆抗体和病毒再激活
（NHODG-B）

[a]见方案的参考文献(BCEL-C 3/4和BCEL-C 4/4)。
[b]含有任何蒽环类或蒽二酮类药物的方案治疗心功能受损的患者时，应更密切地监测心功能。
[e]如果全程治疗后加用蒽环类药物，应当密切监测心功能。可加用右雷佐生做为心脏保护剂。
[f]对经明显缓解（> 6个月）后复发的患者，将利妥昔单抗列入二线治疗；但是，对原发难治患者治疗常可不加利妥昔单抗。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 推荐治疗方案
## 参考文献


**一线治疗方案**

**CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）+利妥昔单抗+放疗**

Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al.Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-hodgkin's lymphoma.N Engl J Med 1998;339:21-26.

Horning SJ, Weller E, Kim K, et al.Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-hodgkin's lymphoma:Eastern Cooperative Oncology Group Study 1484.J Clin Oncol 2004;22:3032-3038.

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 Clin Oncol 2008;26:2258-2263.

**CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）+利妥昔单抗**

Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al.Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte.Blood 2010;116:2040-2045.

Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al.Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte.J Clin Oncol 2005;23:4117-4126.

Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al.CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group.Lancet Oncol 2006;7:379-391.

**CHOP14剂量密集方案+利妥昔单抗**

Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al.Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60).Lancet Oncol 2008;9:105-116.

Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al.Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles.Lancet 2013;381:1817-1826.

**剂量调整的EPOCH（依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素）+利妥昔单抗**

Purroy N, Lopez A, Vallespi T, Gironella M, Bergua J, Sancho JM.Dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor risk large B-cell lymphoma.A phase 2 study conducted by the Spanish PETHEMA Group [Abstract].Blood 2009;114:Abstract 2701.

Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, et al.Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers.J Clin Oncol 2008;26:2717-2724.

Wilson WH, Jung SH, Porcu P, et al.A Cancer and Leukemia Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype.Haematologica 2012;97:758-765.

**左室功能不全患者的一线治疗方案**

**CDOP（环磷酰胺、脂质体阿霉素、长春新碱、强的松）+ 利妥昔单抗**

Martino R, Perea G, Caballero MD, et al.Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx), vincristine and prednisone (CCOP) in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma:Results from a prospective phase II study.Haematologica 2002;87:822-827.

Zaja F, Tomadini V, Zaccaria A, et al.CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma.Leuk Lymphoma 2006;47:2174-2180.

**CNOP（环磷酰胺、米托蒽醌、长春新碱、强的松）+ 利妥昔单抗**

Bessell EM, Burton A, Haynes AP, et al.A randomised multicentre trial of modified CHOP versus MCOP in patients aged 65 years and over with aggressive non-Hodgkin's lymphoma.Ann Oncol 2003;14:258-267.

Bezwoda W, Rastogi RB, Erazo Valla A, et al.Long-term results of a multicentre randomised, comparative phase III trial of CHOP versus CNOP regimens in patients with intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphomas.Novantrone International Study Group.Eur J Cancer 1995;31A:903-911.

Sonneveld P, de Ridder M, van der Lelie H, et al.Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy.J Clin Oncol 1995;13:2530-2539.

**RCEOP（利妥昔单抗、环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱、强的松）**

Moccia A, Schaff K, Hoskins P, et al.R-CHOP with etoposide substituted for doxorubicin (R-CEOP):Excellent outcome in diffuse large B cell lymphoma for patients with a contraindication to anthracyclines [abstract].Blood 2009;114:Abstract 408.

**老年患者（年龄>80岁）的一线治疗方案**

R-mini-CHOP

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.Lancet Oncol 2011;12:460-468.

**一线巩固方案**

Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al.Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma.N Engl J Med 2013;369:1681-1690.


转下页

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 推荐治疗方案
## 参考文献

### 二线与后续治疗方案

**苯达莫司汀±利妥昔单抗**

Weidmann E, Kim SZ, Rost A, et al.Bendamustine is effective in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma.Ann Oncol 2002;13:1285-1289.
Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, et al.Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma.Ann Hematol 2014;93:403409.
Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, et al.Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma.J Clin Oncol 2013;31:2103-2109.

**Brentuximab vedotin**

Bartlett, N, Sharman J, Oki Y, et al.A phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory CD30-positive non-Hodgkin lymphomas:Interim results in patients with DLBCL and other B-Cell lymphomas [abstract].Blood 2013;122; Abstract:848.

**DHAP（地塞米松、顺铂、阿糖胞苷）±利妥昔单抗**

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).Blood 1988;71:117-122.
Mey UJ, Orlopp KS, Flieger D, et al.Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma.Cancer Invest 2006;24:593-600.
Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al.Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era.J Clin Oncol 2010;28:4184-4190.

**ESHAP（依托泊苷、甲泼尼龙、阿糖胞苷、顺铂）±利妥昔单抗**

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 Clin Oncol 1994;12:1169-1176.
Martin A, Conde E, Arnan M, et al.R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome.A GEL/TAMO study.Haematologica 2008;93:1829-1836.

**GDP（吉西他滨、地塞米松、顺铂）± 利妥昔单抗**

Crump M, Baetz T, Couban S, et al.Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG).Cancer 2004;101:1835-1842.

**GDP（吉西他滨、地塞米松、卡铂）± 利妥昔单抗**

Gopal AK, Press OW, Shustov AR, et al.Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multi-center phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium.Leuk Lymphoma 2010;51:1523-1529.

**GemOX（吉西他滨、奥沙利铂）±利妥昔单抗**

Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, et al.GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study.Eur J Haematol 2008;80:127-132.

**ICE（异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷）±利妥昔单抗**

Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T, et al.Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma.Ann Oncol 2003;14[suppl 1]:i5-10.
Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al.Rituximab and ICE (RICE) as second-line therapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma.Blood 2004;103:3684-8.
Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al.Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era.J Clin Oncol 2010;28:4184-4190.

**来那度胺±利妥昔单抗**

Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, et al.An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma.Ann Oncol 2011;22:1622-1627.
Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, et al.Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive Non-Hodgkin's lymphoma.J Clin Oncol 2008;26:4952-4957.
Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, et al.Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular, and transformed lymphoma: a phase II clinical trial.Leukemia 2013;27:1902-1909.

**CEPP（环磷酰胺、依托泊苷、强的松、丙卡巴肼）± 利妥昔单抗**

Chao NJ, Rosenberg SA, and Horning SJ.CEPP(B):An effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma.Blood 1990;76:1293-1298.

**EPOCH+利妥昔单抗**

Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, et al.Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas:An 8-year follow-up study of EPOCH.J Clin Oncol 2000;18:3633-3642.
Jermann M, Jost LM, Taverna C, et al.Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas:Results of a phase II study.Ann Oncol 2004;15:511-516.

**RGemOx（利妥昔单抗、吉西他滨、奥沙利铂）**

Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al.Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma.Cancer Chemother Pharmacol 2009;64:907-916.
El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, et al.Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin:An effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy.Ann Oncol 2007;18:1363-1368.

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**



2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

**诊断**[a,b]

**基本项目：**
- 对所有切片进行血液病理学检查（至少1个为含肿瘤组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊，则需重新活检。
- 单独细针穿刺（FNA）或空芯针活检不宜作为淋巴瘤初始诊断的依据。但是在某些情况下，当淋巴结难以切除或切取活检时，联合空芯针和FNA活检并结合辅助检查（免疫组化、流式细胞术、PCR检测IgH和TCR基因重排、FISH检测主要的染色体易位）可以为鉴别诊断提供充分的信息。
- 确诊必须依赖于充分的免疫分型[c,d,e]
  - ▶ IHC抗原谱：CD45（LCA）、CD20、CD3、CD10、Ki-67、BCL2、BCL6、TdT
    或
  - ▶ 流式细胞术应做的细胞表面标记物分析：κ/λ、CD45、CD20、CD3、CD5、CD19、CD10、TdT
- 细胞遗传±FISH:：t(8;14)或变异；MYC

**某些情况下有助于诊断的检查**
- FISH：BCL2；BCL6重排
- EBER-ISH

**检查**

**基本项目：**
- 体检：注意带有淋巴结的区域，包括韦氏环，以及肝脾的大小
- 体能状态
- B症状
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- LDH
- 生化常规
- 尿酸
- 胸/腹/盆腔诊断质量增强CT
- 腰椎穿刺
- 脑脊液流式细胞学检测
- 单侧或者双侧骨髓活检±穿刺涂片
- HIV检查（若呈阳性，见AIDS-1）
- 乙型肝炎检查[f]
- 如果需要蒽环类或蒽二酮为基础的方案，行MUGA扫描/超声心动图
- 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗）

**某些情况下有助于诊断的检查：**
- 颈部CT
- 讨论生育问题和精子储存
- 脑MRI检查
- PET-CT扫描[g]

→ 见“风险评估和诱导治疗”（BURK-2）

[a]WHO2008分类认为DLBCL和伯基特淋巴瘤有时难以鉴别。当不能区分两者时，可对某些病例进行指南推荐的高强度治疗。双重打击或三重打击淋巴瘤的治疗存在争议。尚未确定最佳治疗方案。

[b]该型复杂，可治愈；首选在专科治疗中心接受治疗。

[c]典型的免疫表型：sIg+、CD10+、CD20+、TdT-、Ki-67+（ 95%）、BCL2-、BCL6+、伴MYC重排的单纯核型异常。

[d]见“免疫分型和基因检测在成熟B细胞和NK/T细胞淋巴瘤的鉴别诊断中的应用”（NHODG-A）。

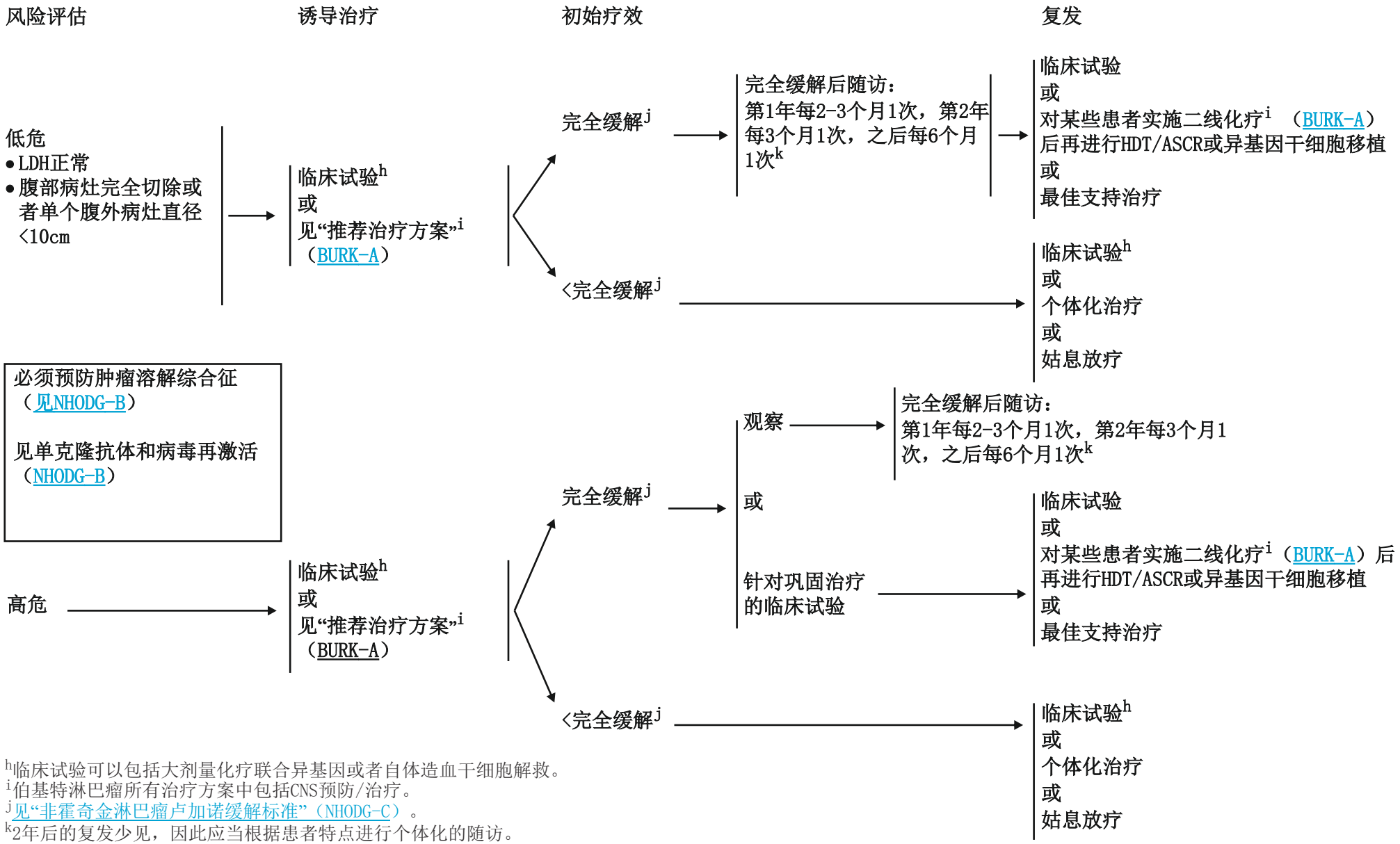
[e]若初始已行流式细胞术检查，对选定标志物进行IHC检查（BCL2和Ki-67）可补充流式细胞术检查结果。

[f]要求进行乙型肝炎病毒的检查是因为免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的风险。无风险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原及核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测抗原。如果呈阳性，则测定病毒载量并咨询消化科医师。

[g]不应为了进行PET-CT扫描而延迟初始治疗。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。




[h]临床试验可以包括大剂量化疗联合异基因或者自体造血干细胞解救。
[i]伯基特淋巴瘤所有治疗方案中包括CNS预防/治疗。
[j]见“非霍奇金淋巴瘤卢加诺缓解标准”（NHODG-C）。
[k]2年后的复发少见，因此应当根据患者特点进行个体化的随访。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

推荐治疗方案[a,b]（按英文字母顺序排列）

必须预防肿瘤溶解综合征（见NHODG-B）

见单克隆抗体和病毒再激活（NHODG-B）

CHOP方案治疗不充分。

诱导治疗

低危-联合方案

- CALGB 10002方案（环磷酰胺、强的松继以含异环磷酰胺或环磷酰胺的治疗数周期；大剂量甲氨喋呤、亚叶酸、长春新碱、地塞米松+阿霉素或依托泊苷或阿糖胞苷；或鞘内三联治疗[甲氨喋呤、阿糖胞苷、氢化可的松]）+利妥昔单抗。
- CODOX-M（标准或改良方案）：（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱，鞘内注射甲氨喋呤+阿糖胞苷，继以大剂量全身甲氨喋呤治疗）±利妥昔单抗（3个周期）
- 剂量调整的EPOCH（依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素）+ 利妥昔单抗（至少3个周期，获得完全缓解后再进行1个周期）（本方案包括鞘内注射甲氨喋呤）（数据针对无中枢神经系统疾病的病例）。
- HyperCVAD（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松）与大剂量甲氨喋呤+阿糖胞苷交替应用+利妥昔单抗（本方案包括鞘内注射）

高危-联合方案

- CALGB 10002方案（环磷酰胺、强的松继以含异环磷酰胺或环磷酰胺的治疗数周期；大剂量甲氨喋呤、亚叶酸、长春新碱、地塞米松+阿霉素或依托泊苷或阿糖胞苷；或鞘内三联治疗[甲氨喋呤、阿糖胞苷、氢化可的松]，某些病例进行中枢神经系统预防性放疗）+利妥昔单抗。
- CODOX-M（标准或改良方案）（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱，鞘内注射甲氨喋呤+阿糖胞苷，继以大剂量全身甲氨喋呤治疗）与IVAC（异环磷酰胺、阿糖胞苷、依托泊苷及鞘内注射甲氨喋呤）交替应用±利妥昔单抗
- 剂量调整的EPOCH（依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素）+ 利妥昔单抗（适用于不能耐受高强度治疗的高危患者）（本方案包括鞘内注射甲氨喋呤）（数据针对无中枢神经系统疾病的病例）
- HyperCVAD（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松）与大剂量甲氨喋呤+阿糖胞苷交替应用+利妥昔单抗（本方案包括鞘内注射）

二线治疗方案（对得到明显缓解的某些病例）

没有确定的二线治疗方案可选时，基于有限资料可选用以下方案：

- 剂量调整的EPOCH（依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素）+ 利妥昔单抗（至少3个周期，获得完全缓解后再进行1个周期）（本方案包括鞘内注射甲氨喋呤）（数据针对无中枢神经系统疾病的病例）。
- RICE（利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷）；鞘内注射甲氨蝶呤（若先前未接受过该方案）。
- RIVAC（利妥昔单抗、异环磷酰胺、阿糖胞苷、依托泊苷）；鞘内注射甲氨喋呤（若先前未接受过该方案）
- RGDP（利妥昔单抗、吉西他滨、地塞米松、顺铂）
- 大剂量阿糖胞苷+利妥昔单抗

[a]见方案的参考文献(BURK-A 2/2)。
[b]伯基特淋巴瘤所有治疗方案中包括CNS预防/治疗。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

推荐治疗方案
参考文献

低危患者和高危患者的联合治疗方案

CALGB 10002

Rizzieri DA, Johnson JL, Byrd JC, et al.Improved efficacy using rituximab and brief duration, high intensity chemotherapy with filgrastim support for Burkitt or aggressive lymphomas: cancer and Leukemia Group B study 10 002.Br J Haematol 2014;165:102-111.

**CODOX-M（标准或改良方案）（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱，鞘内注射甲氨喋呤+阿糖胞苷，继以大剂量全身甲氨喋呤治疗）与IVAC（异环磷酰胺、阿糖胞苷、依托泊苷及鞘内注射甲氨喋呤）交替应用±利妥昔单抗（高危组）或不与其交替联用（低危组）。**

LaCasce A, Howard O, Lib S, et al.Modified magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphoma: preserved efficacy with decreased toxicity.Leuk Lymphoma 2004;45:761-767.

Mead GM, Sydes MR, Walewski J, et al.An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study.Ann Oncol 2002;13:1264-1274.

Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y, et al.Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis.Ann Oncol 2011;22:1859-1864.

**剂量调整的EPOCH加利妥昔单抗（本方案包括鞘内注射甲氨喋呤）**

Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al.Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma.N Engl J Med 2013;369:1915-1925.

**HyperCVAD（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松）与大剂量甲氨喋呤+阿糖胞苷交替应用+利妥昔单抗**

Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, et al.Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia.Cancer 2006;106:1569-1580.

Thomas DA, Kantarjian HM, Cortes J, et al.Long-term outcome after hyper-CVAD and rituximab chemoimmunotherapy for Burkitt (BL) or Burkitt-like (BLL) leukemia/lymphoma and mature B-cell acute lymphocytic leukemia (ALL) [abstract].Blood 2008;112:Abstract 1929.

二线治疗方案

RICE（利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷）

Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, et al.A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia:A report from the Children's Oncology Group.Pediatr Blood Cancer 2009;52:177-181.

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

# NCCN指南2015年第2版
# 淋巴母细胞淋巴瘤[a]

## 诊断[b]

基本项目：
- 对所有切片进行血液病理学检查（至少1个为含肿瘤组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊，则需重新活检。
- 单独细针穿刺（FNA）或空芯针活检不宜作为淋巴瘤初始诊断的依据。但是在某些情况下，当淋巴结难以切除或切取活检时，联合空芯针和FNA活检并结合辅助检查（免疫组化、流式细胞术、PCR检测IgH和TCR基因重排、FISH检测主要的染色体易位）可以为鉴别诊断提供充分的信息。
- 确诊必须依赖于充分的免疫分型[c]
  - IHC抗原谱：CD45（LCA）、CD19、CD20、CD79a、CD3、CD2、CD5、CD7、TdT、CD1a、CD10、细胞周期蛋白D1
    或
  - 流式细胞术应做的细胞表面标记物：κ / λ、CD45、CD3、CD5、CD4、CD7、CD8、CD19、CD20、CD10、TdT、CD13、CD33、CD1a、胞浆CD3、CD22、髓过氧化物酶
- 细胞遗传±FISH：MYC；t(9;22)；t(8;14)及其变异型或BCR-ABL检查

某些情况下有助于诊断的检查：
- 进一步免疫组化检查，确定淋巴瘤亚型
  - 石蜡切片抗原谱：CD22、CD4、CD8、细胞周期蛋白D1
- 分子学分析检测：抗原受体基因重排

→

## 检查

基本项目：
- 体检：注意带有淋巴结的区域，包括韦氏环，以及肝脾的大小
- 体能状态
- B症状
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- LDH
- 生化常规
- 尿酸，磷酸盐
- 胸/腹/盆腔诊断质量增强CT
- 腰椎穿刺
- 脑脊液流式细胞学检测
- 单侧或者双侧骨髓活检±穿刺涂片和流式细胞术与细胞遗传检测
- 乙型肝炎检查[d]
- 如果需要蒽环类或蒽二酮为基础的方案，行MUGA扫描/超声心动图
- 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗）

某些情况下有助于诊断的检查：
- 头部MRI
- 讨论生育问题和精子储存
- β2-微球蛋白
- PET-CT扫描[e]

→ 见《NCCN急性淋巴细胞白血病指南》

[a]淋巴细胞白血病（LL）分类包括两种疾病，T细胞LL（LL-T；90%）和B细胞LL（LL-B；10%），分别对应伴有髓外表现的T-ALL和B-ALL。
[b]该型复杂，可治愈；首选在专科治疗中心接受治疗。
[c]典型的免疫表型：LL-B：sIg-、CD10+/-、CD19+、CD20-/+、TdT+。LL-T：sIg-、CD10-、CD19/20-、CD3-/+、CD4/8+/+、CD1a+/-、TdT+、CD2+、CD7+、胞浆CD3+、sCD3-/+。
[d]要求进行乙型肝炎病毒的检查是因为免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的风险。无风险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原及核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测e抗原。如果呈阳性，则测定病毒载量并咨询消化科医师。
[e]不应为了进行PET-CT扫描而延迟初始治疗。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

诊断

基本项目：
- 对所有切片进行血液病理学检查（至少1个为含肿瘤组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊，则需重新活检。
- 单独细针穿刺（FNA）或空芯针活检不宜作为淋巴瘤初始诊断的依据。但是在某些情况下，当淋巴结难以切除或切取活检时，联合空芯针和FNA活检并结合辅助检查（免疫组化、流式细胞术、PCR检测IgH和TCR基因重排、FISH检测主要的染色体易位）可以为鉴别诊断提供充分的信息。
- 确诊必须依赖于充分的免疫分型[a]
  - ► IHC抗原谱：CD45（LCA）、CD20、CD3、CD10、BCL2、BCL6、Ki-67、CD138、κ/λ、HHV8
    或
  - ► 流式细胞术应做的细胞表面标记物分析：κ/λ、CD45、CD3、CD5、CD19、CD10、CD20
- EB病毒原位杂交（EBER-ISH）

→ 见检查（AIDS-2）

某些情况下有助于诊断的检查：
- 进一步免疫组化检查，确定淋巴瘤亚型
  - ► DLBCL、伯基特淋巴瘤、浆母细胞淋巴瘤、原发渗出性淋巴瘤（PEL）： CD10、BCL2、Ki-67、BCL6、CD138、PEL的CD30、KSHV LANA-1
- 分子学分析检测：抗原受体基因重排；BCL2；BCL6；MYC重排
- 细胞遗传或FISH：BCL2；BCL6；MYC

[a] 见“免疫分型和基因检测在成熟B细胞和NK/T细胞淋巴瘤的鉴别诊断中的应用”（NHODG-A）。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 检查

基本项目：
- 体检：注意带有淋巴结的区域，包括韦氏环，以及肝脾的大小
- 体能状态
- B症状
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- LDH
- 生化常规
- 尿酸，磷酸盐
- 胸/腹/盆腔具有诊断质量的增强CT和/或PET-CT
- 骨髓活检±穿刺涂片
- CD4计数
- 腰椎穿刺，除原发渗出性淋巴瘤（PEL）和早期DLBCL
- HIV病毒载量
- 乙型肝炎检查[b]
- 丙型肝炎检查[c]
- 如果需要蒽环类或蒽二酮为基础的方案，行MUGA扫描/超声心动图
- 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗）

某些情况下有助于诊断的检查：
- 上消化道钡餐（UGI）/钡剂灌肠/内镜
- 颈部CT
- 骨骼平片和骨扫描
- 讨论生育问题和精子储存
- β2-微球蛋白
- 头颅轧增强MRI或者头部CT
- EBV病毒载量
- 免疫球蛋白定量

伯基特淋巴瘤 → 见“治疗”（AIDS-3）

- 弥漫性大B细胞淋巴瘤
- 卡斯尔曼病相关淋巴瘤
- 原发渗出性淋巴瘤

→ 见“治疗”（AIDS-3）

浆母细胞淋巴瘤 → 见“治疗”（AIDS-4）

原发中枢神经系统淋巴瘤 → 见“治疗”（AIDS-4）

[b]要求进行乙型肝炎病毒的检查是因为免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的风险。无风险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原及核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测e抗原。如果呈阳性，则测定病毒载量并咨询消化科医师。

[c]检查丙型肝炎抗体，如果阳性，则测定病毒载量并咨询肝病科医生。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

治疗[d]

抗逆转录病毒药物在化疗时可安全使用，但考虑将高效抗逆转录病毒治疗（HAART）改为不含蛋白酶抑制剂或CYP3A4中性的方案，以尽量减少与化疗的相互作用。抗病毒治疗的任何改变都需要与HIV专家会诊后方可实施。同步进行HAART伴有较高的CR率（Barta et al.Blood 2013,122:3251-3262）。

伯基特淋巴瘤 →

- 推荐治疗方案：[e]（按英文字母顺序排列）
  - CDE（环磷酰胺、阿霉素、依托泊苷）+利妥昔单抗
  - CODOX-M/IVAC（改良）：环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、大剂量甲氨喋呤与异环磷酰胺、依托泊苷、大剂量阿糖胞苷交替应用±利妥昔单抗
  - 剂量调整的EPOCH（依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素）+利妥昔单抗
  - HyperCVAD（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松与大剂量甲氨喋呤和阿糖胞苷交替）+利妥昔单抗
- 如果CD4<50，由于增加了感染性并发症，利妥昔单抗的获益更加不明确。
- GCSF适用于所有患者

- 弥漫性大B细胞淋巴瘤
- 卡斯尔曼病相关淋巴瘤
- 原发渗出性淋巴瘤 →

- 推荐治疗方案：[e]
  - 剂量调整EPOCH+利妥昔单抗（首选）
  - CDE+利妥昔单抗
  - CHOP+利妥昔单抗
- GCSF适用于所有患者
- 鞘内注射（IT）[f]
- 如果CD20-，不宜用利妥昔单抗。
- 如果CD4<50，由于增加了感染性并发症，利妥昔单抗的获益更加不明确。

→ 复发，见BCEL-6

注意预防肿瘤溶解综合征（见NHODG-B）

见单克隆抗体和病毒再激活（NHODG-B）

[d] 见“支持治疗”（AIDS-A）。
[e] 见方案的参考文献(AIDS-B)。
[f] 某些NCCN成员机构，对伴有HIV相关DLBCL所有患者预防性鞘内注射甲氨喋呤。在其他NCCN成员机构中，患者只在某些特定情况下（鼻窦、睾丸、硬膜外、大细胞淋巴瘤侵犯骨髓、EBER阳性、或者≥2个结外病变并且LDH升高）接受鞘内注射甲氨喋呤。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

治疗[d]

抗逆转录病毒药物在化疗时可安全使用，但考虑将HAART改为不含蛋白酶抑制剂或CYP3A4中性的方案，以尽量减少与化疗的相互作用。抗病毒治疗的任何改变都需要与HIV专家会诊后方可实施。同步进行HAART伴有较高的CR率（Barta et al.Blood 2013,122:3251-3262）。

浆母细胞淋巴瘤[g] →
- 推荐治疗方案：[e]
  - ▶ CODOX-M/IVAC（改良）
  - ▶ 剂量调整的EPOCH
  - ▶ HyperCVAD（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素和地塞米松，交替大剂量甲氨喋呤和阿糖胞苷）
- 标准CHOP方案治疗不够充分

原发中枢神经系统淋巴瘤 →
- 如果还没有接受过，则开始HAART治疗
- 即使有控制不佳HIV和/或切缘性能状况，仍考虑大剂量甲氨喋呤
- 对于采用高效抗逆转录病毒治疗（HAART）有良好体能状态的患者，见《NCCN中枢神经指南》-原发中枢神经系统淋巴瘤
- 考虑将单独放疗作为不适合使用全身治疗患者的姑息治疗
- 最佳支持治疗（见《NCCN姑息治疗指南》）

注意预防肿瘤溶解综合征
（见NHODG-B）

见单克隆抗体和病毒再激活
（NHODG-B）

[d]见“支持治疗”（AIDS-A）。
[e]见方案的参考文献(AIDS-B)。
[g]该治疗方式也适于HIV阴性浆母细胞淋巴瘤。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 支持治疗

- 更高的感染性并发症风险可通过经过改进的HIV防治和积极的感染预防来降低：
  - b诊断分期时未行HAART的患者可在分期过程中开始HAART，或备选在第一个周期的化疗后开始。HAART所有启用或变更都需要与HIV专家会诊后方可实施。
  - 由于骨髓抑制的原因，不应同时给予AZT和非增高剂量的利托那韦。
  - 虽然与化疗同步给予大多数蛋白酶抑制剂都是可行的，但考虑改为以非蛋白酶抑制剂为基础治疗方案有助于避免潜在相互作用影响化疗或抗逆转录病毒新陈代谢。
- 所有病例需要：
  - 生长因子支持：化疗24-48小时后开始，并继续到每个周期血细胞计数降至最低点开始恢复后
  - PCP：继续至CD4恢复到化疗完成后>200
  - 革兰阴性杆菌：中性粒细胞减少期间的喹诺酮类预防或同类药物
  - 真菌：应在在通过CYP3A4代谢的化疗前24小时直到之后24小时保持唑类抗真菌药
  - CD4<100的MAC预防
- 积极考虑VZV/HSV预防
- 强烈支持与传染病专家针对在广泛预防背景下对发热性中性粒细胞减少以及对难治性腹泻进行会诊。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 推荐治疗方案
## 参考文献

**CODOX-M/IVAC（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、大剂量甲氨喋呤与异环磷酰胺、依托泊苷、大剂量阿糖胞苷交替应用）±利妥昔单抗**

Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, et al.Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma.Cancer 2003;98:1196-1205.

Barnes JA, LaCasce AS, Feng Y, et al.Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma:A retrospective analysis.Ann Oncol 2011; 22:1859-1864.

Kaplan L, Lee JY.A Modified dose intensive R- CODOX-M/IVAC for HIV-associated Burkitt and atypical Burkitt lymphoma (BL) demonstrates high cure rates and low toxicity:Prospective multicenter phase II trial of The AIDS Malignancy Consortium (AMC 048).Blood 2013;122:639.

**剂量调整的EPOCH（依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素）**

Little RF, Pittaluga S, Grant N, et al.Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology.Blood 2003;101:4653-4659.

**剂量调整的EPOCH+利妥昔单抗**

Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, et al.Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma.Cancer 2012;118:3977-3983.

Bayraktar UD, Ramos JC, Petrich A, et al.Outcome of patients with relapsed/refractory acquired immune deficiency syndrome-related lymphoma diagnosed 1999-2008 and treated with curative intent in the AIDS Malignancy Consortium.Leuk Lymphoma 2012;53:2383-2389.

**CDE（环磷酰胺、阿霉素、依托泊苷）**

Sparano JA, Lee S, Chen MG, et al.Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's Lymphoma:An Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E1494).J Clin Oncol 2004;22:1491-1500.

**CDE+利妥昔单抗**

Spina M, Jaeger U, Sparano JA, et al.Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma:Pooled results from 3 phase 2 trials.Blood 2005;105:1891-1897.

Spina M, Simonelli C, Vaccher E, et al.Long-term follow-up of rituximab and infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide (CDE) in combination with HAART in HIV related Non-Hodgkin's Lymphomas (NHL).Blood 2008;112:Abstract 1467.

**HyperCVAD（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松与大剂量甲氨喋呤和阿糖胞苷交替）± 利妥昔单抗**

Cortes J, Thomas D, Rios A, et al.Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia.Cancer 2002;94:1492-1499.

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.Cancer 2006;106:1569-1580.

Thomas DA, Kantarjian HM, Faderl S, et al.Hyper-CVAD and rituximab for de novo Burkitt lymphoma/leukemia [abstract].Blood 2011;118:Abstract 2698.

**CHOP+利妥昔单抗**

Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C, et al.Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma.J Clin Oncol 2006;24:4123-4128.

Ribera JM, Oriol A, Morgades M, et al.Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial.Br J Haematol 2008;140:411-419.

**利妥昔单抗和CD4细胞计数**

Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD et al.Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma.Blood 2010;115:3008-3016.

Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al.Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma:AIDS-Malignancies Consortium Trial 010.Blood 2005;106:1538-1543.

Barta SK, Xue X, Wang D, et al.Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients.Blood 2013;122:3251-3262.

Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, et al.Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma.Cancer 2012;118:3977-3983.

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 诊断[a]

基本项目：
- 外周血检查显示毛细胞特征性形态学表现以及骨髓活检样本中网状侵润增加的特征性表现。频繁进行（骨髓）穿刺干抽检查。
- IHC检查和流式细胞术对鉴别诊断毛细胞性白血病和毛细胞变异不可或缺。[b]
- 确诊必须依赖于充分的免疫分型[c,d]
  - IHC抗原谱：CD20、CD25、CD123、细胞周期蛋白D1
  或
  - 流式细胞术应做的细胞表面标记物：CD3、CD5、CD10、CD11c、CD19、CD20、CD22、CD25、CD103

某些情况下有助于诊断的检查：
- 分子学分析，以检测：IGHV突变情况
- BRAF测序以检查V600E突变或行IHC检查突变BRAF
- 膜联蛋白A1

→

## 检查

基本项目：
- 体检：脾大和/或肝大表现；外周淋巴结肿大（不常见）
- 体能状态
- 外周血检查
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- 生化常规并特别注意肾功能状况
- LDH
- 骨髓活检±穿刺涂片
- 如果拟用利妥昔单抗，行乙型肝炎检查[e]
- 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗）

某些情况下有助于诊断的检查：
- 胸/腹/盆腔诊断质量增强CT
- 讨论生育问题和精子储存

→ 见“初始治疗”（HCL-2）

[a]此项指南适用于毛细胞白血病，而非毛细胞变异。 对毛细胞变异的治疗资料尚不充足。

[b]毛细胞变异的特点为CD25-、CD123-、膜联蛋白A1-。这有助于区分变异型和典型的HCL。

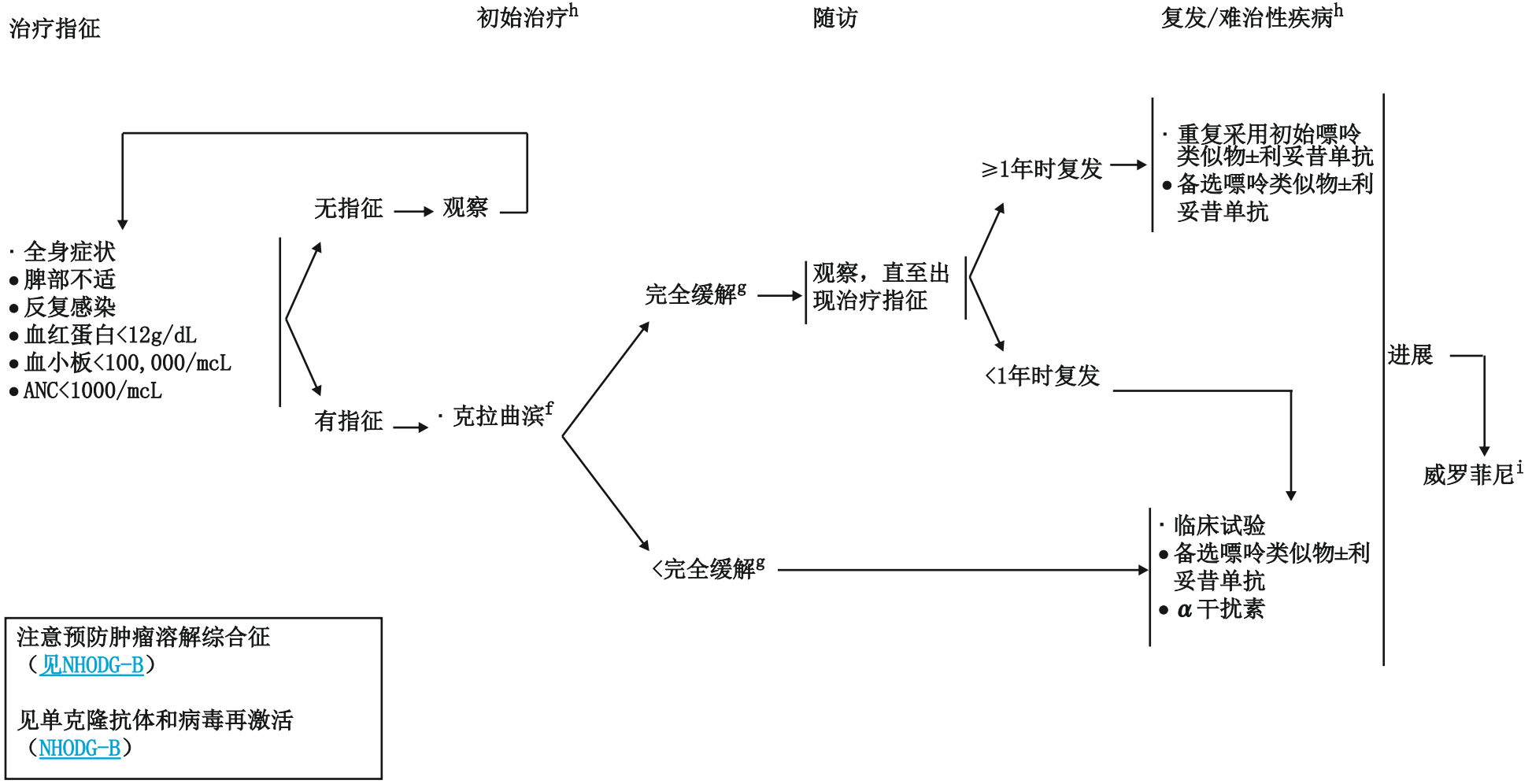
[c]典型的免疫表型：CD5-、CD10-、CD11c+、CD20+(亮)、CD22+、CD25+、CD103+、CD123+、细胞周期蛋白D1+、膜联蛋白A1+。以单核细胞减少为特征。

[d]见“免疫分型和基因检测在成熟B细胞和NK/T细胞淋巴瘤的鉴别诊断中的应用”（NHODG-A）。

[e]要求进行乙型肝炎病毒的检查，原因是免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的风险。无风险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原及核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测e抗原。如果呈阳性，则测定病毒载量并咨询消化科医师。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。




注意预防肿瘤溶解综合征（见NHODG-B）

见单克隆抗体和病毒再激活（NHODG-B）

改编自：Grever MR. How I treat hairy cell leukemia. Blood 2010;115:21-28.

[f]存在威胁生命的活动性或慢性感染的患者不应给予克拉曲滨治疗。
[g]完全缓解定义为：血球计数恢复（Hgb>12g/dL，ANC>1500/mcL，血小板>100,000/mcL），骨髓活检或外周血样本的形态学检查中未发现HCL细胞，体检发现器官肿大消退，无疾病症状。微小残留病变的消除（由流式细胞术、免疫组化、分子学分析检查确定）有未经证实的价值。
[h]见"治疗参考文献"（HCL-A）。
[i]应该是嘌呤类似物无效时的治疗方案。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 治疗参考文献


### 嘌呤类似物单药治疗

Flinn IW, Kopecky KJ, Foucar MK, et al.Long-term follow-up of remission duration, mortality, and second malignancies in hairy cell leukemia patients treated with pentostatin.Blood 2000;96:2981-2986.

Goodman GR, Burian C, Koziol JA, Saven A. Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine.J Clin Oncol 2003;21:891-896.

Zinzani PL, Tani M, Marchi E, et al.Long-term follow-up of front-line treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine.Haematologica 2004;89:309-313.

Chadha P, Rademaker AW, Mendiratta P, et al.Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience.Blood 2005;106:241-246.

Robak T, Jamroziak K, Gora-Tybor J, et al.Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomized, multicenter trial.Blood 2007;109:3672-3675.

Else M, Dearden CE, Matutes E, et al.Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis.Br J Haematol 2009;145:733-740.

Zenhausern R, Schmitz SF, Solenthaler M, et al.Randomized trial of daily versus weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy cell leukemia: a multicenter phase III trial (SAKK 32/98).Leuk Lymphoma 2009;50:1501-1511.

Dearden CE, Else M, Catovsky D. Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia.Leuk Lymphoma 2011;52 Suppl 2:21-24.

Grever M, Kopecky K, Foucar MK, et al.Randomized comparison of pentostatin versus interferon alfa-2a in previously untreated patients with hairy cell leukemia: an intergroup study.J Clin Oncol 1995;13:974-982.

Tallman MS, Hakimian D, Variakojis D, et al.A single cycle of 2-chlorodeoxyadenosine results in complete remission in the majority of patients with hairy cell leukemia.Blood 1992;80:2203-2209.

Kraut EH, Bouroncle BA, Grever MR.Low-dose deoxycoformycin in the treatment of hairy cell leukemia.Blood 1986;68:1119-1122.

### 利妥昔单抗

Lauria F, Lenoci M, Annino L, et al.Efficacy of anti-CD20 monoclonal antibodies (Mabthera) in patients with progressed hairy cell leukemia.Haematologica 2001;86:1046-1050.

Nieva J, Bethel K, Saven A. Phase 2 study of rituximab in the treatment of cladribine-failed patients with hairy cell leukemia.Blood 2003;102:810-813.

Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C, et al.Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia.Blood 2003;102:3906-3911.

### 嘌呤类似物加利妥昔单抗

Else M, Osuji N, Forconi F, et al.The role of rituximab in combination with pentostatin or cladribine for the treatment of recurrent/refractory hairy cell leukemia.Cancer 2007;110:2240-2247.

Else M, Dearden CE, Matutes E, et al.Rituximab with pentostatin or cladribine: an effective combination treatment for hairy cell leukemia after disease recurrence.Leuk Lymphoma 2011;52 Suppl 2:75-78.

Ravandi F, O'Brien S, Jorgensen J, et al.Phase 2 study of cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukemia.Blood 2011;118:3818-3823.

Gerrie AS, Zypchen LN, Connors JM.Fludarabine and rituximab for relapsed or refractory hairy cell leukemia.Blood 2012;119:1988-1991.

### α干扰素

Damasio EE, Clavio M, Masoudi B, et al.Alpha-interferon as induction and maintenance therapy in hairy cell leukemia: a long-term follow-up analysis.Eur J Haematol 2000;64:47-52.

Benz R, Siciliano RD, Stussi G, Fehr J. Long-term follow-up of interferon-alpha induction and low-dose maintenance therapy in hairy cell leukemia.Eur J Haematol 2009;82:194-200.

### 威罗菲尼

Tiacci E, et al.Vemurafenib is highly effective in hairy cell leukemia [abstract].Haematologica 2014;99(s1):Abstract S696.


**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

# NCCN指南2015年第2版
# 原发皮肤B细胞淋巴瘤[a]

## 诊断

基本项目：
- 在做出原发皮肤B细胞淋巴瘤诊断时，须由经验丰富的病理医师对所有切片进行检查（至少1个为含肿瘤组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊，则需重新活检。
- 足够的活检组织进行组织病理学检查（穿刺、切取或切除活检）。
- 确诊必须依赖于充分的免疫分型[b,c]
  - IHC抗原谱：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、BCL6、IRF4/MUM1

某些情况下有助于诊断的检查：
- 进一步免疫组化检查，确定淋巴瘤亚型
  - IHC抗原谱：Ki-67、CD43、CD21、CD23
  - 细胞周期蛋白D1、κ / λ
  - 对IgM和IgD表达进行评估（以进一步帮助区分腿型PC-DLBCL与PCFCL）
- 细胞遗传或FISH：t(14;18)
- 如果可提供足够的活检材料，流式细胞术或PCR检查有助于确定B细胞克隆分型。

## 检查

基本项目：[d]
- 病史和体检，包括完整的皮肤检查
- CBC、白细胞分类、生化常规
- LDH
- 如果拟用利妥昔单抗，行乙型肝炎相关检测[e]
- 胸/腹/盆腔增强CT和/或PET-CT检查
- 如为PC-DLBCL（腿型），行骨髓活检
- 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗）

某些情况下有助于诊断的检查：
- 骨髓活检
  - 如为PCFCL，考虑进行
  - 如为PCMZL，可选
- 如CBC显示淋巴细胞增多，进行外周血流式细胞术检测
- 如为 PCMZL，行 SPEP/免疫球蛋白定量检测

→ 见“原发皮肤边缘区淋巴瘤初始治疗”（CUTB-2）

→ 见“原发皮肤滤泡中心淋巴瘤初始治疗”（CUTB-2）

→ 见“原发皮肤弥漫大B细胞淋巴瘤（腿型）初始治疗”（CUTB-3）

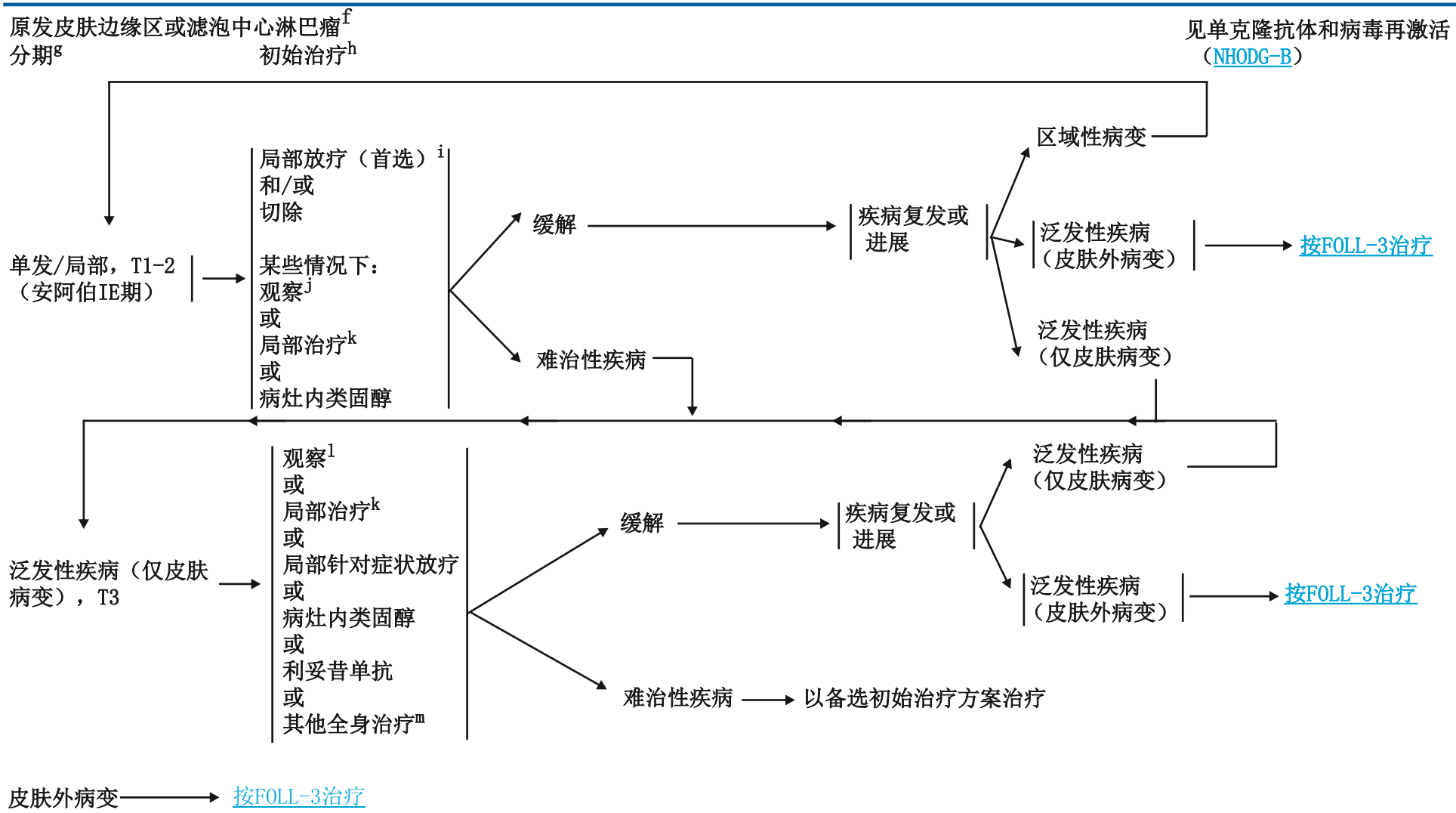
PCMZL：原发皮肤边缘区淋巴瘤
PCFCL：原发皮肤滤泡中心淋巴瘤
PC-DLBCL（腿型）：原发皮肤弥漫性大B细胞淋巴瘤（腿型）：

注：皮肤病灶中的生发（或滤泡）中心细胞免疫表型和大细胞并不等同于DLBCL，但与原发性皮肤生发/滤泡中心淋巴瘤一致。

[a]非皮肤淋巴瘤见“非胃MALT淋巴瘤”（NGMLT-1）。
[b]见“免疫分型和基因检测在成熟B细胞和NK/T细胞淋巴瘤的鉴别诊断中的应用”（NHODG-A）。
[c]典型的免疫表型：PC-DLBCL：CD20+、Bcl2+、CD10−、Bcl6+/−、IRF4/MUM1+/−；PCFCL：CD20+、BCL2−、CD10−/+、Bcl6+、IRF4/MUM1−；PCMZL：CD20+、BCL2+/−、CD10−、Bcl6−、IRF4/MUM1+/−、胞浆 $\kappa$ +或 $\lambda$ +占40%。
[d]排除药物导致的皮肤淋巴样增生。
[e]要求进行乙型肝炎病毒的检查，原因是免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的风险。无风险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原及核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测e抗原。如果呈阳性，则测定病毒载量并咨询消化科医师。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。



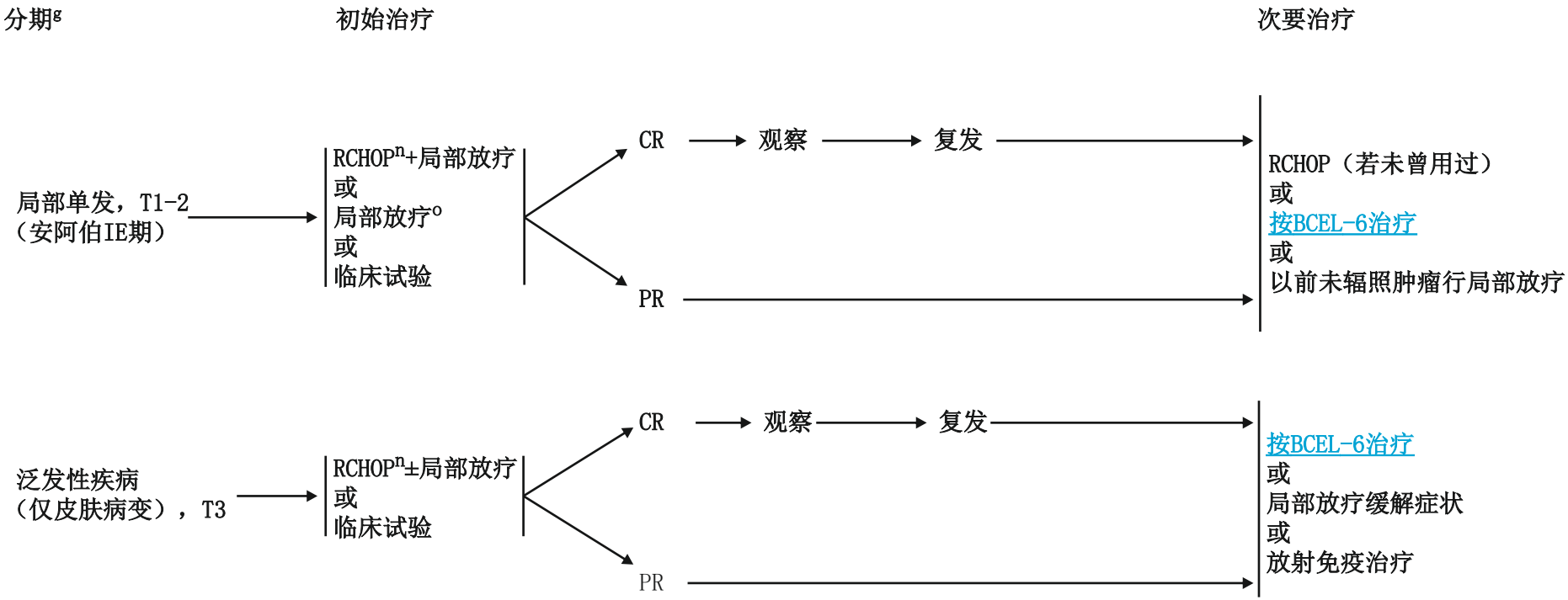

[f]除非有临床指征，治疗期间不需要额外的影像学检查。
[g]见“皮肤淋巴瘤TNM分期（MF/SS除外）”。
[h]见“治疗参考文献”（CUTB-B）。

[i]局部放疗不是复发疾病的首选疗法。
[j]当不期望或不能行放疗或手术治疗时。
[k]类固醇、咪喹莫特、氮芥和贝沙罗汀等局部治疗的疗效已经有病例报告。
[l]在无症状患者中被认为是适当的。
[m]在少见的极度广泛或难治病变的情况下，采用FOLL-B列出的其他联合化疗方案。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 原发皮肤弥漫大B细胞淋巴瘤（腿型）




注意预防肿瘤溶解综合征
（见NHODG-B）

见单克隆抗体和病毒再激活
（NHODG-B）

[g]见“皮肤淋巴瘤TNM分期（MF/SS除外）”。
[n]对不能耐受蒽环类药物患者，见BCEL-C了解左室功能低下患者的治疗方案。
[o]用于不能耐受化疗的患者。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

皮肤淋巴瘤TNM分期（MF/SS除外）[a,b]

| | |
|---|---|
| T | |
| T1 | 孤立性皮肤病变<br>T1a：孤立病灶直径＜5cm<br>T1b：孤立病灶直径＞5cm |
| T2 | 区域性皮肤病变：多发病灶限于1个体区或2个毗邻体区[b]<br>T2a：所有病灶位于直径＜15cm的圆圈内<br>T2b：所有病灶位于15cm<直径＜30cm的圆圈内<br>T2c：所有病灶位于直径>30cm的圆圈内 |
| T3 | 泛发性皮肤病变<br>T3a：多发病灶，累及2个非毗邻的体区[b]<br>T3b：多发病灶，累及≥3个体区[b] |
| N | |
| N0 | 无淋巴结受累的临床或病理学依据 |
| N1 | 侵犯1个外周淋巴结区[c]，该淋巴结为目前或以前皮肤病灶的引流区 |
| N2 | 侵犯2个或者更多的淋巴结区[c]，或者侵犯以前或目前皮肤病灶非引流淋巴结区 |
| N3 | 中央淋巴结受累 |
| M | |
| M0 | 无皮肤外非淋巴结病变证据 |
| M1 | 有皮肤外非淋巴结病变 |

[a]本研究最初发表于《Blood》。Kim YH, Willemze R, Pimpinell Ni, et al, for the ISCL and the EORTC.TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and S ι zary syndrome:A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) Blood 2007;110:479-484.©版权归美国血液病协会所有。

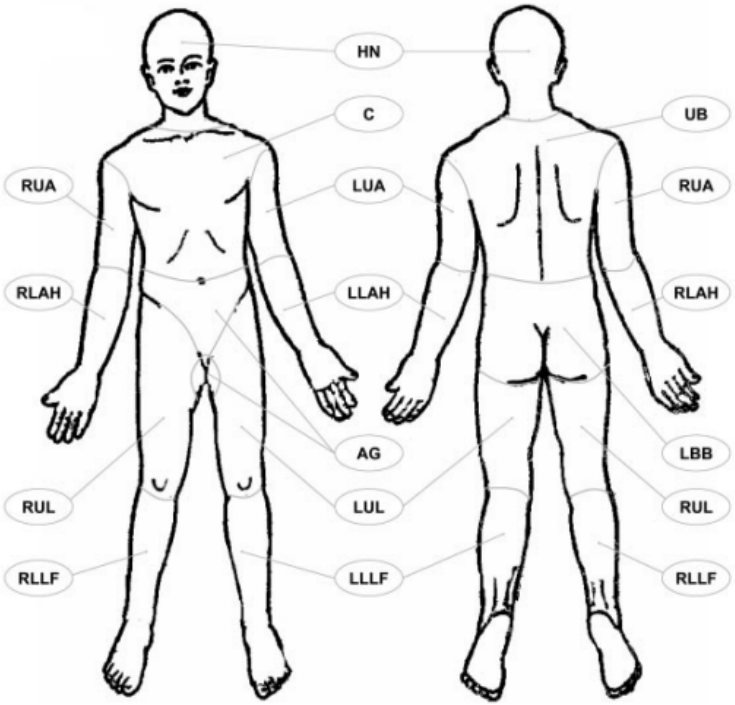
[b]体区的划分见“T分期（皮肤受累）的体区分布”（CUTB-A 2/2）。

[c]淋巴结区域定义同安阿伯分期系统：外周淋巴结：肘前、颈部、锁骨上、腋窝、腹股沟及腘窝。中央区：纵隔、肺门、主动脉旁和髂总。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

T分期（皮肤受累）的体区分布[a, b, c]




| | |
|---|---|
| HN | 头和颈 |
| C | 胸 |
| LUA | 左上臂 |
| LLAH | 左下臂和手 |
| AG | 腹和生殖器 |
| LUL | 左大腿 |
| LLLF | 左小腿和脚 |
| RUA | 右上臂 |
| RLAH | 右下臂和手 |
| RUL | 右大腿 |
| RLLF | 右小腿和脚 |
| UB | 上背 |
| LBB | 下背和臀 |

[a]Kim YH, Willemze R, Pimpinell Ni, et al, for the ISCL and the EORTC.TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and S ι zary syndrome:A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC).Blood 2007;110:479-484.

[b]左、右肢端为2个独立体区。体区分布根据淋巴结引流部位而划分。

[c]体区分布：头颈部：下缘—锁骨上缘、T1棘突。胸部：上缘—锁骨上缘；下缘—胸廓下缘；侧缘—腋中线、肩关节（包括腋窝）。腹部/生殖器：上缘—胸廓下缘；下缘—腹股沟、会阴前；侧缘—腋中线。上背部：上缘—T1棘突；下缘—胸廓下缘；侧缘—腋中线。下背部/臀部：上缘—胸廓下缘；下缘—腹股沟、会阴前（包括会阴）；侧缘—腋中线。每一上臂：上缘—肩关节（不包括腋窝）；下缘—肘关节。每一前臂/手：上缘—肘关节。每一大腿：上缘—腹股沟；下缘—髌骨中部、腘窝中部。每一小腿/足：上缘—髌骨中部、腘窝中部。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 治疗参考文献


### 利妥昔单抗

Morales AV, Advani R, Horwitz SM, et al.Indolent primary cutaneous B-cell lymphoma: experience using systemic rituximab.J Am Acad Dermatol 2008;59:953-957.

Heinzerling LM, Urbanek M, Funk JO, et al.Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma.Cancer 2000;89:1835-1844.

Valencak J, Weihsengruber F, Rappersberger K, et al.Rituximab monotherapy for primary cutaneous B-cell lymphoma:Response and follow-up in 16 patients.Ann Oncol 2009;20:326-330.

Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, et al.European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas.Blood 2008;112:1600-1609.

Heinzerling L, Dummer R, Kempf W, Schmid MH, Burg G. Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary cutaneous B-cell lymphoma.Arch

### 局部治疗

#### 局部治疗/病灶内皮质类固醇

Bekkenk MW, Vermeer MH, Geerts ML, et al.Treatment of multifocal primary cutaneous B-cell lymphoma: a clinical follow-up study of 29 patients.J Clin Oncol 1999;17:2471-2478.

Perry A, Vincent BJ, Parker SR.Intralesional corticosteroid therapy for primary cutaneous B-cell lymphoma.Br J Dermatol 2010;163:223-225.

#### 局部氮芥治疗

Bachmeyer C, Orlandini V, Aractingi S. Topical mechlorethamine and clobetasol in multifocal primary cutaneous marginal zone-B cell lymphoma.British Journal of Dermatology 2006;154:1207-1209.

#### 局部贝沙罗汀治疗

Trent JT, Romanelli P, Kerdel FA.Topical Targretin and Intralesional Interferon Alfa for Cutaneous Lymphoma of the Scalp.Arch Dermatol 2002;138:1421-1423.

#### 局部咪喹莫特治疗

Coors EA, Schuler G, Von Den Driesch P. Topical imiquimod as treatment for different kinds of cutaneous lymphoma.Eur J Dermatol 2006;16:391-393.

Stavrakoglou A, Brown VL, Coutts I. Successful treatment of primary cutaneous follicle centre lymphoma with topical 5% imiquimod.Br J Dermatol 2007;157:620-622.

### 化疗

Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM, et al.Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma:Clinical and therapeutic features in 50 cases.Arch Dermatol 2005;141:1139-1145.

Bekkenk MW, Vermeer MH, Geerts ML, et al.Treatment of multifocal primary cutaneous B-cell lymphoma: a clinical follow-up study of 29 patients.J Clin Oncol 1999;17:2471-2478.

Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, et al.European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas.Blood 2008;112:1600-1609.

Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, et al.Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases.Arch Dermatol 2007;143:1144-1150.

Brice P, Cazals D, Mounier N, et al.Primary cutaneous large-cell lymphoma: analysis of 49 patients included in the LNH87 prospective trial of polychemotherapy for high-grade lymphomas.Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte.Leukemia 1998;12:213-219.

Rijlaarsdam JU, Toonstra J, Meijer OW, Noordijk EM, Willemze R. Treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas of follicle center cell origin:A clinical follow-up study of 55 patients treated with radiotherapy or polychemotherapy.J Clin Oncol 1996;14:549-555.

Vermeer MH, Geelen FA, van Haselen CW, et al.Primary cutaneous large B-cell lymphomas of the legs.A distinct type of cutaneous B-cell lymphoma with an intermediate prognosis.Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group.Arch Dermatol 1996;132:1304-1308.

### 低剂量姑息放疗

Neelis KJ, Schimmel EC, Vermeer MH, et al.Low-dose palliative radiotherapy for cutaneous B- and T-cell lymphomas.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:154-158.

### 化学免疫治疗

Grange F, Joly P, Barbe C, et al.Improvement of survival in patients with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, in France.JAMA Dermatol 2014;150:535-541.


**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 诊断

基本项目：
- 需要擅长PTCL诊断的血液病理科医生对所有切片进行检查（至少1个为含肿瘤组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊，则需重新活检。
- 仅凭肿块细针穿刺（FNA）不足以做出外周T细胞淋巴瘤的初始诊断。
- 确诊必须依赖于充分的免疫分型[a,b]
  - IHC抗原谱：CD20、CD3、CD10、BCL6、Ki-67、CD5、CD30、CD2、CD4、CD8、CD7、CD56、CD57、CD21、CD23、EBER-ISH、ALK或
  - 流式细胞术应做的细胞表面标记物：κ/λ、CD45、CD3、CD5、CD19、CD10、CD20、CD30、CD4、CD8、CD7、CD2；TCRαβ；TCRγ

某些情况下有助于诊断的检查：
- 分子学分析检测：抗原受体基因重排；t(2;5)及变异型
- 进一步免疫组化检查，确定淋巴瘤亚型：βF1、TCR-CγM1、CD279/PD1、CXCL-13
- 细胞遗传检查以进行克隆性分析
- 对危险人群进行HTLV-1[c]血清学检查。若血清学检查不能确定，行HTLV-1 PCR测定。

## 亚型

包括的亚型：
- 外周T细胞淋巴瘤（PTCL），非特指性
- 血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤（AITL）[d]
- 间变性大细胞淋巴瘤（ALCL），ALK阳性
- ALCL，ALK阴性
- 肠病相关性T细胞淋巴瘤（EATL）

→ 见“检查”（TCEL-2）

不包括的亚型：
- 原发皮肤ALCL
- 所有其他T细胞淋巴瘤

结外NK/T细胞淋巴瘤（鼻型）（见NKTL-1）

[a]大多数情况下应对T细胞受体的基因重排进行分子学诊断，以证实克隆性。T细胞受体基因重排本身不足以构成诊断，因为这常见于再激活/炎症过程中。
[b]见“免疫分型和基因检测在成熟B细胞和NK/T细胞淋巴瘤的鉴别诊断中的应用”（NHODG-A）。
[c]见HTLV-1流行地理区域地图。
[d]AITL偶尔合并存在DLBCL。应进行EBV检测及适当的免疫组化检查。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

检查

基本项目：[e]
- 体检：完整皮肤检查；注意带有淋巴结的区域，包括韦氏环，以及肝脾大小和鼻咽检查
- 体能状态
- B症状
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- 骨髓活检
- LDH
- 生化常规
- 尿酸
- 胸/腹/盆腔具有诊断质量的增强CT和/或PET-CT
- 计算国际预后指数（IPI）[f]
- 如果需要蒽环类或蒽二酮为基础的方案，行MUGA扫描/超声心动图
- 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗）

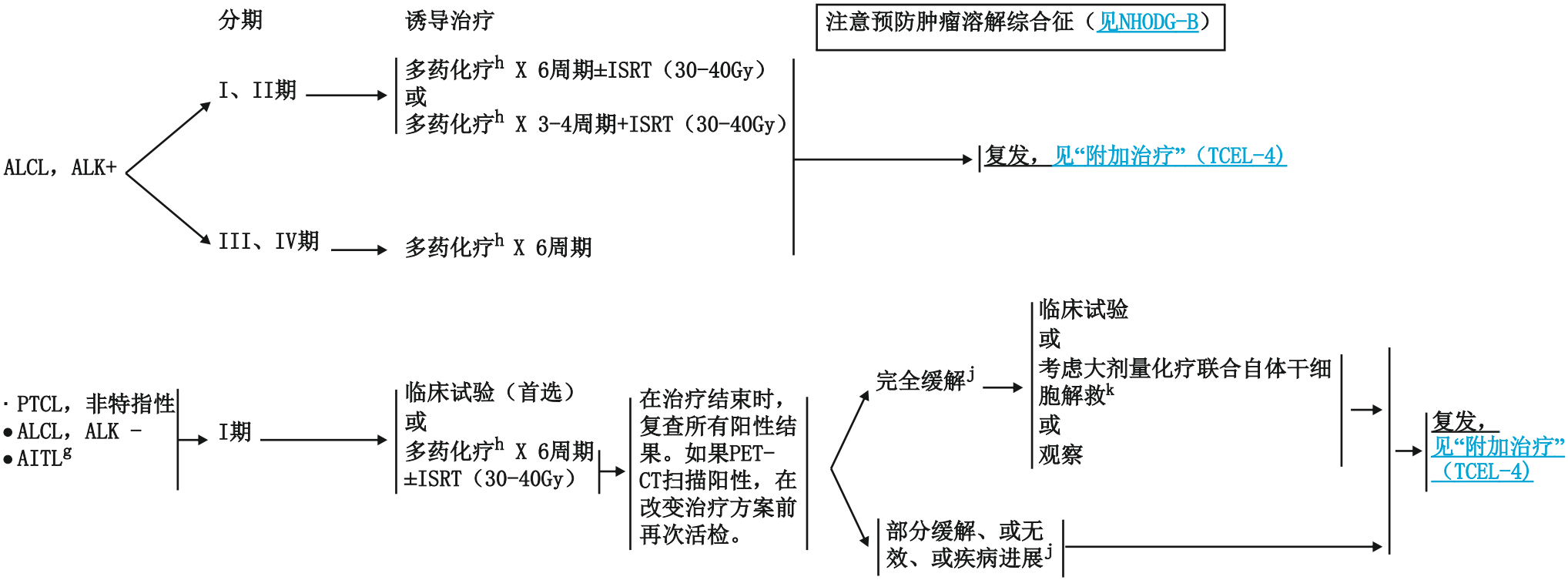
某些情况下有助于诊断的检查：
- 颈部CT
- 头部CT或MRI
- 皮肤活检
- 讨论生育问题和精子储存
- HIV检测

→ 见“诱导治疗”（TCEL-3）

[e]鞘内预防性注射在PTCL中的作用尚不清楚。
[f]见“国际预后指数”（TCEL-A）。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。




乳房植入物相关性ALCL

· 植入物周围的ALCL发病(仅累及纤维包膜和/或积液）是一种新出现的疾病。在这种情况下，单独手术移除植入物作为大多数患者的足够治疗，通常似乎具有最好的疾病自然史。
● 但是，乳腺实质或淋巴结受累的罕见病例可能具有更符合全身性ALCL ALK的侵袭性疾病过程。

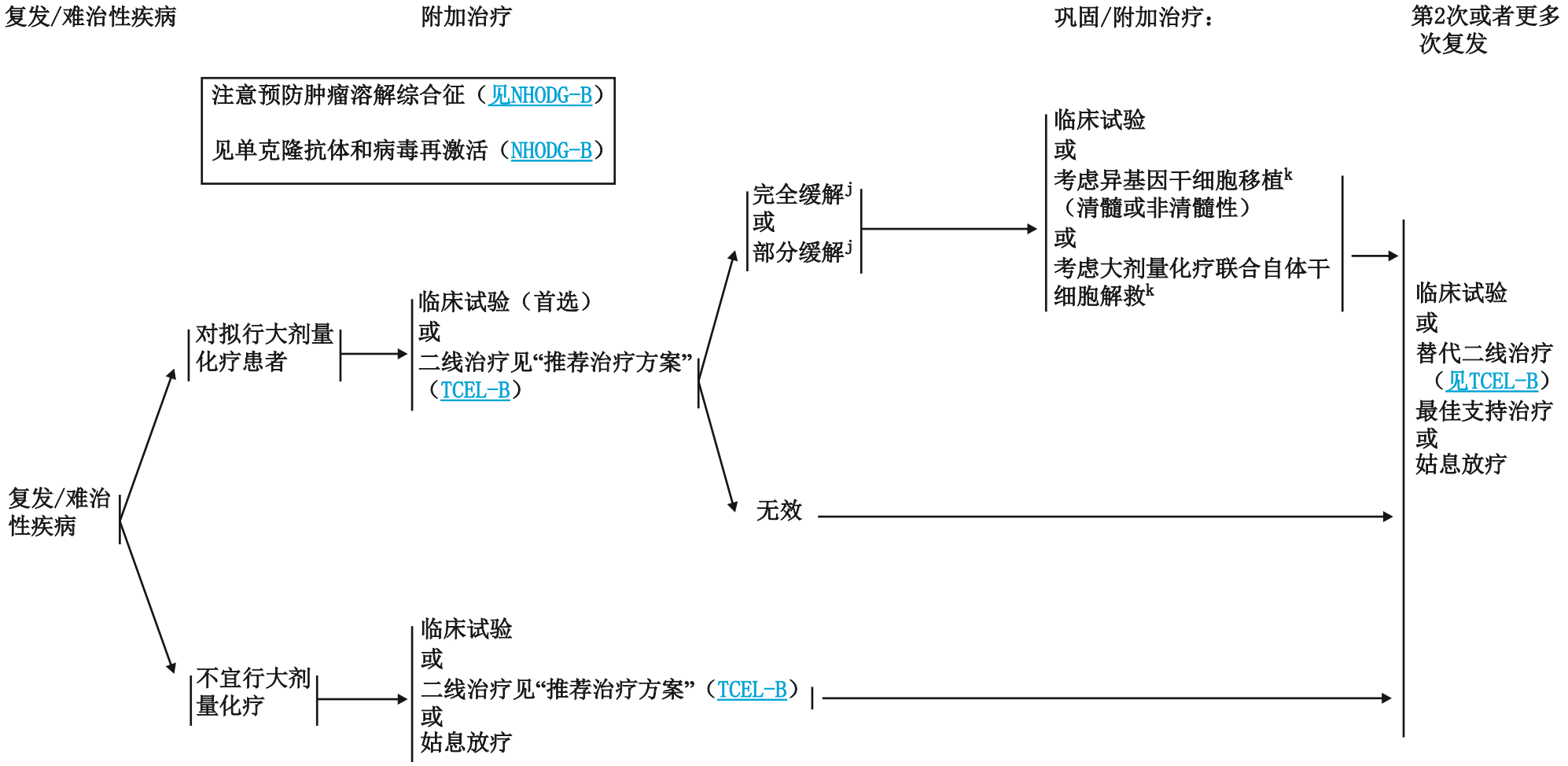
[g]对某些患者（老年患者或有合并症）考虑进行有关皮质类固醇单药的临床试验以缓解症状。
[h]见“推荐治疗方案”（TCEL-B）。

[j]见“非霍奇金淋巴瘤卢加诺缓解标准”（NHODG-C）。
[k]局部区域在大剂量化疗前后可行放疗。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**



2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。




[j]见“非霍奇金淋巴瘤卢加诺缓解标准”（NHODG-C）。
[k]局部区域在大剂量化疗前后可行放疗。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

### 国际预后指数[a]

所有患者：
- 年龄>60岁
- 血清LDH水平>正常
- 体能状态2-4分
- III或IV期
- 结外受累处>1个

| 国际预后指数，所有患者： | |
|---|---|
| • 低危 | 0或1 |
| • 低/中危 | 2 |
| • 中/高危 | 3 |
| • 高危 | 4或5 |

### PTCL-U（PIT）预后指数[b]

| 风险因素： | 预后风险： | |
|---|---|---|
| • 年龄>60岁 | • 1组 | 0 |
| • 血清LDH水平>正常 | • 2组 | 1 |
| • 体能状态2-4分 | • 3组 | 2 |
| • 骨髓受累 | • 4组 | 3或4 |

### 经年龄校正的国际预后指数[a]

年龄≤60岁的患者：
- III或IV期
- 血清LDH水平>正常
- 体能状态2-4分

| 国际预后指数，年龄≤60岁的患者： | |
|---|---|
| • 低危 | 0 |
| • 低/中危 | 1 |
| • 中/高危 | 2 |
| • 高危 | 3 |

[a]The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project.A predictive model for aggressive non-hodgkin's lymphoma.N Engl J Med 1993;329:987-994.
[b]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.Blood 2004;103:2474-2479.

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

推荐治疗方案[a]

一线治疗：

- 临床试验[b]
- ALCL，ALK+组织学类型
  - ▶ CHOP-21（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）
  - ▶ CHOEP-21（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、依托泊苷、强的松）
- 其他组织学类型（ALCL，ALK-；PTCL非特指性；AITL；EATL），可采用的方案包括：
  - ▶ 首选方案（按英文字母顺序排列）
    - CHOEP
    - ◊ CHOP-14
    - ◊ CHOP-21
    - ◊ 剂量调整的EPOCH（依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素）
  - ▶ 替代方案（按英文字母顺序排列）
    - ◊ CHOP方案治疗后使用IVE方案（异环磷酰胺、依托泊苷、表柔比星）与中等剂量甲氨喋呤交替[New Castle方案]［仅在EATL患者中进行了研究][c]
    - ◊ HyperCVAD（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素和地塞米松），与大剂量甲氨喋呤和阿糖胞苷交替

一线巩固治疗：

- 考虑以大剂量化疗联合干细胞解救来巩固治疗。

IPI低的ALCL、ALK+疾病患者缓解后不需要巩固性移植治疗。

二线与后续治疗方案见TCEL-B 2/3

[a]见方案的参考文献（TCEL-B 3/3）。
[b]尽管ALCL，ALK+采用CHOP-21和CHOEP-21方案有良好预后，但其他PTCL组织学类型采用这些方案对并不能达到相同的良好预后；因此，这些其他组织学类型的治疗首选临床试验。
[c]CHOP继以LIVE方案包括HSCT。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

推荐治疗方案[a]
（按英文字母顺序排列）

二线和后续治疗（拟行大剂量化疗者）：
- 首选临床试验
- 苯达莫司汀
- 贝利司他（2B类推荐）
- Brentuximab vedotin用于全身型ALCL（不包括原发皮肤ALCL）
- Brentuximab vedotin用于全身型CD30+ PTCL
- DHAP（地塞米松、顺铂、阿糖胞苷）
- ESHAP（依托泊苷、甲泼尼龙、阿糖胞苷、顺铂）
- 剂量调整的EPOCH
- GDP（吉西他滨、地塞米松、顺铂）
- GemOx（吉西他滨、奥沙利铂）
- ICE（异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷）
- 普拉曲沙[d]
- 罗米地辛

二线和后续治疗（不适宜大剂量化疗者）：
- 首选临床试验
- 阿仑单抗
- 苯达莫司汀
- 贝利司他（2B类推荐）
- 硼替佐米[e]（2B类推荐）
- Brentuximab vedotin用于全身型ALCL（不包括原发皮肤ALCL）
- Brentuximab vedotin用于全身型CD30+ PTCL
- 环孢素仅用于AITL患者[f]
- 剂量调整的EPOCH
- 吉西他滨
- 普拉曲沙[d]
- 放疗
- 罗米地辛

见“一线治疗方案”（TCEL-B 1/3）。

[a]见方案的参考文献（TCEL-B 3/3）。
[d]对于AITL患者，普拉曲沙的疗效有限。
[e]疗效已在小型临床试验中得到证实，但尚需进一步大型临床试验证实。
[f]密切随访肾功能。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 推荐治疗方案
## 参考文献


**一线治疗方案**

**CHOP**

Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Connors JM.Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification.Ann Oncol 2004;15:1467-1475.

**CHOP或CHOP-14加或不加依托泊苷**

Pfreundschuh M, Trómper L, Kloess M, Schmits R, et al.German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group.Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL.Blood 2004;104:626-33.

Pfreundschuh M, Trómper L, Kloess M, Schmits R, et al.German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group.Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas:Results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL.Blood 2004;104:634-41.

Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, et al.Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group.Blood 2010;116:3418-3425.

**CHOP方案治疗后使用IVE方案**

Sieniawski M et al.Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation.Blood 2010;115:3664-3670.

**剂量调整的EPOCH**

Dunleavy K, Shovlin M, Pittaluga S, et al.DA-EPOCH Chemotherapy is highly effective in ALK-positive and ALK-negative ALCL:Results of a prospective study of PTCL subtypes in adults [abstract].Blood 2011;118:Abstract 1618.

Wilson WH, Bryant G, Bates S, et al.EPOCH chemotherapy: toxicity and efficacy in relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma.J Clin Oncol 1993;11:1573-582.

Peng YL, Huang HQ, Lin XB, et al.[Clinical outcomes of patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) treated by EPOCH regimen].Ai Zheng 2004;23:943-946.

HyperCVAD与大剂量甲氨喋呤和阿糖胞苷交替治疗

Escalon MP, Liu NS, Yang Y, et al.Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience.Cancer 2005;103:2091-2098.

Pozadzides JV, Perini G, Hess M, et al.Prognosis and treatment of patients with peripheral T-cell lymphoma:The M. D. Anderson Cancer Center experience [abstract].J Clin Oncol 2010;28:Abstract 8051.

**二线治疗方案**

**阿仑单抗**

Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, et al.A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas.Blood 2004;103:2920-2924.

**贝利司他**

O'Connor O, Masszi T, Savage K, et al.Belinostat, a novel pan-histone deacetylase inhibitor (HDACi), in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma (R/R PTCL):Results from the BELIEF trial [abstract].J Clin Oncol 2013;31:Abstact 8507.

**苯达莫司汀**

Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K, et al.Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial.J Clin Oncol 2013;31:104-110.

**Brentuximab vedotin**

Pro B, Advani R, Brice P, et al.Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma:Results of a phase II study.J Clin Oncol 2012;30:2190-2196.

Jacobsen ED, Advani RH, Oki Y, et al.A Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory CD30-Positive Non-Hodgkin Lymphomas:Interim Results [abstract].Blood 2012;120:Abstract 2746.

Advani RH, Brice P, Bartlett NL, et al.Three-year survival results from an ongoing phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma.Blood 2013;122:1809.

Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, et al.Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single agent brentuximab vedotin.Blood 2014;123 3095-3100.

**环孢素用于AITL**

Advani R, Horwitz S, Zelenetz A, Horning SJ.Angioimmunoblastic T cell lymphoma: treatment experience with cyclosporine.Leuk Lymphoma 2007;48:521-525.

**DHAP（地塞米松、顺铂、阿糖胞苷）**

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).Blood 1988;71:117-122.

Mey UJ, Orlopp KS, Flieger D, et al.Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma.Cancer Invest 2006;24:593-600.

**ESHAP（依托泊苷、甲泼尼龙、阿糖胞苷、顺铂）**

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 Clin Oncol 1994;12:1169-1176.

**吉西他滨**

Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al.Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma:Experience in 44 patients.J Clin Oncol 2000;18:2603-2606.

Zinzani PL, Magagnoli M, Bendandi M, et al.Therapy with gemcitabine in pretreated peripheral T-cell lymphoma patients.Ann Oncol 1998;9:1351-1353.

**GDP（吉西他滨、地塞米松、顺铂）**

Crump M, Baetz T, Couban S, et al.Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG).Cancer 2004;101:1835-1842.

Dong M, He XH, Liu P, et al.Gemcitabine-based combination regimen in patients with peripheral T-cell lymphoma.Med Oncol 2013;30:351.

Connors JM, Sehn LH, Villa D, et al.Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) as secondary chemotherapy in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma [abstract].Blood 2013;122:Abstract 4345.

**GemOx（吉西他滨、奥沙利铂）**

Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, et al.GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma:A phase II study.Eur J Haematol 2008;80:127-132.

**ICE（异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷）**

Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T, et al.Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma.Ann Oncol 2003;14[suppl 1]:i5-10.

**普拉曲沙**

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 Clin Oncol 2011;29:1182-1189.

**罗米地辛**

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 Clin Oncol 2012;30:631-636.

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 Hematol Oncol 2014;7:11.


**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

# NCCN指南2015年第2版
# 蕈样肉芽肿/Sezary综合征

## 诊断

基本项目：
- 可疑皮肤病变部位活检
- 皮肤病理读片

某些情况下有助于诊断的检查：
- 皮肤活检IHC抗原谱[a,b,c]
  - CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD20、CD30、CD25、CD56、TIA1、颗粒酶B、βF1、TCR-CγM1
- 皮肤活检分子学检查：PCR法[d]检测TCR基因重排（检测克隆性）[d]
- 外周血Sezary细胞检查（当皮肤检查不能做出诊断时，尤其在T4期），包括：
  - Sezary细胞制备
  - 流式细胞术检查[检查CD3、CD4、CD7、CD8和CD26来评估伴随CD4/CD8率增高或免疫表型异常（包括CD7或CD26表达缺失）的CD4+细胞扩增]。
  - PCR检测TCR基因重排
- 可疑部位淋巴结活检（在缺乏肯定的皮肤诊断时）
- 对危险人群进行HTLV-1[e]血清学检查。若血清学检查不能确定，行HTLV-1 PCR测定

→

## 检查

基本项目：
- 完整的体检：
  - 全身皮肤检查：病变面积占体表面积（%BSA）比例评估（手掌+手指1% BSA）和皮损类型（斑片/斑块、肿瘤、红皮病）
  - 外周淋巴结触诊
  - 触诊肿大的脏器和包块
- 实验室检查：[f]
  - CBC、Sezary细胞筛查（人工阅片，“Sezary细胞涂片制备”）
  - Sezary流式细胞术检查（对T1期为可选项）；
  - 若怀疑血液受累，则检测外周血淋巴细胞TCR基因重排。
  - 生化常规
  - LDH
- 影像学研究：
  - 颈/胸/腹/盆腔增强CT或全身PET-CT（T2期或大细胞转化型或亲毛囊性蕈样肉芽肿，或有淋巴结肿大或实验室检查异常）。
- 育龄期妇女进行妊娠试验[g]

某些情况下有助于诊断的检查：
- 骨髓活检（对分期不需要，但通常用于证明脏器是否受累，如疑有骨髓受累包括B2期血液受累，以及患者存在无法解释的血液学异常）
- 可疑淋巴结活检或相同克隆检查（推荐对所有标本做克隆性检查，特别是NCI LN2-3），或疑有皮肤外病变部位活检。
- 如果怀疑大细胞转化则再次活检
- 颈部CT

## 分期

（MFSS-2和MFSS-3）

- IA期 → 见“主要治疗”（MFSS-4）
- IB-IIA期 → 见“主要治疗”（MFSS-5）
- IIB期 → 见“主要治疗”（MFSS-6）
- III期 → 见“主要治疗”（MFSS-7）
- IV期 → 见“主要治疗”（MFSS-8）

[a]临床或组织学未诊断病例。Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al, for the International Society for Cutaneous Lymphoma.Defining early mycosis fungoides.J Am Acad Dermatol 2005;53:1053-1063.

[b]见“免疫分型和基因检测在成熟B细胞和NK/T细胞淋巴瘤的鉴别诊断中的应用”（NHODG-A）。

[c]典型的免疫表型：CD2+、CD3+、CD5+、CD7-、CD4+、CD8-(CD8+罕见)、CD30-/+、细胞毒性颗粒蛋白阴性。

[d]TCR基因重排的结果应谨慎解释。TCR克隆性重排也可见于非恶性疾患，也可能不会表现于所有的蕈样肉芽肿/Sezary综合征病例。对于某些病例，检查皮肤、血液和/或淋巴结中的相同克隆可能会有帮助。

[e]见HTLV-1流行地理区域地图。

[f]Sezary综合征（B2期）定义见MFSS-2。

[g]对于孕妇而言，许多作用于皮肤的治疗或全身治疗为禁用或其安全性不明。应参考具体用药说明。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

| TNMB | | 蕈样肉芽肿和Sezary综合征的TNMB分类及分期[h,i] |
|---|---|---|
| 皮肤 | T1 | 局限性斑片，[j]丘疹和/或斑块状[k]覆盖<10%的皮肤表面。 |
| | T2 | 斑片、[j] 丘疹和/或斑块状[k] 覆盖 ≥10%的皮肤表面 |
| | T2a | 仅斑片 |
| | T2b | 斑块±斑片 |
| | T3 | 一个或多个肿瘤[l] （直径≥1cm） |
| | T4 | 融合性红斑≥80%体表面积 |
| 淋巴结 | N0 | 无异常淋巴结；无需活检 |
| | N1 | 异常淋巴结；病理组织学Dutch 1级或NCI LN 0-2 |
| | N2 | 异常淋巴结；病理组织学Dutch 2级或NCI LN 3 |
| | N3 | 异常淋巴结；病理组织学Dutch 3-4级或NCI LN 4 |
| | NX | 异常淋巴结；无组织学确认 |
| 内脏 | M0 | 无内脏器官受累 |
| | M1 | 内脏受累（必须经病理证实且器官受累时应具体指定受累器官） |
| | MX | 异常内脏部位；无组织学确认 |
| 血 | B0 | 血液中无明显的淋巴瘤细胞：外周血中非典型淋巴（Sezary）细胞≤5% |
| | B1 | 血液肿瘤负荷低：外周血非典型淋巴细胞（Sezary）细胞＞5%，但达不到B2级的标准 |
| | B2 | 血液肿瘤负荷高：Sezary细胞≥1000/mcL [i]或CD4/CD8≥10或CD4+/CD7-≥40%或CD4+/CD26-细胞≥30% |

[h]改编自Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al.Blood 2007;110:1713-1722.

[i]Sezary综合征（B2）的定义为：血液中TCR基因克隆性重排（克隆应与皮肤中的克隆相关），CD4或CD3细胞的密度增加到≥1000/mcL，伴CD4/CD8≥10， 或者异常表型CD4细胞增加（CD4+/CD7-≥40%或CD4+/CD26-≥30%，占总淋巴细胞计数）。

[j]斑片：无显著凸起或硬化的任何大小的皮肤病灶。应注意有无色素减退或色素沉着、鳞屑、结痂和/或皮肤异色。

[k]斑块：任何大小的皮肤凸起或硬化病灶。应注意是否有鳞屑、结痂和/或皮肤异色。着重明确组织学特征如亲毛囊性或大细胞转化型（大细胞≥25%），CD30+或CD30-，以及皮肤溃疡等临床特征。

[l]肿瘤：至少有1个直径＞1cm的实体或结节样皮损，隆起或向深部浸润生长。记录皮损的数量、皮损的总体积、最大的皮损大小、以及身体受累的区域。如果有大细胞转化的组织学证据也应当记录。鼓励做CD30表型检查。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

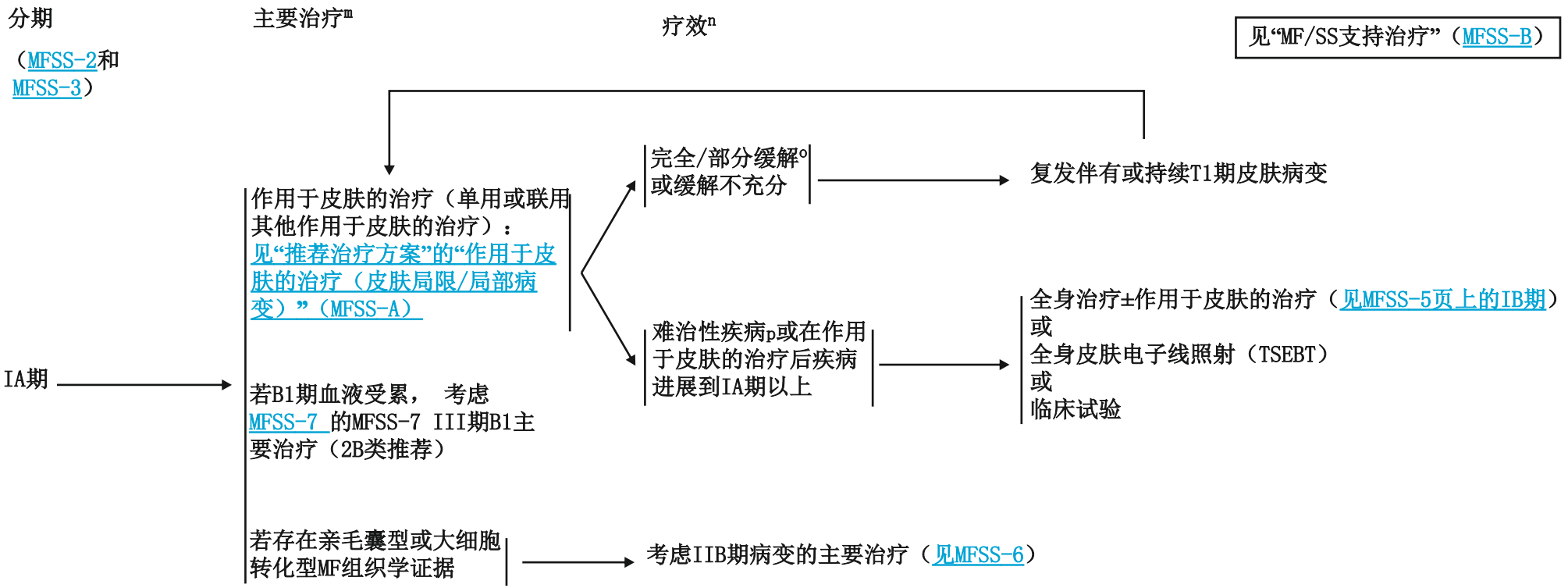
MF和SS临床分期[h]

| | T | N | M | B |
|---|---|---|---|---|
| IA | 1 | 0 | 0 | 0,1 |
| IB | 2 | 0 | 0 | 0,1 |
| IIA | 1-2 | 1,2 | 0 | 0,1 |
| IIB | 3 | 0-2 | 0 | 0,1 |
| IIIA | 4 | 0-2 | 0 | 0 |
| IIIB | 4 | 0-2 | 0 | 1 |
| $IVA_1$ | 1-4 | 0-2 | 0 | 2 |
| $IVA_2$ | 1-4 | 3 | 0 | 0-2 |
| IVB | 1-4 | 0-3 | 1 | 0-2 |

[h]Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al.Blood 2007;110:1713-1722.

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

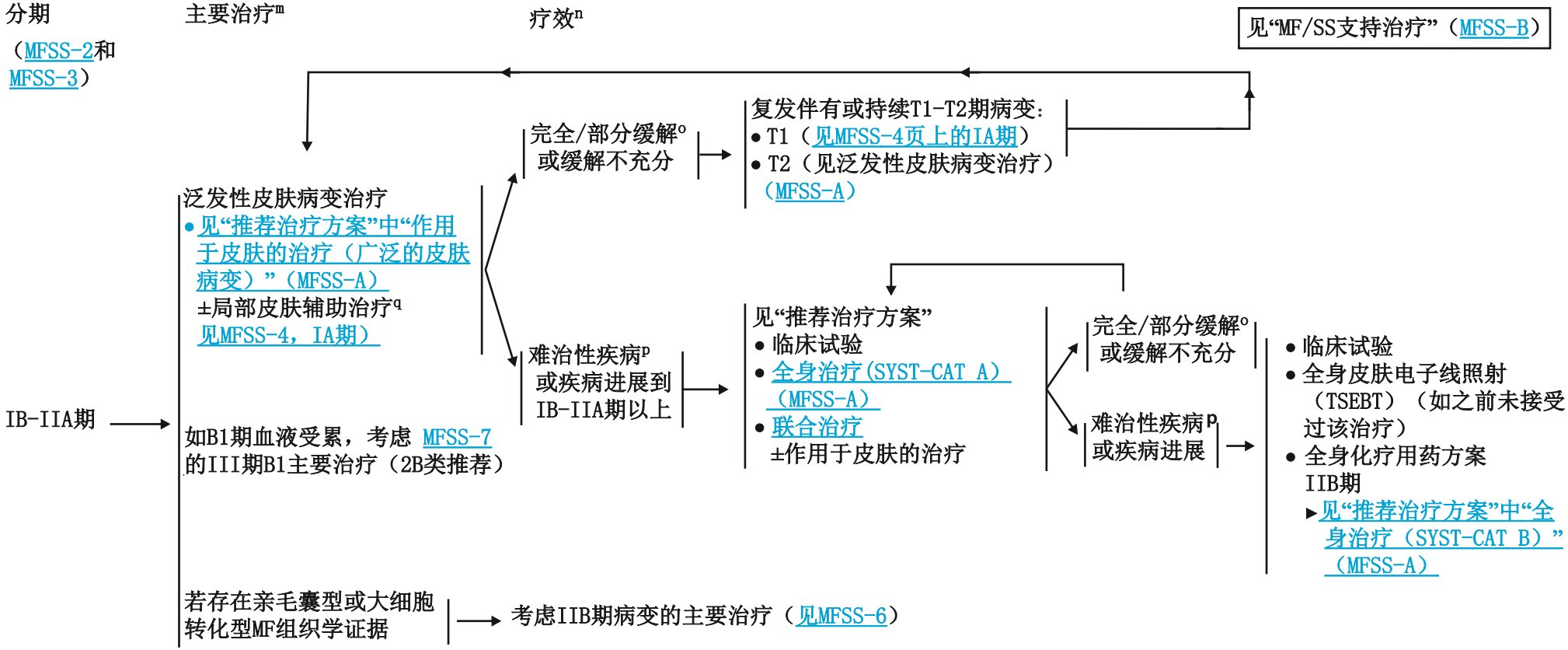
2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。




[m]首选在专科治疗中心接受治疗。
[n]与其他NHL亚型不同，MF/SS缓解标准未被证实与其预后相关。通常情况下，根据临床状况决定继续或转换治疗方法。然而，一份详细的缓解标准提案已被公布（Olsen E, Whittaker S, Kim YH, et al. J Clin Oncol 2011;29:2598-2607）。
[o]达到缓解和/或有临床获益的患者应当考虑减量或维持治疗以获得最佳缓解持续时间。通常原方案对复发的患者仍然有效。部分缓解的患者在进入难治性疾病治疗之前应当选择主要治疗列表中的其他方案以求提高疗效。初始主要治疗后疾病复发或持续的患者推荐参加临床试验。
[p]对先前的多种方案耐药或不耐受。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

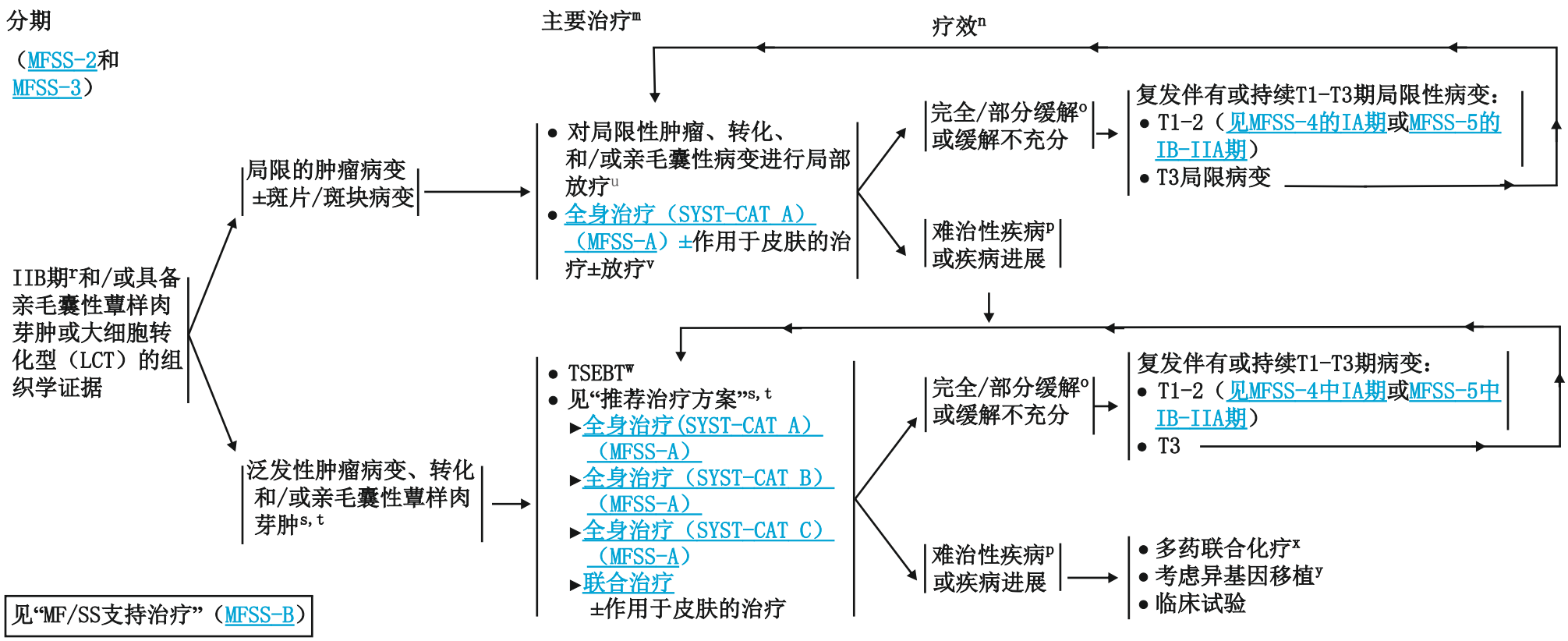
2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。




[m]首选在专科治疗中心接受治疗。
[n]与其他NHL亚型不同，MF/SS缓解标准未被证实与其预后相关。通常情况下，根据临床状况决定继续或转换治疗方法。然而，一份详细的缓解标准提案已被公布（Olsen E, Whittaker S, Kim YH, et al. J Clin Oncol 2011;29:2598-2607）。
[o]达到缓解和/或有临床获益的患者应当考虑减量或维持治疗以获得最佳缓解持续时间。通常原方案对复发的患者仍然有效。部分缓解的患者在进入难治性疾病治疗之前应当选择主要治疗列表中的其他方案以求提高疗效。初始主要治疗后疾病复发或持续的患者推荐参加临床试验。
[p]对先前的多种方案耐药或不耐受。
[q]泛发性皮肤病变治疗有局部耐药的患者，耐药部位可能需要额外增加局部治疗。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。




[m]首选在专科治疗中心接受治疗。

[n]与其他NHL亚型不同，MF/SS缓解标准未被证实与其预后相关。通常情况下，根据临床状况决定继续或转换治疗方法。然而，一份详细的缓解标准提案已被公布（Olsen E, Whittaker S, Kim YH, et al. J Clin Oncol 2011;29:2598-2607）。

[o]达到缓解和/或有临床获益的患者应当考虑减量或维持治疗以获得最佳缓解持续时间。通常原方案对复发的患者仍然有效。部分缓解的患者在进入难治性疾病治疗之前应当选择主要治疗列表中的其他方案以求提高疗效。初始主要治疗后疾病复发或持续的患者推荐参加临床试验。

[p]对先前的多种方案耐药或不耐受。

[r]如果怀疑大细胞转化，则再次活检。

[s]经常出现大细胞转化的组织学证据，但并不总是对应于更具侵袭性的生长速度。如果没有更具侵袭性的生长的证据，则选择SYST-CAT A或SYST-CAT B方案进行全身治疗是合适的。如果发现更具侵袭性的生长，那么在SYST-CAT C 中列出的药物是首选。

[t]惰性/斑块性亲毛囊性蕈样霉菌病患者（无LCT证据）在采用SYST-CAT B或SYST-CAT C之前，应首先考虑SYST-CAT A治疗。

[u]非照射部位见I-IIA期。在患者通过放疗达到无病状态后，为延长缓解持续时间，可考虑在放疗后辅助全身生物治疗（SYST-CAT A）。

[v]肿瘤病变首选放疗。

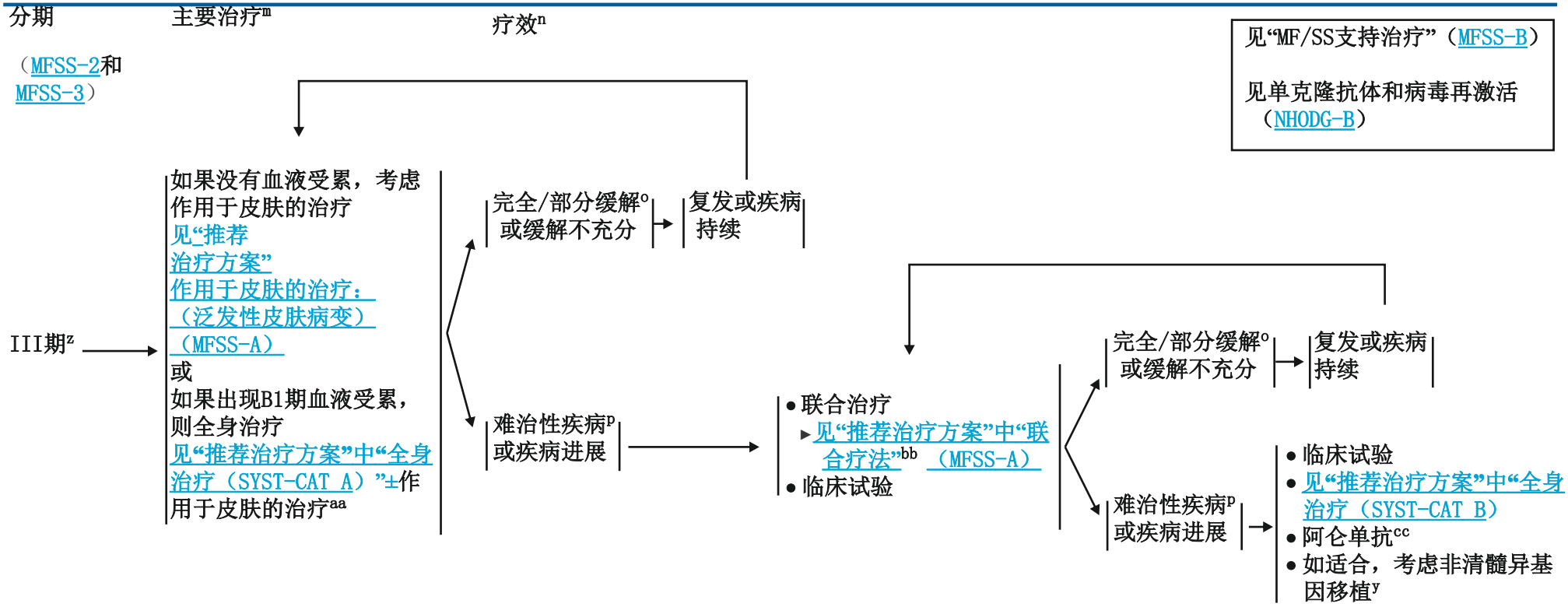
[w]为延长缓解持续时间，可考虑在全身皮肤电子线照射（TSEBT）后辅助全身生物治疗（SYST-CAT A）。

[x]大多数患者在接受多药联合化疗之前已接受过多种治疗（SYST-CAT A/B）或联合治疗。

[y]异基因造血干细胞移植（HSCT）的作用是有争议的。进一步的信息见“讨论”章节。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。




[m]首选在专科治疗中心接受治疗。

[n]与其他NHL亚型不同，MF/SS缓解标准未被证实与其预后相关。通常情况下，根据临床状况决定继续或转换治疗方法。然而，一份详细的缓解标准提案已被公布（Olsen E, Whittaker S, Kim YH, et al. J Clin Oncol 2011;29:2598-2607）。

[o]达到缓解和/或有临床获益的患者应当考虑减量或维持治疗以获得最佳缓解持续时间。通常原方案对复发的患者仍然有效。部分缓解的患者在进入难治性疾病治疗之前应当选择主要治疗列表中的其他方案以求提高疗效。初始主要治疗后疾病复发或持续的患者推荐参加临床试验。

[p]对先前的多种方案耐药或不耐受。

[y]异基因造血干细胞移植（HSCT）的作用是有争议的。进一步的信息见“讨论”章节。

[z]III期患者可能不能耐受作用于泛发性皮肤病变的治疗（而非局部使用类固醇激素），应用时应谨慎。光疗（PUVA或UVB）或全身皮肤电子线照射（TSEBT）可成功使用。

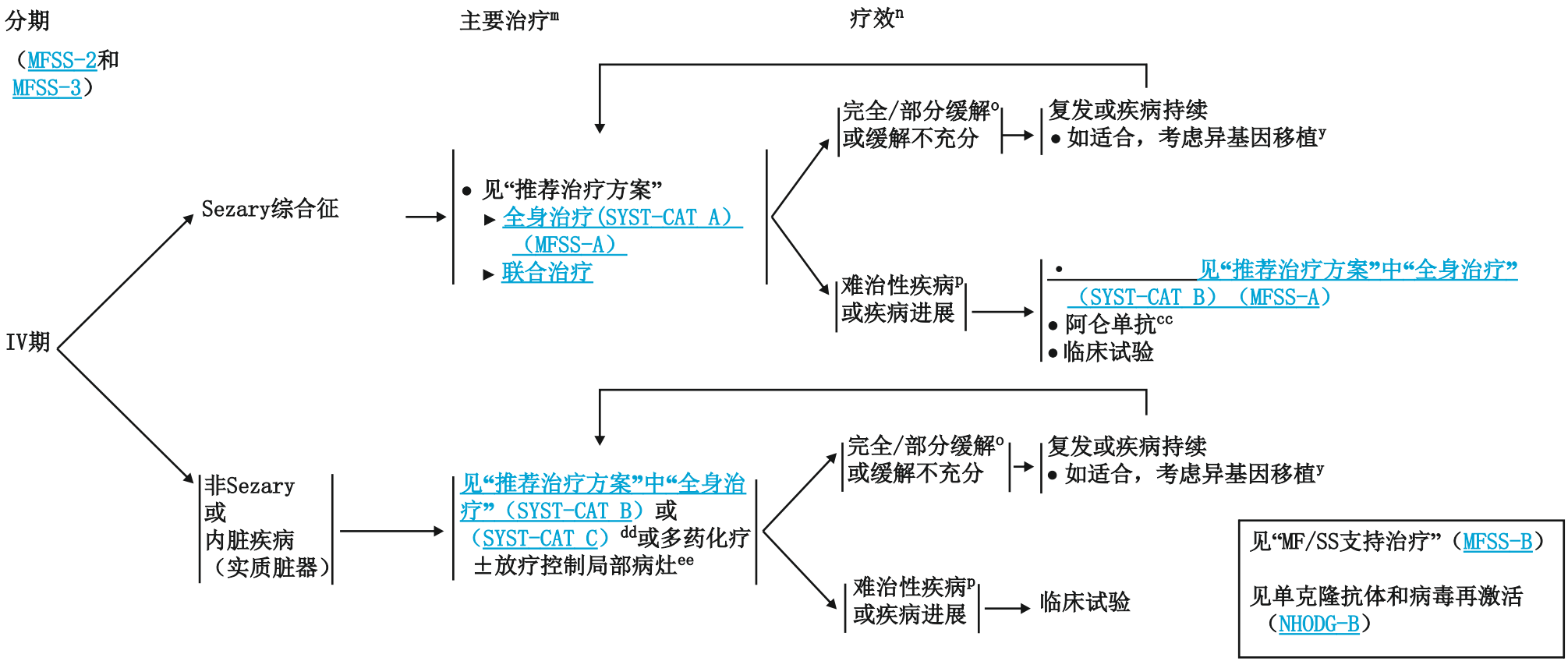
[aa]中强度局部使用类固醇（± 闭合给药模式）联合使用任何一种初始治疗方法来减轻皮肤症状。红皮病样患者继发皮肤病原菌感染的风险性增高，应当考虑全身抗生素治疗。

[bb]根据治疗的可获得性和症状的严重性，可在更早期（主要治疗）考虑联合治疗。

[cc]低剂量阿仑单抗皮下注射引起感染等并发症的几率较低。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。




[m]首选在专科治疗中心接受治疗。

[n]与其他NHL亚型不同，MF/SS缓解标准未被证实与其预后相关。通常情况下，根据临床状况决定继续或转换治疗方法。然而，一份详细的缓解标准提案已被公布（Olsen E, Whittaker S, Kim YH, et al. J Clin Oncol 2011;29:2598-2607）。

[o]达到缓解和/或有临床获益的患者应当考虑减量或维持治疗以获得最佳缓解持续时间。通常原方案对复发的患者仍然有效。部分缓解的患者在进入难治性疾病治疗之前应当选择主要治疗列表中的其他方案以求提高疗效。初始主要治疗后疾病复发或持续的患者推荐参加临床试验。

[p]对先前的多种方案耐药或不耐受。

[y]异基因造血干细胞移植（HSCT）的作用是有争议的。进一步的信息见“讨论”章节。

[cc]低剂量阿仑单抗皮下注射引起感染等并发症的几率较低。

[dd]IV期的非Sezary/内脏疾病患者可能会出现更具侵袭性的生长特性。如果没有更具侵袭性的生长的证据，则选择SYST-CAT B方案全身治疗是合适的。如果发现侵袭性的生长，那么在SYST-CAT C中列出的药物是首选。

[ee]考虑化疗后辅助全身生物治疗（SYST-CAT A）以提高缓解持续时间。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 推荐治疗方案[a]

### 作用于皮肤的治疗

*局限化皮肤受累（局限/局部病变）*
- 局部皮质类固醇类药物[b]
- 局部化疗（二氯甲基二乙胺[氮芥]）
- 局部放疗（8-36Gy）
- 局部类视黄醇（贝沙罗汀、他扎罗汀）
- 光疗（UVB、窄谱UVB[nbUVB]用于斑片/薄斑块；PUVA用于厚斑块）[c]
- 局部咪喹莫特治疗

*皮肤广泛性受累（皮肤泛发性病变）*
- 局部皮质类固醇类药物[b]
- 局部化疗（二氯甲基二乙胺[氮芥]）
- 光疗（UVB、窄谱UVB[NB-UVB]用于斑片/薄斑块；PUVA用于厚斑块）[c]
- 全身皮肤电子线照射（TSEBT)(12-36Gy）[d]（限用于严重皮肤症状或广泛皮肤厚斑块或肿瘤病变，或对其他治疗效果差者）

### 全身治疗

*A类（SYST-CAT A）*
- 类视黄醇（贝沙罗汀、全反式维甲酸、异维甲酸[13-顺式维甲酸]、阿维A）
- 干扰素（IFN-α、IFN-γ）
- HDAC抑制剂（伏立诺他、romidepsin）[e]
- 体外光分离置换疗法[f]
- 甲氨喋呤（每周≤100mg）

*B类（SYST-CAT B）*
- 一线治疗（按英文字母顺序排列）
  - Brentuximab vedotin
  - 吉西他滨
  - 脂质体阿霉素
  - 小剂量普拉曲沙
- 二线治疗
  - 苯丁酸氮芥
  - 喷司他丁
  - 依托泊苷
  - 环磷酰胺
  - 替莫唑胺
  - 甲氨喋呤（每周>100mg）

### 全身治疗（续）

*C类（SYST-CAT C）[g]（按英文字母顺序排列）*
- Brentuximab vedotin
- 吉西他滨
- 脂质体阿霉素
- 低剂量或标准剂量普拉曲沙
- 罗米地辛
- 见列于TCEL-B的方案[h]

### 联合治疗

*作用于皮肤的治疗+全身治疗*
- 光疗+类视黄醇[e]
- 光疗+干扰素（IFN）
- 光疗+光分离置换[f]
- 全身皮肤电子束照射+光分离置换[f]

*全身治疗+全身治疗*
- 类视黄醇+IFN
- 光分离置换[f]+类视黄醇
- 光分离置换[f]+IFN
- 光分离置换[f]+类视黄醇+IFN

[a]见方案的参考文献（MFSS-A 2/4、MFSS-A 3/4和MFSS-A 4/4）。
[b]长期使用局部类固醇激素可能伴随皮肤萎缩和/或紫纹。这种风险随着类固醇剂量的增加而加大。在大面积皮肤表面使用大剂量类固醇可能引起全身性吸收。
[c]UV的累积剂量使UV相关的皮肤恶性肿瘤发生的风险增高；因此，光疗可能不适合有泛发性鳞状上皮增生性皮肤肿瘤、基底细胞癌以及黑色素瘤病史的患者。
[d]TSEBT后采用干扰素或贝沙罗汀全身治疗以维持缓解是一种通行的做法。
[e]全身皮肤电子线照射（TSEBT）联合全身类视黄醇或HDAC抑制剂，如伏立诺他或罗米地辛，以及光疗联合伏立诺他或罗米地辛的安全性还不清楚。
[f]光分离置换可能更适合做为血液受累（B1或B2）患者的全身治疗。
[g]大细胞转化（LCT）MF和IV期非Sezary/内脏疾病患者可能会表现更具侵袭性的生长特性。一般在这种情况下，在SYST-CAT C中列出的药物是首选。
[h]联合治疗方案通常只用于复发/难治性患者或皮肤外病变患者。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 推荐治疗方案
## 参考文献

**作用于皮肤的治疗：**

**局部皮质类固醇类药物**

Zackheim HS, Kashani Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides.Experience in 79 patients.Arch Dermatol 1998;134(8):949-954.

Zackheim HS.Treatment of patch stage mycosis fungoides with topical corticosteroids.Dermatol Ther 2003;16:283-287.

**氮芥（二氯甲基二乙胺盐酸盐）**

Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppe RT.Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides:Update of the Stanford experience.Arch Dermatol 2003;139:165-173.

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.JAMA Dermatol 2013;149:25-32.

**局部放疗**

Wilson LD, Kacinski BM, Jones GW.Local superficial radiotherapy in the management of minimal stage IA cutaneous T-cell lymphoma (Mycosis Fungoides).Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40:109-115.

Neelis KJ, Schimmel EC, Vermeer MH, et al.Low-dose palliative radiotherapy for cutaneous B- and T-cell lymphomas.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:154-158.

Thomas TO, Agrawal P, Guitart J, et al.Outcome of patients treated with a single-fraction dose of palliative radiation for cutaneous T-cell lymphoma.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85:747-753

**局部贝沙罗汀治疗**

Breneman D, Duvic M, Kuzel T, et al.Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin directed treatment of patients with cutaneous T cell lymphoma.Arch Dermatol 2002;138:325-332.

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 Am Acad Dermatol 2003;49:801-815.

**他扎罗汀凝胶**

Apisarnthanarax N, Talpur R, Ward S, Ni X, Kim HW, Duvic M. Tazarotene 0.1% gel for refractory mycosis fungoides lesions: an open-label pilot study.J Am Acad Dermatol 2004;50:600-607.

**局部咪喹莫特治疗**

Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP, Zeng C, Aeling JL.Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream.J Am Acad Dermatol 2005;52:275-280.

**光疗（UVB及PUVA）**

Gathers RC, Scherschun L, Malick F, Fivenson DP, Lim HW.Narrowband UVB phototherapy for early stage mycosis fungoides.J Am Acad Dermatol 2002;47:191-197.

Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, et al.Long term follow up of patients with early stage cutaneous T cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UVA monotherapy.Arch Dermatol 2005;141:305-311.

Ponte P, Serrao V, Apetato M. Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides.J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:716-721.

**全身皮肤电子线照射（TSEBT）**

Chinn DM, Chow S, Kim YH, Hoppe RT.Total skin electron beam therapy with or without adjuvant topical nitrogen mustard or nitrogen mustard alone as initial treatment of T2 and T3 mycosis fungoides.Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;43:951-958.

Ysebaert L, Truc G, Dalac S et al.Ultimate results of radiation therapy for T1-T2 mycosis fungoides.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:1128-1134.

Harrison C, Young J, Navi D, et al.Revisiting low-dose total skin electron beam therapy in mycosis fungoides.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:e651-657.

**全身治疗**

**阿仑单抗（适用于Sezary综合征±淋巴结病变）**

Lundin J, Hagberg H, Repp R, et al.Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome.Blood 2003;101:4267-4272.

Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, et al.Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sezary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients.Haematologica 2007;92:784-794.

Gautschi O, Blumenthal N, Streit M, et al.Successful treatment of chemotherapy-refractory Sezary syndrome with alemtuzumab (Campath-1H).Eur J Haematol 2004;72:61-63.

Querfeld C, Mehta N, Rosen ST, et al.Alemtuzumab for relapsed and refractory erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: a single institution experience from the Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center.Leuk Lymphoma 2009;50:1969-1976.

**Brentuximab vedotin**

Tetzlaff M, Clos AL, Gangar P, Talpur R. Phase II trial of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphomas and lymphoproliferative disorders [abstract].Blood 2013;122:Abstract 367.

Kim Y, Tavallaee M, Rozati S, et al.Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides or Sezary syndrome:Final results show significant clinical activity and suggest correlation with CD30 expression [abstract].Blood 2014;124:Abstract 804.

**类视黄醇**

Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids.Dermatol Ther 2006;19:264-271.

Duvic M, Martin AG, Kim Y, et al.Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma.Arch Dermatol 2001;137:581-593.

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 Clin Oncol 2001;19:2456-2471.

**干扰素**

Olsen EA.Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma.Dermatol Ther 2003;16:311-321.

Kaplan EH, Rosen ST, Norris DB, et al.Phase II study of recombinant human interferon gamma for treatment of cutaneous T-cell lymphoma.J Natl Cancer Inst 1990;82:208-212.

转下页

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 推荐治疗方案
## 参考文献

**全身治疗（续）**

**伏立诺他**

Duvic M, Talpur R, Ni X, et al.Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL).Blood 2007;109:31-39.

Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al.Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma.J Clin Oncol 2007;25:3109-3115.

Duvic M, Olsen EA, Breneman D, et al.Evaluation of the long-term tolerability and clinical benefit of vorinostat in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma.Clin Lymphoma Myeloma 2009;9:412-416.

**罗米地辛**

Piekarz RL, Frye R, Turner M, et al.Phase II Multi-Institutional Trial of the Histone Deacetylase Inhibitor Romidepsin As Monotherapy for Patients With Cutaneous T-Cell Lymphoma.J Clin Oncol 2009;27:5410-5417.

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 Clin Oncol 2010;28:4485-4491.

**体外光分离置换法（ECP）**

Edelson R, Berger C, Gasparro F, et al.Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy.Preliminary results.N Engl J Med 1987;316:297-303.

Zic JA, Stricklin GP, Greer JP, et al.Long-term follow-up of patients with cutaneous T-cell lymphoma treated with extracorporeal photochemotherapy.J Am Acad Dermatol 1996;35:935-945.

Zic JA.The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis.Dermatol Ther 2003;16:337-346.

**甲氨蝶呤**

Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Hwang ST.Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in twenty-nine patients.J Am Acad Dermatol 1996;34:626-631.

Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients.J Am Acad Dermatol 2003;49:873-878.

**脂质体阿霉素**

Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al.Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma.Cancer 2003;98:993-1001.

Quereux G, Marques S, Nguyen J-M, et al.Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sezary syndrome.Arch Dermatol 2008;144:727-733.

Dummer R, Quaglino P, Becker JC, et al.Prospective international multicenter phase II trial of intravenous pegylated liposomal doxorubicin monochemotherapy in patients with stage IIB, IVA, or IVB advanced mycosis fungoides: final results from EORTC 21012.J Clin Oncol 2012;30:4091-4097.

**吉西他滨**

Duvic M, Talpur R, Wen S, Kurzrock R, David CL, Apisarnthanarax N. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma.Clin Lymphoma Myeloma 2006;7:51-58.

Marchi E, Alinari L, Tani M, et al.Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients.Cancer 2005;104:2437-2441.

Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al.Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients.J Clin Oncol 2000;18:2603-2606.

Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, et al.Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome.Ann Oncol 2010;21:860-863.

Awar O, Duvic M. Treatment of transformed mycosis fungoides with intermittent low-dose gemcitabine.Oncology 2007;73:130-135.

**喷司他丁**

Cummings FJ, Kim K, Neiman RS, et al.Phase II trial of pentostatin in refractory lymphomas and cutaneous T-cell disease.J Clin Oncol 1991;9:565-571.

**替莫唑胺**

Tani M, Fina M, Alinari L, Stefoni V, Baccarani M, Zinzani PL.Phase II trial of temozolomide in patients with pretreated cutaneous T-cell lymphoma.Haematologica 2005;90(9):1283-1284.

Querfeld C, Rosen ST, Guitart J, et al.Multicenter phase II trial of temozolomide in mycosis fungoides/sezary syndrome: correlation with $O^6$-methylguanine-DNA methyltransferase and mismatch repair proteins.Clin Cancer Res 2011;17:5748-5754.

**小剂量普拉曲沙**

Horwitz SM, Kim YH, Foss F, et al.Identification of An Active, Well-Tolerated Dose of Pralatrexate In Patients with Relapsed or Refractory Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL):Blood 2012;119:4115-4122.

**普拉曲沙**

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 Clin Oncol 2011;29:1182-1189.

Horwitz SM, Kim YH, Foss F, et al.Identification of an active, well-tolerated dose of pralatrexate in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma.Blood 2012;119:4115-4122.

Foss F, Horwitz SM, Coiffier B, et al.Pralatrexate is an effective treatment for relapsed or refractory transformed mycosis fungoides: a subgroup efficacy analysis from the PROPEL study.Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2012;12:238-243.

转下页

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 推荐治疗方案
## 参考文献


**联合治疗**

**作用于皮肤的治疗+全身治疗**

Rupoli S, Goteri G, Pulini S, et al.Long term experience with low dose interferon alpha and PUVA in the management of early mycosis fungoides.Eur J Haematol 2005;75:136-145.

Kuzel TM, Roenigk HH Jr, Samuelson E, et al.Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the Sιzary syndrome.J Clin Oncol 1995;13:257-263.

McGinnis KS, Shapiro M, Vittorio CC, et al.Psoralen plus long wave UV A (PUVA) and bexarotene therapy:An effective and synergistic combined adjunct to therapy for patients with advanced cutaneous T cell lymphoma.Arch Dermatol 2003;139:771-775.

Wilson LD, Jones GW, Kim D, et al.Experience with total skin electron beam therapy in combination with extracorporeal photopheresis in the management of patients with erythrodermic (T4) mycosis fungoides.J Am Acad Dermatol 2000;43:54-60.

Stadler R, Otte H-G, Luger T, et al.Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon alpha -2a plus acitretin versus interferon alpha -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II.Blood 1998;92:3578-3581.

**全身治疗+全身治疗**

Straus DJ, Duvic M, Kuzel T, et al.Results of a phase II trial of oral bexarotene (Targretin) combined with interferon alfa 2b (Intron A) for patients with cutaneous T cell lymphoma.Cancer 2007;109:1799-1803.

Talpur R, Ward S, Apisarnthanarax N, Breuer Mcham J, Duvic M. Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T cell lymphoma.J Am Acad Dermatol 2002;47:672-684.

Suchin KR, Cucchiara AJ, Gottleib SL, et al.Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with combined immunomodulatory therapy: a 14-year experience at a single institution.Arch Dermatol.2002;138:1054-1060.

Raphael BA, Shin DB, Suchin KR, et al.High clinical response rate of Sezary syndrome to immunomodulatory therapies: prognostic markers of response.Arch Dermatol 2011;147:1410-1415.

**异基因干细胞移植**

Duarte RF, Canals C, Onida F, et al.Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome:A retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.J Clin Oncol 2010;28:4492-4499.

Duarte RF, Schmitz N, Servitje O, Sureda A. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma.Bone Marrow Transplant 2008;41:597-604.

Duvic M, Donato M, Dabaja B, et al.Total skin electron beam and non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome.J Clin Oncol 2010;28:2365-2372.

Molina A, Zain J, Arber DA, et al.Durable clinical, cytogenetic, and molecular remissions after allogeneic hematopoietic cell transplantation for refractory Sezary syndrome and mycosis fungoides.J Clin Oncol 2005;23:6163-6171.

Wu PA, Kim YH, Lavori PW, Hoppe RT, Stockerl-Goldstein KE.A meta-analysis of patients receiving allogeneic or autologous hematopoietic stem cell transplant in mycosis fungoides and Sezary syndrome.Biol Blood Marrow Transplant 2009;15:982-990.


**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

MF/SS支持治疗

瘙痒症

- 评估
  - ▶ 对于瘙痒症患者，应在每次就诊时采用相同检测手段进行评估。
  - ▶ 应鉴别全身性瘙痒和局部瘙痒。
  - ▶ 应注意病变部位和局部瘙痒间的关系。
  - ▶ 应排除可引起瘙痒的其他潜在原因

- 治疗
  - ▶ 保湿剂、润肤剂和屏障保护剂
  - ▶ 局部类固醇（依身体区域采用合适强度 ）± 闭合给药模式
  - ▶ 最优化作用于皮肤的治疗或全身治疗
  - ▶ 局部外用制剂-樟脑/薄荷配方、普莫卡因配方
  - ▶ 全身性药物
    - ◊ 一线
      - -抗组胺药
      - -多虑平
      - -加巴喷丁
    - ◊ 二线
      - -阿瑞吡坦
      - -米氮平
      - -选择性五羟色胺再摄取抑制剂
    - ◊ 三线
      - -纳曲酮

感染

- 存在或怀疑存在感染
  - ▶ 皮肤病毒感染
    - ◊ 局部病毒感染（HSV/VZV）的皮肤播散的高风险
  - ▶ 红皮病：

    采用皮肤拭子和鼻腔细菌培养检测金黄色葡萄球菌（金葡菌）感染和定植。
    - ◊ 鼻内应用莫匹罗星
    - ◊ 口服双氯西林或头孢氨苄
    - ◊ 若怀疑MRSA感染，给予磺胺甲恶唑/甲氧苄氨嘧啶，强力霉素
    - ◊ 若无改善或发生脓毒血症，给予万古霉素
    - ◊ 漂白浴或浸泡（若感染区域局限）
  - ▶ 溃疡性和坏死性肿瘤：
    - ◊ 坏死性肿瘤中常见的革兰阴性杆菌（GNR）可导致菌血症和脓毒血症。
    - ◊ 若高度怀疑感染，进行血液培养，即使无发热也应开始使用抗生素。
    - ◊ 由于定植，伤口培养的作用尚不明确。
    - ◊ 对于GNR和革兰氏阳性球菌感染，初始均需给予经验性治疗。
- 预防
  - ▶ 皮肤屏障保护最大化
  - ▶ 金黄色葡萄球菌定植采用莫匹罗星
  - ▶ 漂白浴或浸泡（若感染区域局限）
  - ▶ 避免使用中央静脉导管（尤其红皮病患者）
  - ▶ 对于接受阿仑单抗患者，见NHODG-B。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

### 概述和定义

- 原发皮肤CD30+ T细胞淋巴细胞增生性疾病（LPD）表示一个疾病谱，包括原发性皮肤ALCL、淋巴瘤样丘疹病、以及具有重叠临床和病理特征的“交界性”病例。[a,b]
- 对于建立原发皮肤CD30+ T细胞LPD的诊断，联系形态和临床特征非常重要；不能仅根据病理学读片作出诊断。

*鉴别诊断*

- 区分CD30+T细胞LPD和其他累及皮肤的CD30+过程至关重要，包括：
  - ▶全身性淋巴瘤（如全身性ALCL、ATLL、PTCL），
  - ▶其他皮肤受累过程，如其他CD30+皮肤淋巴瘤：蕈样肉芽肿（MF），尤其是转化性MF、细胞毒性T细胞淋巴瘤，以及
  - ▶良性疾病，如淋巴瘤药物反应、节肢动物叮咬、病毒感染和其他
- 淋巴瘤药物反应与某些药物相关联（如氨氯地平、卡马西平、头孢呋辛、缬沙坦），并在组织学上与CD30+非典型大细胞相关
- MF和原发皮肤CD30+ T细胞LPD可以共存于同一患者。

- 原发皮肤性ALCL（PC-ALCL）
  - ▶ 约占8%的皮肤淋巴瘤病例。[b]
  - ▶ 不同于全身性ALCL，PC-ALCL通常具有惰性病程，尽管皮肤复发较为常见，但是通常保持较好的预后。[c]
  - ▶ 组织学表征为大型CD30+（in>75）细胞成弥漫性、粘结成片分布，呈间变性、多形性或免疫细胞外观 。[a,b]
  - ▶ 临床特征通常包括孤立性或局部结节或肿瘤（经常破溃），约20%的病例出现多灶性病变。皮肤外病变出现在约10%的病例中，通常累及局部淋巴结。[a,b]
  - ▶ 除了罕见病例外，PC-ALCL是ALK-

- 淋巴瘤样丘疹病（LyP）
  - ▶ LyP已被分类(WHO-EORTC)为淋巴瘤，但是可能最好分类为LPD，因为它是均匀地自发消退过程。[b]
  - ▶ 研究报道称LyP与其他淋巴瘤，如MF、PC-ALCL、全身性ALCL和霍奇金淋巴瘤相关联。[d,e]
  - ▶ 显著炎症背景下呈大型非典型间变性、免疫细胞或霍奇金样细胞的组织学异质性；根据皮肤病变的发展，[a]定义多个组织学亚型（A至D型，CD30+细胞）。[d]
  - ▶ 临床特征分为慢性、自动复发消退丘疹结节（分组或泛发） 皮肤病变。[a,b,d]

[a]Ralfkiaer E, Willemze R, Paulli M, Kadin ME. Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:300-301.
[b]Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005;105:3768-3785.
[c]Benner MF, Willemze R. Applicability and prognostic value of the new TNM classification system in 135 patients with primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. Arch Dermatol 2009;145:1399-1404.

见“诊断”（PCTLD-2）

[d]Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. Blood 2011;118:4024-4035.
[e]由于免疫表型和形态的重叠，需要谨慎地避免将淋巴结中的CD30+ T细胞诊断为HL。(Eberle FC, Song JY, Xi L, et al. Nodal involvement by cutaneous CD30-positive T-cell lymphoma mimicking classical Hodgkin lymphoma. Amer J Surg Pathol 2012;36:716-725.)

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

### 诊断

基本项目：
- 临床表现：见概述和定义
- 联系临床病理学非常重要
- 全面的皮肤检查，以查找MF的证据
- 可疑皮肤病变部位活检
  - 足够的活检组织进行组织病理学检查（穿刺、切取或切除活检）。
  - 需要擅长皮肤T细胞淋巴瘤诊断的病理医师对所有切片进行检查（至少1个为代表肿瘤组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊，则需重新活检。
- 确诊必须依赖于皮肤活检的充分免疫分型[f,g]：
  - IHC：CD3、CD4、CD8、D20、CD30、CD56、βF1、ALK1h

某些情况下有助于诊断的检查：
- 皮肤活检：
  - 扩大的IHC：CD2、CD5、CD7、CD25、TIA1、颗粒酶B、穿孔素、GM1、EBER-ISH
  - 分子分析以检测：基因重排：TCR[i]（克隆性评估）
- 可疑淋巴结切除或切开活检（缺少明确皮肤诊断时）
- 对危险人群进行HTLV-1血清学检查，以确定CD30+ ATLL

- 皮肤间变性大细胞淋巴瘤（ALCL）
- LyP[j]

→ 见“检查”（PCTLD-3）

CD30+转化性蕈样肉芽肿 → 见《蕈样肉芽肿指南》（MFSS-1）

[f] 见“免疫分型和基因检测在成熟B细胞和NK/T细胞淋巴瘤的鉴别诊断中的应用”（NHODG-A）。
[g] 典型免疫表型：CD30+（>70%的细胞）、CD2/CD5/CD3的CD4+变型缺失、CD8+（<5%）细胞毒性颗粒蛋白阳性。
[h] PC-ALCL和LyP中通常不存在ALK1阳性和t(2;5)易位。
[i] TCR基因重排的结果应谨慎解释。TCR克隆性重排也可见于非恶性疾患，也可能不会表现于所有的蕈样肉芽肿/Sezary综合征病例。对于某些病例，检查皮肤、血液和/或淋巴结中的相同克隆可能会有帮助。
[j] LyP不被认为是恶性疾病；但是，它与其他淋巴恶性肿瘤（蕈样肉芽肿、经典霍奇金淋巴瘤和PC-ALCL）存在关联。只有存在相关全身性淋巴瘤怀疑时才进行LyP方面的分期研究。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

检查

皮肤ALCL →

基本项目：
- 完整的体检，包括全身皮肤检查；[k]外周淋巴结区域触诊；肝或脾肿大检查
- CBC、白细胞分类
- 生化常规
- LDH
- 胸/腹/盆腔增强CT或全身PET-CT
- 可疑淋巴结活检[e,l,m]

某些情况下有助于诊断的检查：
- 育龄期妇女进行妊娠试验[n]
- 孤立性C-ALCL或影像上无皮肤以外受累C-ALCL可选择进行骨髓穿刺和活检

→ 原发皮肤ALCL → 见“主要治疗”（PCTLD-4）

→ 区域淋巴结受累的皮肤ALCL → 见“主要治疗”（PCTLD-4）

→ 全身性ALCL → 见“外周T细胞淋巴瘤”（TCEL-1）

LyP[j] →

基本项目：
- 完整的体检，包括全身皮肤检查；[k]外周淋巴结区域触诊；肝或脾肿大检查
- CBC、白细胞分类
- 生化常规
- LDH

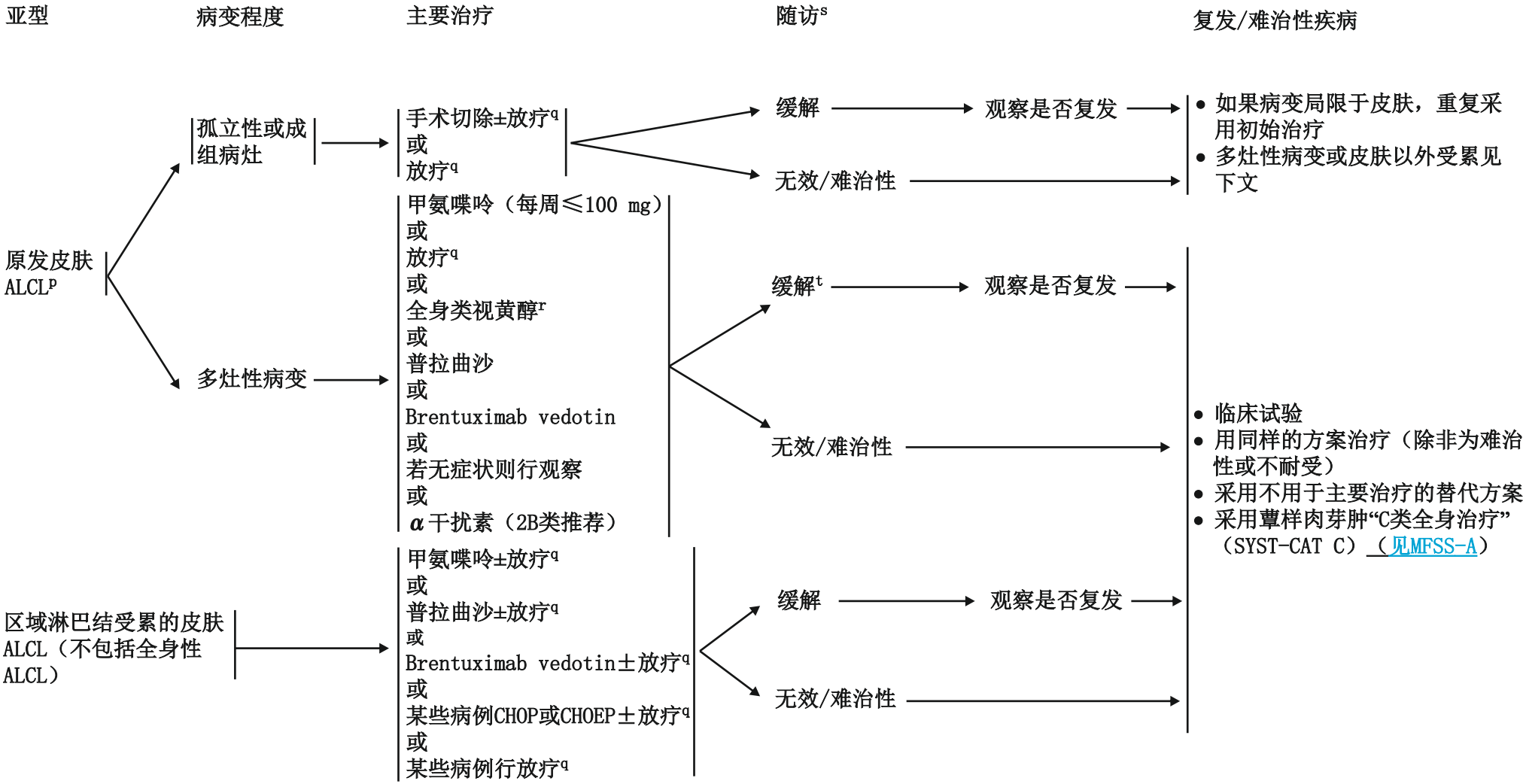
某些情况下有助于诊断的检查：
- 育龄期妇女进行妊娠试验[n]
- 颈/胸/腹/盆腔增强CT或全身PET-CT[j,o]
- 骨髓穿刺和活检（不用于典型的LyP）[j,o]

→ 见“LyP的主要治疗”（PCTLD-5）

[e]由于免疫表型和形态的重叠，需要谨慎地避免将淋巴结中的CD30+ T细胞诊断为HL。(Eberle FC, Song JY, Xi L, et al.Nodal involvement by cutaneous CD30-positive T-cell lymphoma mimicking classical Hodgkin lymphoma.Amer J Surg Pathol 2012;36:716-725.)
[j]LyP不被认为是恶性疾病；但是，它与其他淋巴恶性肿瘤（蕈样肉芽肿、经典霍奇金淋巴瘤和PC-ALCL）存在关联。只有存在相关全身性淋巴瘤怀疑时才进行LyP方面的分期研究。
[k]病灶大小和数量的监测将有助缓解评估。
[l]考虑全身性ALCL、PC-ALCL区域巴结受累或转化性MF淋巴结受累。
[m]如果仅在引流淋巴结中，考虑PC-ALCL。
[n]对于孕妇而言，许多作用于皮肤的治疗或全身治疗为禁用或其安全性不明。应参考具体用药说明。
[o]仅用于排除相关淋巴瘤。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

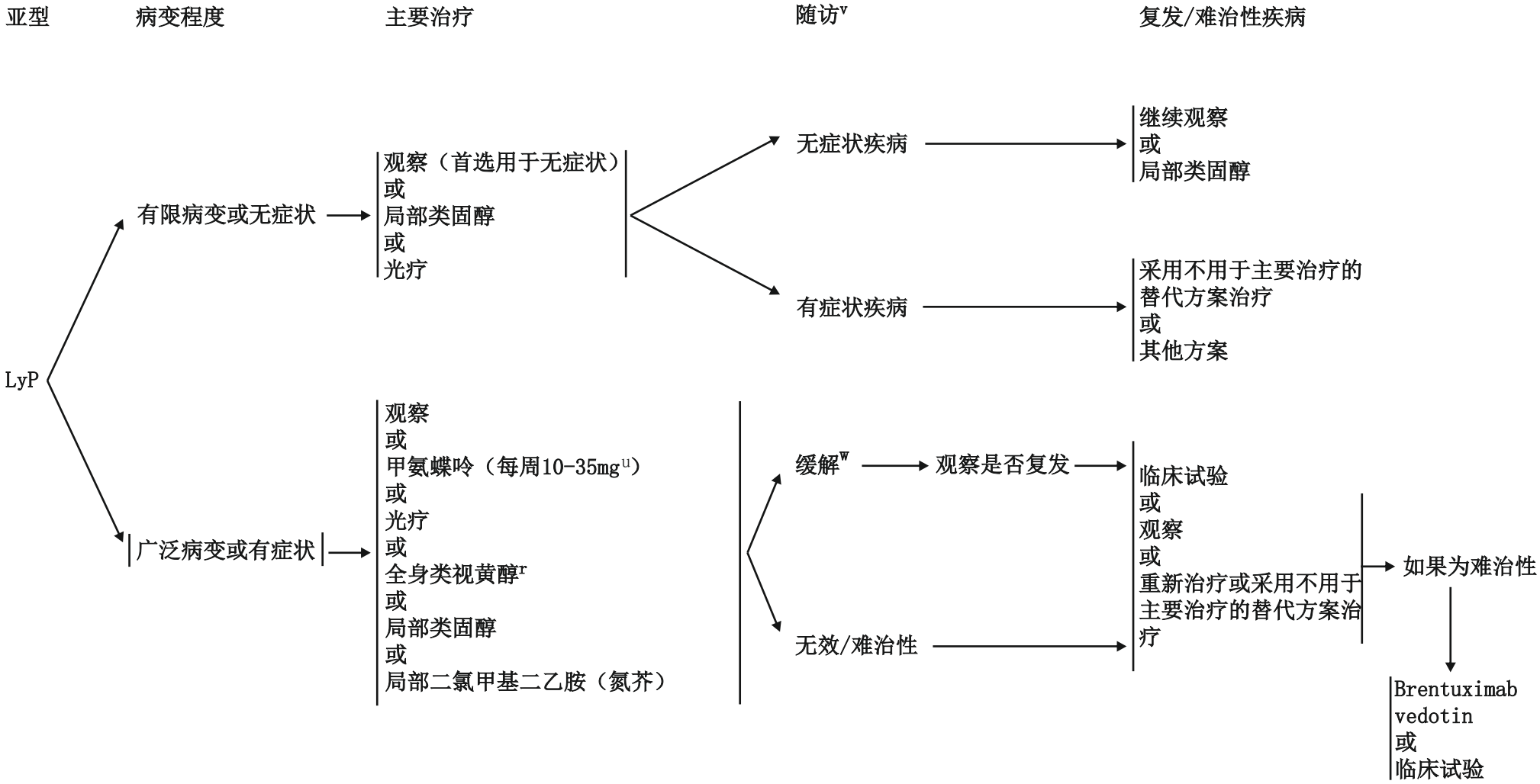
2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。




[p]最高达44%的病例可出现病灶进展。
[q]见"放射治疗原则"（NHODG-D）。
[r]来自病例报告的有限数据（如贝沙罗汀）。
[s]蕈样肉芽肿可随时间推移而出现；随访期间应持续进行全面的皮肤检查。
[t]从皮肤病治疗中达到缓解和/或有临床获益患者应当考虑减量或维持治疗以获得最佳缓解持续时间。通常原方案对复发的患者仍然有效。部分缓解的患者在进入难治性疾病治疗之前应当选择主要治疗列表中的其他方案以求提高疗效。初始主要治疗后疾病复发或持续的患者推荐参加临床试验。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。




[r]来自病例报告的有限数据（如贝沙罗汀）。

[u]Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. Blood 2011;118:4024-4035.

[v]由于二次淋巴恶性肿瘤的风险很高，需要终身随访；随访期间应持续进行全面的皮肤检查。

[w]达到缓解和/或有临床获益的患者可考虑减量或维持治疗以获得最佳缓解持续时间。通常原方案对复发的患者仍然有效。部分缓解的患者在进入难治性疾病治疗之前应当选择主要治疗列表中的其他方案以求提高疗效。初始主要治疗后疾病复发或持续的患者推荐参加临床试验。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 参考文献


**一般方法/治疗概述**

Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH et al.EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma.Blood 2011;118:4024-4035.

Vergier B, Beylot-Barry M, Pulford K, et al.Statistical evaluation of diagnostic and prognostic features of CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 65 cases.Am J Surg Pathol 1998;22:1192-1202.

Liu HL, Hoppe RT, Kohler S, et al.CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: the Stanford experience in lymphomatoid papulosos and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma.J Am Acad Dermatol 2003;49:1049-1058.

Woo DK, Jones CR, Vanoli-Stolz MN, et al.Prognostic factors in primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: characterization of clinical subset with worse outcome.Arch Dermatol 2009;145:667-674.

**作用于皮肤的治疗**

**局部类固醇**

Paul MA, Krowchuk DP, Hitchcock MG, et al.Lymphomatoid papulosis: successful weekly pulse superpotent topical corticosteroid therapy in three pediatric patients.Pediatr Dermatol 1996;13:501-506.

**光疗**

Wantzin GL, Thomsen K. PUVA-treatment in lymphomatoid papulosis.Br J Dermatol 1982;107:687-690.

**局部氮芥治疗**

Vonderheid EC, Tan ET, Kantor AF, et al.Long-term efficacy, curative potential, and carcinogenicity of topical mechloethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma.J Am Acad Dermatol 1989;20:416-428.

**放疗**

Yu JB, McNiff JM, Lund MW et al.Treatment of primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma with radiation therapy.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:1542-1545.

**全身治疗**

**甲氨蝶呤**

Everett MA.Treatment of lymphomatoid papulosis with methotrexate.Br J Dermatol 1984;111:631.

Vonderheid EC, Sajjadian A, Kaden ME.Methotrexate is effective for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders.J Am Acad Dermatol 1996;34:470-481.

Fujita H, Nagatani T, Miyazawa M et al.Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma successfully treated with low-dose methotrexate.Eur J Dermatol 2008;18:360-361.

**普拉曲沙**

Horwitz SM, Kim YH, Foss F, et al.Identification of an active, well-tolerated dose of pralatrexate in patients with relapsed or refractory cutaneous T cell lymphoma.Blood 2012;119:4115-4122.

**全身类视黄醇**

Nakamura S, Hashimoto Y, Nishi K, et al.Primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorder successfully treated with etretinate.Eur J Dermatol 2012;22:709-710.

Krathen RA, Ward S, Duvic M. Bexarotene is a new treatment option for lymphomatoid papulosis.Dermatology 2003;206:142-147.

Wyss M, Dummer R, Dommann SN, et al.Lymphomatoid papulosis: treatment with recombinant interferon alfa-2a and etretinate.Dermatology 1995;190:288-291.

Sheehy JM, Catherwood M, Pettengeil R, et al.Sustained response of primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma to bexarotene and photopheresis.Leuk Lymphoma 2009;50:1389-1391.

**干扰素**

Proctor SJ, Jackson GH, Lennard AL, et al.Lymphotoid papulosis: response to treatment with recombinant interferon alfa-2b.J Clin Oncol 1992;10:170.

Yagi H, Tokura Y, Furukawa F, et al.Th2 cytokine mRNA expression in primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: successful treatment with recombinant interferon-gamma.J Invest Dermatol 1996;107:827-832.Schmuch M, Topar G, Illersperger B, et al.Therapeutic use of interferon-alpha for lymphomatoid papulosis.Cancer 2000;89:1603-1610.

**Brentuximab vedotin**

Tetzlaff M, Clos AL, Gangar P, Talpur R. Phase II Trial Of Brentuximab Vedotin For CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphomas and Lymphoproliferative Disorders [abstract].Blood 2013;122:Abstract 367.

Broccoli A, Derenzini E, Pellegrini C, et al.Complete response of relapsed systemic and cutaneous anaplastic large cell lymphoma using brentuximab vedotin:2 case reports.Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013;13:493-495.

Mody K, Wallace JS, Stearns DM, et al.CD30+ cutaneous T cell lymphoma and response to brentuximab vedotin:2 illustrative cases.Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2014;13:319-323.

Desai A, Telang GH, Olszewski AJ.Remission of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma after a brief course of brentuximab vedotin.Ann Hematol 2013;92:567-568.


**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 诊断

基本项目：[a,b]
- 外周血涂片细胞学分析；确定是否存在较大淋巴细胞，它的特征是肾形或圆形细胞核和含有嗜天青颗粒的丰富细胞质
- 外周血细胞流式细胞术检测
- 骨髓穿刺和活检[c]
- 确诊必须依赖于充分的免疫分型[d]
  - ▶ 流式细胞术应做的细胞表面标记物：CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD16、CD56、CD57、CD28、TCRα β、TCRγ δ、CD45RA、CD62L
  - ▶ IHC抗原谱：CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD56、CD57、EBER、TCRβ、TCRγ、TIA1、颗粒酶B、颗粒酶M
- 分子学分析检测基因重排：[e] TCRβ、TCRγ

某些情况下有助于诊断的检查：
- 流式细胞术评估克隆性：TCR Vβ
- 突变分析：STAT3和STAT5B

## 检查

基本项目：
- 病史和体检：评估是否存在脾大、肝大；是否存在淋巴结肿大（罕见）
- 是否存在自身免疫性疾病[a]（尤其是类风湿性关节炎[RA]）
- 体能状态
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- 生化常规
- 血清学研究：HIV-1、2，HTLV-1、2，
- 用于病毒DNA或RNA的PCR：HBV、HCV、EBV、CMV

某些情况下有助于诊断的检查：
- 检查自身免疫性疾病的血清学标志物（如RF、ANA、ESR）
- 肝/脾超声
- 胸/腹/盆腔诊断质量增强CT
- 超声心动图[f]

→ T-LGL白血病 → 见“治疗指征”（LGLL-2）

[a]T细胞大颗粒淋巴细胞白血病（LGL）患者可以出现自身免疫性疾病（如类风湿性关节炎）。骨髓造血功能衰竭症的患者中可以同时检测到T细胞LGL的少量、临床上非显著的克隆。

[b]排除反应性LGL淋巴细胞增多。对于具有少量克隆性LGL细胞群（<0.5×10⁹/L）或多克隆LGL淋巴细胞增多的无症状患者，在6个月内重复外周血流式细胞术和TCR基因重排研究。

[c]通常用于确认诊断；特别对具有较低T-LGL计数（<0.5×10⁹/L）和疑似并发骨髓衰竭疾病的病例至关重要。

[d]T-LGL的典型免疫表型：CD3+、CD8+、CD16+、CD57+、CD56-、CD28-、CD5弱阳和/或CD7弱阳、CD45RA+、CD62L-、TCRα β+、TIA1+、颗粒酶B+、颗粒酶M+。

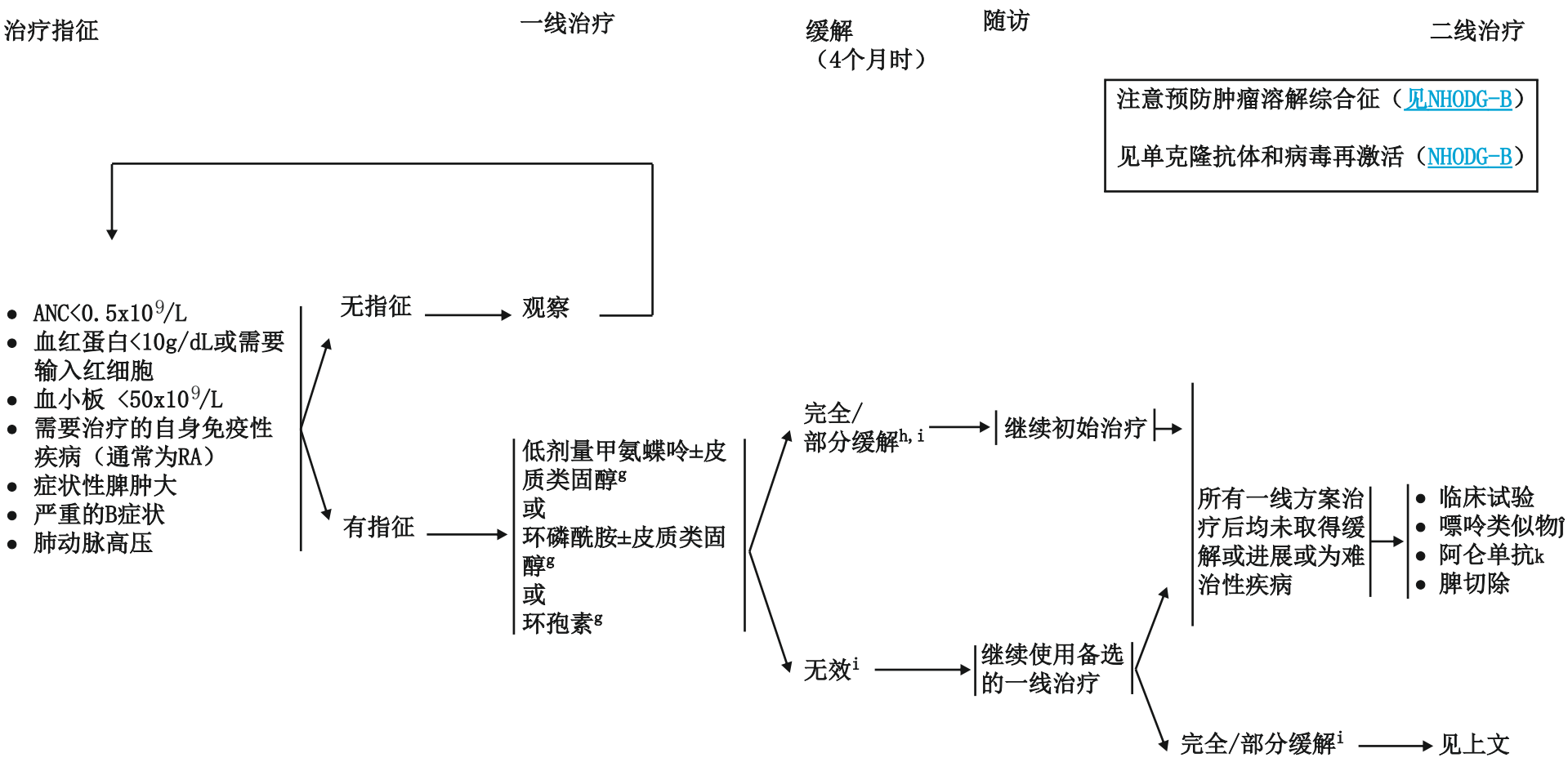
[e]TCR基因重排的结果应谨慎解释。仅有克隆性TCR基因重排，而无异常T细胞群的细胞学和免疫学证据，不能构成T细胞恶性肿瘤的诊断，因为这种情况在健康者也可见到。

[f]在不明原因呼吸短促和/或右心衰患者中。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

# NCCN指南2015年第2版
# T细胞大颗粒淋巴细胞白血病




[g]Methotrexate with or without steroids may be beneficial in patients with autoimmune disease; cyclophosphamide or cyclosporine may be used as a first- or second-line option in patients with anemia.Lamy T, Loughran TP Jr. How I treat LGL leukemia.Blood 2011;117(10):2764-74.

[h]完全缓解的定义是：血细胞计数恢复（至Hgb>12 g/dL，ANC>1.5x10⁹/L，血小板>150x10⁹/L），淋巴细胞增多消退（<4x10⁹/L）且循环LGL计数位于正常范围内（<0.5 x 10⁹/L）。部分缓解的定义是：血液学参数恢复至Hgb>8g/dL，ANC >0.5x10⁹/L，血小板>50 x 10⁹/L且不需要输血。Bareau B, Rey J, Hamidou M, et al.Analysis of a French cohort of patients with large granular lymphocyte leukemia: a report on 229 cases.Hematologica 2010;95:1534-1541.

[i]由于环磷酰胺增加白血病的患病风险，如果无缓解，将环磷酰胺的治疗限制为4个月，如果在4个月时观察到部分缓解，可延长至 ≤12个月。

[j]喷司他丁、克拉曲滨和氟达拉滨已用于治疗LGL。

[k]虽然阿仑单抗不再市售用于CLL治疗，但可取得用于临床用途。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

| 诊断 | 检查 | 诊断分类[d] |
|---|---|---|

基本项目：[a]
- HTLV-1血清学检查：[b] 酶联免疫吸附试验（ELISA），如ELISA阳性，行Western印迹试验以确证。若Western免疫印迹无法确定，可行HTLV-1 PCR。
- 对非典细胞CBC和外周血涂片分析：[c]急性与慢性亚型均有淋巴细胞增多（成人淋巴细胞绝对值[ALC] >4000/μL）[d]
- 外周血细胞流式细胞术检测[e]

某些情况下有助于诊断的检查：
- 以下情况需要淋巴结（切除）活检、皮肤活检、胃肠道或骨髓活检[f]：
  - ► 外周血检查不能确诊，或
  - ► 为排除潜在的感染（结核、组织胞浆菌、弓形体感染等）
  - ► 若进行活检， 推荐应用以下石蜡切片免疫组织化学抗体谱：[g,h] CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD25、CD30

→

基本项目：
- 完整的病史及体检，包括完整的皮肤检查
- 电解质、BUN、肌酐、血钙、血清LDH
- 胸/腹部/盆腔/颈部CT扫描
- 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗）

某些情况下有助于诊断的检查：
- 上消化道内镜检查
- 有症状的患者进行骨骼检查
- 粪便检查寄生虫（极易发生类圆线虫感染）
- PET-CT扫描
- 中枢神经系统评估：所有急性或淋巴瘤亚型患者或有神经系统表现的患者进行CT检查、MRI扫描和/或腰椎穿刺

→ 见“慢性/沉闷亚型一线治疗”（ATLL-2）

→ 见“急性亚型一线治疗”（ATLL-3）

→ 见“淋巴瘤一线治疗”（ATLL-3）

[a]诊断ATLL需要对肿瘤组织进行组织病理学检查与免疫分型，或进行外周血形态学检查及免疫分型，及HTLV-1血清学检查。

[b]HTLV-1流行地理区域见地图。

[c]典型的ATL细胞（“花细胞”）具有明显的多分叶核，染色质均匀凝集，核仁小或无核仁，无颗粒及胞浆嗜碱，可见多形态细胞。无其他标准时，外周血形态不典型细胞应 ≥5%为诊断必需。

[d]Shimoyama M and members of The Lymphoma Study Group.Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma.A report from the Lymphoma Study Group (1984-87).Br J Haematol 1991;79:428-437.

[e]典型的免疫表型：CD2+、CD3+、CD4+、CD5+、CD7-、CD8-、CD25+、CD30-/+、TCRαβ+。外周血免疫表型异常的T淋巴细胞 ≥5%为诊断必需。

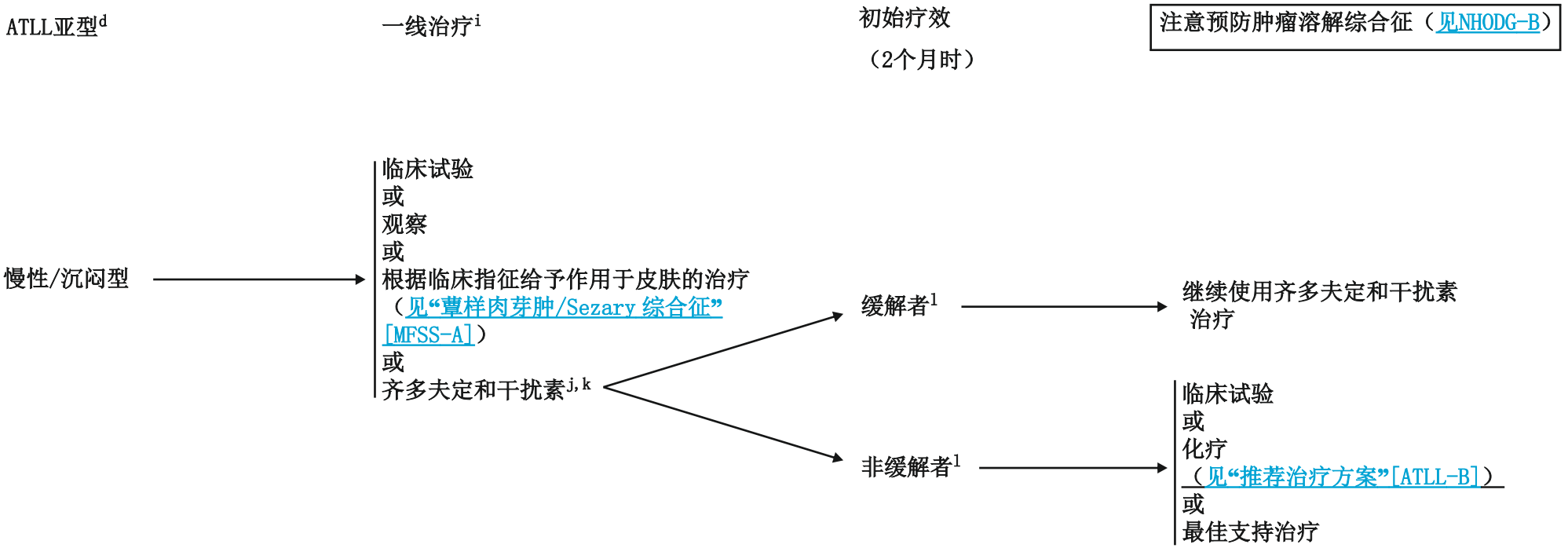
[f]骨髓受累是独立的预后不良因素。

[g]见“免疫分型/基因检测在成熟B细胞和NK/T细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用”（NHODG-A）

[h]CD4+ T细胞通常也表达CD2、CD5、CD25、CD45RO、CD29、T细胞受体αβ及HLA-DR。大多数病例为CD7-、CD26-及CD3低表达。少数病例为CD8+或CD4/CD8双阳性或双阴性。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。




[d] Shimoyama M and members of The Lymphoma Study Group. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). Br J Haematol 1991;79:428-437.

[i] 支持治疗：推荐应用磺胺甲基异噁唑/甲氧苄氨嘧啶预防性抗感染及预防类圆线虫病。

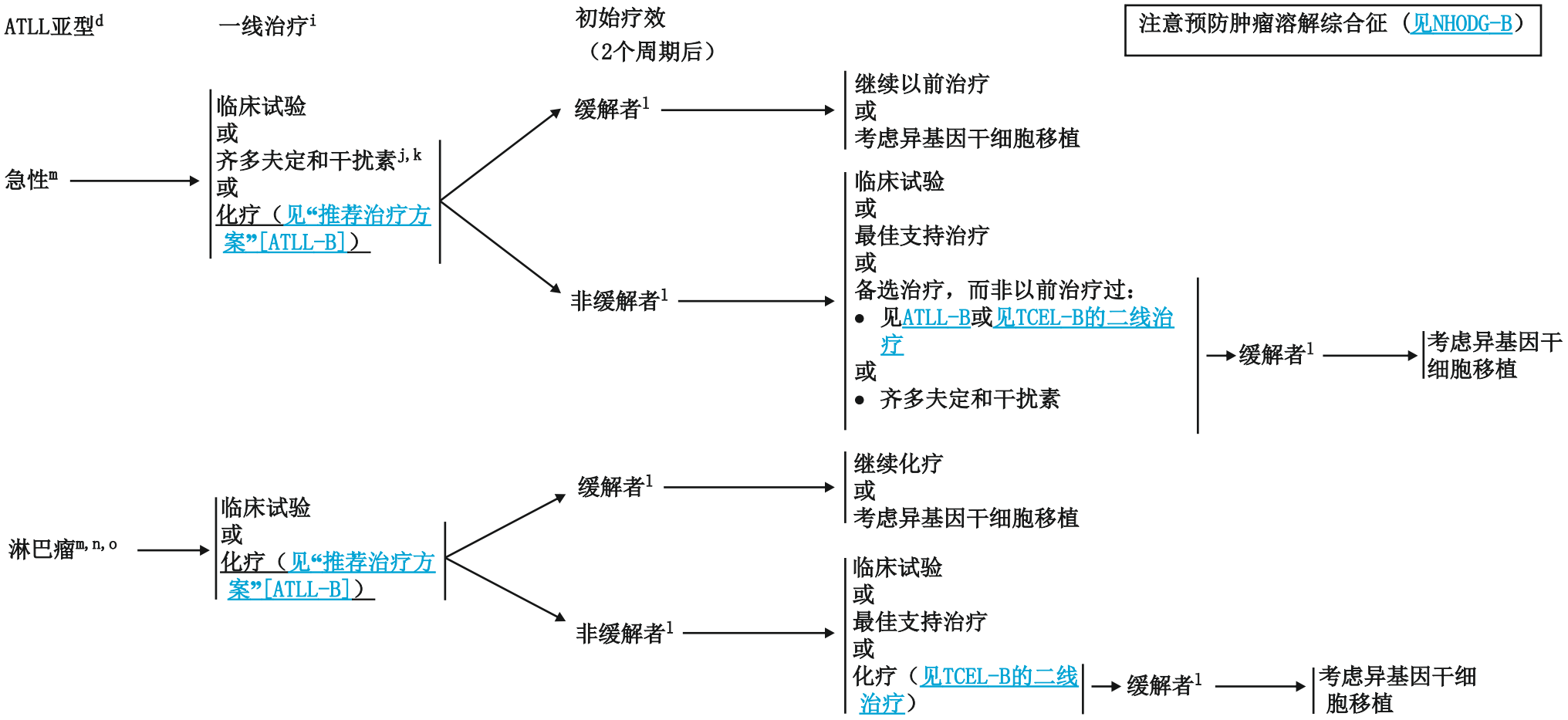
[j] 如果患者在临床试验之外使用齐多夫定及干扰素治疗无效或出现疾病进展，应停止齐多夫定和干扰素的治疗。如果有证据显示临床获益，则应继续治疗直至获得最佳缓解。如果出现危及生命的表现，可以在2个月治疗期到期前停药。

[k] 见齐多夫定和干扰素参考文献（ATLL-D）。

[l] 见“ATLL缓解标准”（ATLL-A）。缓解者包括CR、不确定PR和PR。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。




[d]Shimoyama M and members of The Lymphoma Study Group. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). Br J Haematol 1991;79:428-437.

[i]支持治疗：推荐应用磺胺甲基异噁唑/甲氧苄氨嘧啶预防性抗感染及预防类圆线虫病。

[j]如果患者在临床试验之外使用齐多夫定及干扰素治疗无效或出现疾病进展，应停止齐多夫定和干扰素的治疗。如果有证据显示临床获益，则应继续治疗直至获得最佳缓解。如果出现危及生命的表现，可以在治疗不足2个月时停药。

[k]见齐多夫定和干扰素参考文献（ATLL-D）。

[l]见“ATLL缓解标准”（ATLL-A）。缓解者包括CR、不确定PR和PR。

[m]长期治疗的疗效有限。小型系列研究显示移植有效。目前尚无明确的治疗模式。

[n]抗病毒治疗无效。

[o]CNS预防：推荐鞘内化疗（甲氨喋呤、阿糖胞苷及皮质类固醇）。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

ATLL缓解标准[a]

| 缓解 | 定义 | 淋巴结 | 结外包块 | 脾、肝 | 皮肤 | 外周血 | 骨髓 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 完全缓解* | 所有病变消失 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常† | 正常 |
| 不确定的完全缓解* | 巨块型病变中的残留包块稳定 | 缩小≥75%‡ | 缩小≥75%‡ | 正常 | 正常 | 正常† | 正常 |
| 部分缓解* | 疾病消退 | 缩小≥50%‡ | 缩小≥50%‡ | 无增大 | 缩小≥50% | 缩小≥50% | 无关 |
| 疾病稳定* | 未获得完全/部分缓解但疾病无进展 | 大小无变化 | 大小无变化 | 大小无变化 | 大小无变化 | 无变化 | 无变化 |
| 疾病复发或进展 | 出现新的病灶或原有病灶增大 | 新发或增大≥50%§ | 新发或增大≥50%§ | 新发或增大≥50% | 增大≥50% | 新发或增大≥50% # | 复发 |

*各标准符合应持续至少4周。
†当淋巴细胞（包括花细胞）绝对值<4×10⁹/L时，若花细胞<5%，可认为已获得完全缓解。
‡根据可测量病灶的最大径乘积之和计算。
§定义为可测量病灶的乘积从最低值增加≥50%。
#定义为花细胞计数从最低值增加≥50%，淋巴细胞（包括花细胞）绝对值>4 x10⁹/L。

[a]Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al.Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma:A proposal from an international consensus meeting.J Clin Oncol 2009;27:453-459.

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

推荐治疗方案
（按英文字母顺序排列）

- 化疗[a]
  - CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）
  - CHOEP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、依托泊苷和强的松）
  - 剂量调整的EPOCH（依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素）
  - HyperCVAD（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素和地塞米松），与大剂量甲氨喋呤和阿糖胞苷交替

[a]目前没有使用这些方案的文献资料，但NCCN各成员机构使用这些方案治疗ATLL。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 齐多夫定及干扰素参考文献

**齐多夫定和干扰素**

Bazarbachi A, Hermine O. Treatment with a combination of zidovudine and alpha-interferon in naive and pretreated adult T-cell leukemia/lymphoma patients.J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1996;13 Suppl 1:S186-190.

Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, et al.Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes.J Clin Oncol 2010;28:4177-4183.

Hermine O, Allard I, Levy V, Arnulf B, Gessain A, Bazarbachi A. A prospective phase II clinical trial with the use of zidovudine and interferon-alpha in the acute and lymphoma forms of adult T-cell leukemia/lymphoma.Hematol J 2002;3:276-282.

Hodson A, Crichton S, Montoto S, et al.Use of zidovudine and interferon alfa with chemotherapy improves survival in both acute and lymphoma subtypes of adult T-cell leukemia/lymphoma.J Clin Oncol 2011;29:4696-4701.

White JD, Wharfe G, Stewart DM, et al.The combination of zidovudine and interferon alpha-2B in the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma.Leuk Lymphoma 2001;40:287-294.

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 诊断

基本项目：
- 组织病理学检查并非诊断必须
- 外周血涂片形态学分析
- 采用外周血流式细胞术以明确诊断[a]
  - TdT、CD 1a、CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD52、TCRα β
- 细胞遗传：inv(14)(q11;q32)；t(14;14)(q11;q32)；t(X;14)(q28;q11)；8号三体

某些情况下有助于诊断的检查：
- 分子学分析，以检测：TCRβ、TCRγ基因重排；*MTCP1*基因重排；*ATM*突变；*TCL1*过度表达
- 骨髓活检
  - IHC抗原谱：CD1a、TdT、CD2、CD3、CD5、TCL1

## 检查

基本项目：
- 完整的病史及体检，包括完整的皮肤检查以及淋巴结、脾、肝的检查。
- 体能状态
- LDH、电解质、BUN、肌酐
- CBC、白细胞分类
- 胸/腹/盆腔CT

某些情况下有助于诊断的检查：
- 如果需要使用含蒽环类方案或含蒽二酮方案，行MUGA扫描/超声心动图
- 骨髓评估
- PET-CT扫描
- HTLV-1血清学检查：如ELISA阳性，进行ELISA和Western印迹证实试验
- 如果考虑行阿仑单抗治疗，应筛查是否存在活动感染病灶和CMV血清学检查。

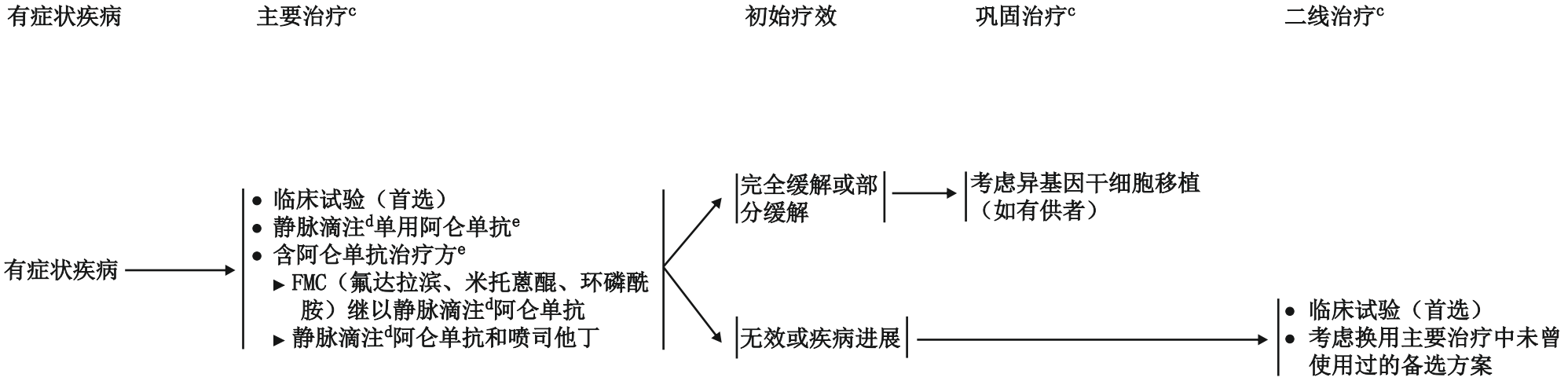
→ 无症状[b] → 观察直至出现病情进展或出现症状

→ 有症状疾病 → 见TPLL-2

[a]典型的免疫表型：CD1a−、TdT−、CD2+、sCD3+/−、cCD3+/−、CD5+、CD7++、CD52++、TCRα β+、CD4+/CD8−(65%)、CD4+/CD8+(21%)、CD4−/CD8+(13%)。
[b]少数患者可无症状且呈各异的缓慢病程。在这些合适的患者中选用观察和期待疗法是一项合理的治疗选择。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。




注意预防肿瘤溶解综合征（见NHODG-B）

见单克隆抗体和病毒再激活（NHODG-B）

[c]见“治疗参考文献”（TPLL-A）。

[d]根据资料显示，阿仑单抗皮下给药方式可降低药物活性，T-PLL患者应优选静脉给药方式而非皮下给药（Dearden CE, Khot A, Else M, et al.Alemtuzumab therapy in T-cell prolymphocytic leukaemia:Comparing efficacy in a series treated intravenously and a study piloting the subcutaneous route.Blood 2011;118:5799-5802）。

[e]当采用阿仑单抗±嘌呤类似物治疗时，建议检测CMV再激活情况；针对疱疹病毒和卡氏肺囊虫肺炎行抗感染预防性治疗。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 治疗参考文献

**阿仑单抗**

Dearden CE, Matutes E, Cazin B, et al.High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H.Blood 2001;98:1721-1726.

Keating MJ, Cazin B, Coutre S, et al.Campath-1H treatment of T-cell prolymphocytic leukemia in patients for whom at least one prior chemotherapy regimen has failed.J Clin Oncol 2002;20:205-213.

Dearden CE, Khot A, Else M, et al.Alemtuzumab therapy in T-cell prolymphocytic leukaemia:Comparing efficacy in a series treated intravenously and a study piloting the subcutaneous route.Blood 2011;118:5799-5802.

**阿仑单抗+喷司他丁**

Ravandi F, Aribi A, O'Brien S, et al.Phase II study of alemtuzumab in combination with pentostatin in patients with T-cell neoplasms.J Clin Oncol 2009;27:5425-5430.

**FMC（氟达拉滨、米托蒽醌、环磷酰胺）继以阿仑单抗。**

Hopfinger G, Busch R, Pflug N, et al.Sequential chemoimmunotherapy of fludarabine, mitoxantrone, and cyclophosphamide induction followed by alemtuzumab consolidation is effective in T-cell prolymphocytic leukemia.Cancer 2013;119:2258-2267.

**异基因干细胞移植**

Castagna L, Nozza A, Bertuzzi A, Siracusano L, Timofeeva I, Santoro A. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in primary refractory prolymphocytic leukemia: graft-versus-leukemia effect without graft-versus-host disease.Bone Marrow Transplant 2001;28:1155-1156.

Kalaycio ME, Kukreja M, Woolfrey AE, et al.Allogeneic hematopoietic cell transplant for prolymphocytic leukemia.Biol Blood Marrow Transplant.2010;16:543-547.

Murase K, Matsunaga T, Sato T, et al.Allogeneic bone marrow transplantation in a patient with T-prolymphocytic leukemia with small-intestinal involvement.Int J Clin Oncol 2003;8:391-394.

Wiktor-Jedrzejczak W, Dearden C, de Wreede L, et al.Hematopoietic stem cell transplantation in T-prolymphocytic leukemia:A retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the Royal Marsden Consortium.Leukemia 2012;26:972-972.

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

# NCCN指南2015年第2版
# 结外NK/T细胞淋巴瘤（鼻型）

**诊断**[a]

基本项目：
- 对所有切片进行血液病理学检查（至少1个为含肿瘤组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊，则需重新活检。
- 单独细针穿刺（FNA）或空芯针活检不宜做为淋巴瘤初始诊断的依据。[b]
- 但是在某些情况下，当组织难以切除或切取活检时，联合空芯针和FNA活检并结合辅助检查（免疫组化、流式细胞术、PCR检测抗原受体重排、FISH检测主要的染色体易位）可以为鉴别诊断提供充分的信息。
- 确诊必须依赖于充分的免疫分型[c,d]
  - IHC抗原谱：对于临床上高度怀疑NKTL者，第一表型分析应包括：cCD3e、CD56、EBER-ISH[e]

某些情况下有助于诊断的检查：
- 分子学分析，以检测：TCR基因重排
- IHC抗原谱：
  - B细胞系：CD20
  - T细胞系：CD2、CD7、CD8、CD4、CD5
  - 其他：CD30、Ki-67

→

**亚型**

包括的亚型：
- 结外NK/T细胞淋巴瘤（鼻型）

不包括的亚型：
- NK细胞白血病
- 前体NK细胞肿瘤

→

**检查**

基本项目：
- 体检；完整的耳鼻喉科检查时要注意鼻咽部受累（包括韦氏环），检查睾丸和皮肤
- 体能状态
- B症状
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- LDH
- 生化常规
- 尿酸
- 骨髓活检±穿刺涂片[f]
- 胸/腹/盆腔具有诊断质量的增强CT和/或PET-CT
- 鼻腔、硬腭、颅前窝或鼻咽部专用CT或MRI
- 计算NK/T细胞增殖指数（PI）[g]
- 如果所使用方案包括含蒽环类或含蒽醌类药物，行MUGA扫描/超声心动图检查。
- EBV病毒载量[h]
- 同时转介放疗做治疗前评估

某些情况下有助于诊断的检查：
- 育龄期妇女进行妊娠试验
- 讨论生育问题和精子储存
- HIV检测

→ 见“诱导治疗”（NKTL-2）

[a]首选在专科治疗中心接受治疗。

[b]诊断活检中坏死很常见，而且很可能会延误诊断。活检样本应当包括病变的边缘，以便增加包括有活性的组织的机会。即便是在没有明显累及的区域，多次鼻咽活检也有可能是有效的检查方法。

[c]见“免疫分型/基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用”（NHODG-A）。

[d]典型的NK细胞免疫表型：CD20-、CD2+、cCD3ε+（表面CD3-）、CD4-、CD5-、CD7-/+、CD8-/+、CD43+、CD45RO+、CD56+、T细胞受体(TCR)αβ-、TCRγδ-、EBV- EBER+。TCR和Ig基因通常是生殖细胞系（NK细胞谱系）。通常表达细胞毒性颗粒蛋白（TIA1、穿孔素、颗粒酶B）。典型的T细胞免疫表型：CD2+、sCD3+、cCD3e+、CD4,5,7,8变异型、CD56+/-、EBV-EBER+、TCRαβ或γδ+、细胞毒性颗粒蛋白+。TCR基因通常呈克隆重排。

[e]如果结果为阴性，则提示应进行病理鉴别诊断。

[f]骨髓穿刺涂片—淋巴聚集罕见，如果EBER-1阳性，则认为受累，可能存在血球吞噬现象。

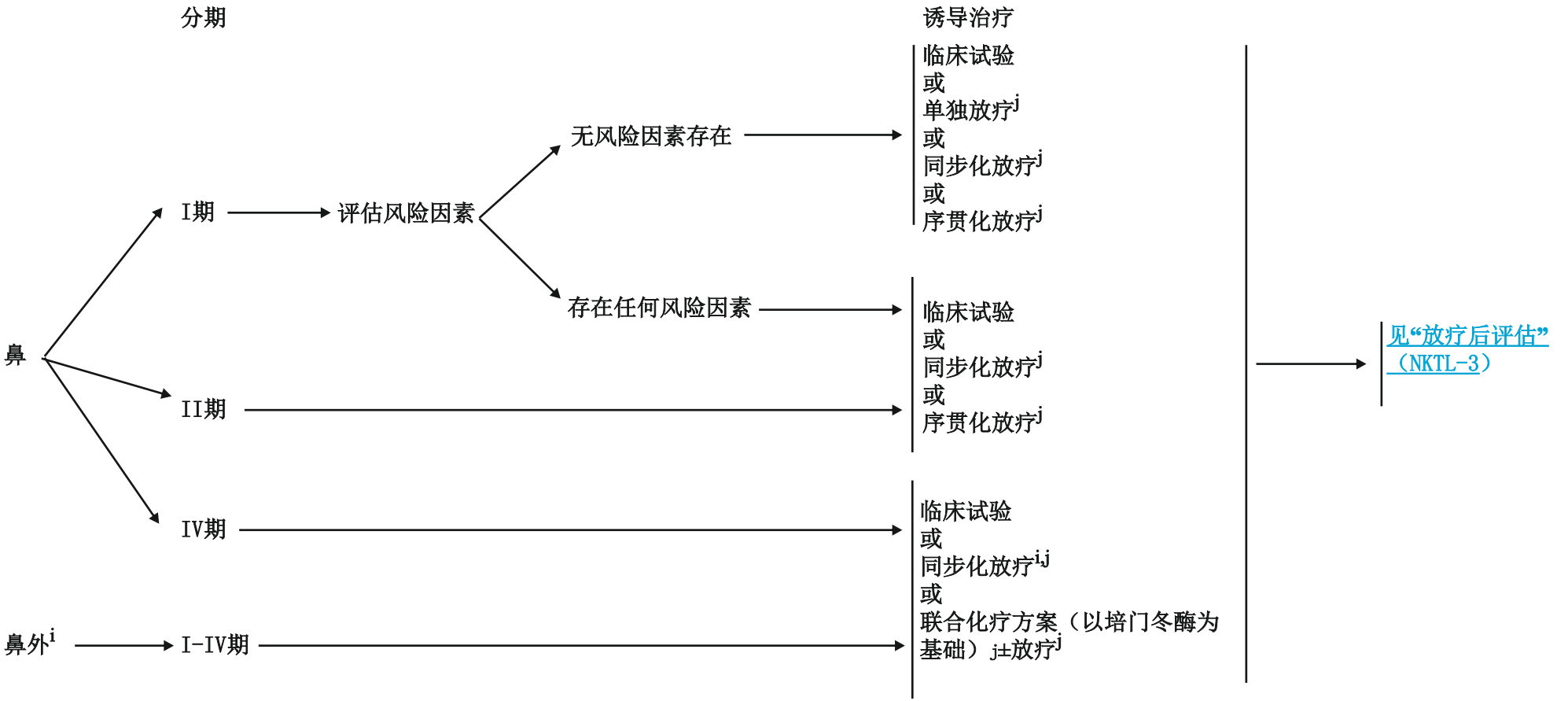
[g]见“NK/T细胞淋巴瘤预后指数”（NKTL-A）。

[h]EBV病毒载量是重要的诊断，并可能用于疾病监测。结果阳性符合鼻型NK/T细胞淋巴瘤。EBV病毒血症不能正常化应被视为疾病持续的间接证据。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

# NCCN指南2015年第2版
# 结外NK/T细胞淋巴瘤（鼻型）




注意预防肿瘤溶解综合征（见NHODG-B）

风险因素（包括NKTL-A中的NK/T细胞淋巴瘤增生指数（PI）等因素）

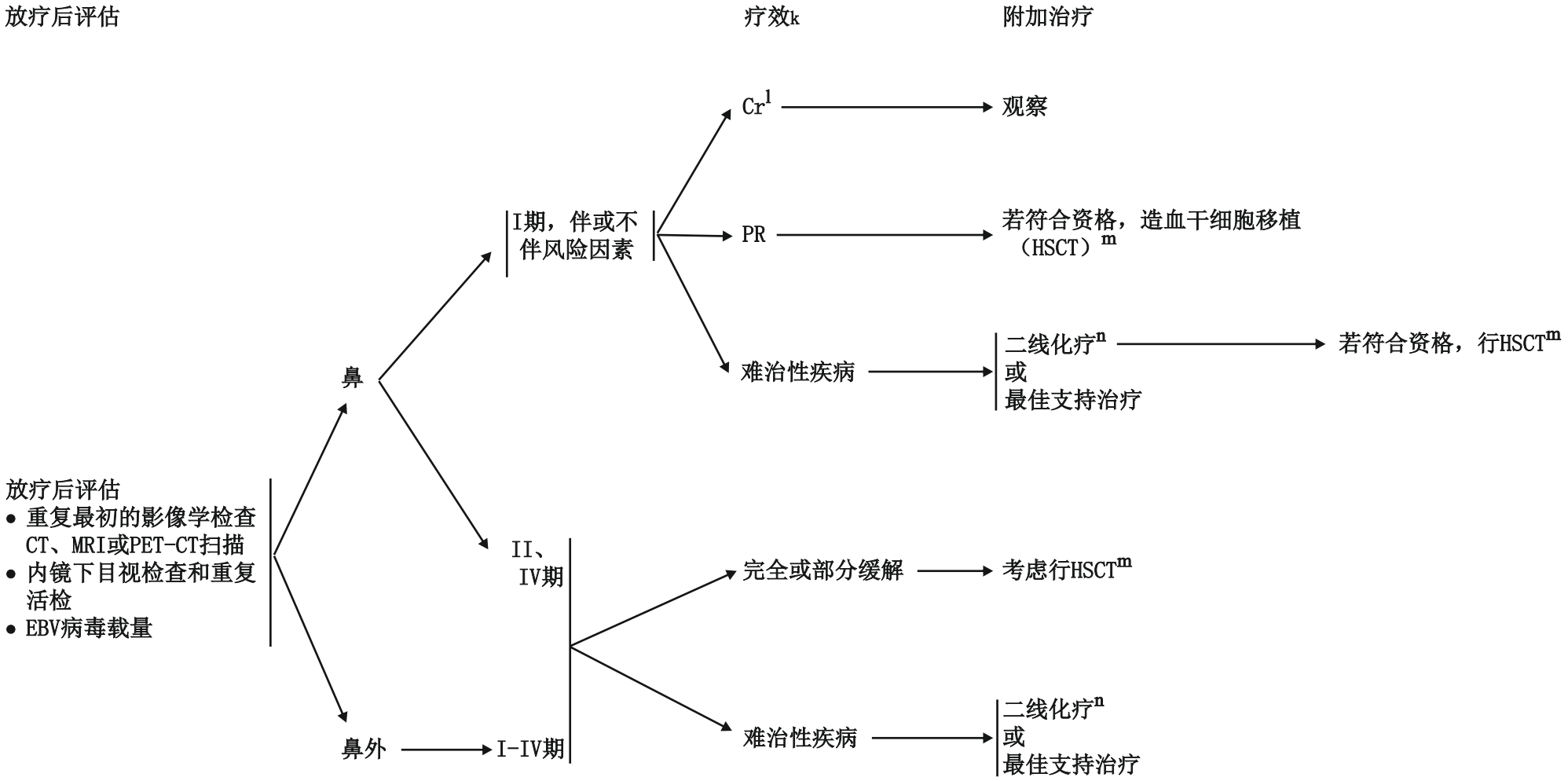
- 年龄>60岁
- B症状
- ECOG体能状态评分（PS）>2
- LDH升高
- 区域性淋巴结受累
- 肿瘤局部入侵（LTI）；骨或皮肤
- 高Ki-67染色的组织学证据
- EBV DNA滴度≥6.1 x $10^7$拷贝/mL

经允许后改编自Kohrt H, Lee M, Advani R. Risk stratification in extranodal natural killer/T-cell lymphoma. Expert Rev Anticancer Ther 2010;10:1395-1405, 链接：http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1586/era.10.130.

[i]在少见的$I_E$期鼻外型病变的情况下，可考虑行单独皮肤病灶的IFRT。
[j]见“推荐治疗方案”（NKTL-B）。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。




[k] 见“非霍奇金淋巴瘤卢加诺缓解标准”（NHODG-C）。
[l] 包括耳鼻喉科评估结果阴性。
[m] 如果有匹配的供者，首选异基因移植。
[n] 联合化疗方案（以培门冬酶为基础），见“推荐治疗方案”（NKTL-B）。

经允许后改编自Kohrt H, Lee M, Advani R. Risk stratification in extranodal natural killer/T-cell lymphoma.Expert Rev Anticancer Ther 2010;10:1395-1405。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## NK/T细胞淋巴瘤预后指数[a]

所有患者

血清LDH水平>正常
B症状
淋巴结，N1到N3期，未达M1期
安阿伯IV期

| | 风险因素的数目 |
|---|---|
| 低危 | 0 |
| 低/中危 | 1 |
| 中/高危 | 2 |
| 高危 | 3或4 |

[a] Lee J, Suh C, Park YH, et al.Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type:A prognostic model from a retrospective multicenter study.J Clin Oncol 2006;24:612-618.

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

推荐治疗方案[a]

（按英文字母顺序排列）

联合化疗方案（以培门冬酶为基础）
- AspaMetDex方案（培门冬酶，甲氨喋呤，和地塞米松）（作为二线治疗方案报告）
- SMILE（类固醇[地塞米松]、甲氨喋呤、异环磷酰胺、培门冬酶、依托泊苷）

同步放化疗（CCRT）
- CCRT（放射剂量50Gy，及3个疗程的DeVIC[地塞米松、依托泊苷、异环磷酰胺、卡铂]）
- CCRT（放射剂量40至52.8Gy、顺铂），随后行3周期的VIPD化疗（依托泊苷、异环磷酰胺、顺铂、地塞米松）

序贯化放疗
- SMILE继以放疗（45-50.4Gy）
- VIPD继以放疗（45-50.4Gy）

单独放疗
- 推荐的肿瘤放射剂量为≥50Gy
  - ▶ 早期或前期放疗对于提高鼻型局限性鼻外NK/T细胞淋巴瘤（位于上呼吸消化道）患者的总生存期（OS）和无病生存期（DFS）有着重要作用。
  - ▶ 对于I期患者，前期放疗可能对生存期更有益。

[a]见方案的的参考文献（NKTL-B 2/2）。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 推荐治疗方案

## 参考文献

**联合化疗方案**

Yamaguchi M, Suzuki R, Kwong YL, et al.Phase I study of dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide (SMILE) chemotherapy for advanced-stage, relapsed or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma and leukemia.Cancer Sci 2008;99:1016-1020.

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 Clin Oncol 2011;29:4410-4416.

Jaccard A, Gachard N, Marin B, et al.Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study.Blood 2011;117:1834-1839.

**同步放化疗**

Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, et al.Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: an updated analysis of the Japan clinical oncology group study JCOG0211.J Clin Oncol 2012;30:4044-4046.

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 IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-cell lymphoma:Consortium for Improving Survival of Lymphoma study.J Clin Oncol 2009;27:6027-6032.Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, et al.Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma:Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211.J Clin Oncol 2009;27:5594-5600.

**单独放疗**

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.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:166-174.

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

**诊断**

基本项目：
- 确诊所需的病理组织学和免疫表型。如果认为所获标本不足以确诊，则需重新活检。
  - IHC抗原谱：CD3、CD5、CD10、BCL6、BCL2、IRF4/MUM1、CD20、CD79a、PAX5、Ki-67、κ/λ
  - 流式细胞术应做的细胞表面标记物：CD3、CD5、CD7、CD4、CD8、CD19、CD20、CD10、κ、λ
- EBV-LMP1或EBER-ISH评测（如果EBV-LMP1阴性，推荐使用EBER-ISH）。

某些情况下有助于诊断的检查：
- 附加免疫表型检测
  - IHC抗原谱：CD15、CD30、CD45、CD7、CD4、CD8、ALK、TIA-1、颗粒酶B、CD57、CD56、CD138
  - 流式细胞术应做的细胞表面标记物：CD138、细胞质κ和λ、CD30、CD57、CD56、CD16、CD25、CD52。
- 分子学分析，以检测：IgH基因重排
- *BCL6* 基因突变分析[a]
- 采用Southern blot分析检测EBV

**检查**

基本项目：
- 体能状态
- 白蛋白
- 免疫抑制方案
- LDH、电解质、BUN、肌酐
- CBC、白细胞分类
- 乙型肝炎检查[b]
- 胸/腹/盆腔CT

某些情况下有助于诊断的检查：
- 如果需要使用含蒽环类方案或含蒽二酮方案，行MUGA扫描/超声心动图
- 骨髓评估
- PET-CT扫描
- 脑MRI检查
- EBV PCR
- CMV PCR
- 原发对比再激活的EBV血清学检查

→ 早期病变
→ 多形性
→ 单形性
→ 经典霍奇金淋巴瘤 → 见《NCCN非霍奇金淋巴瘤指南》

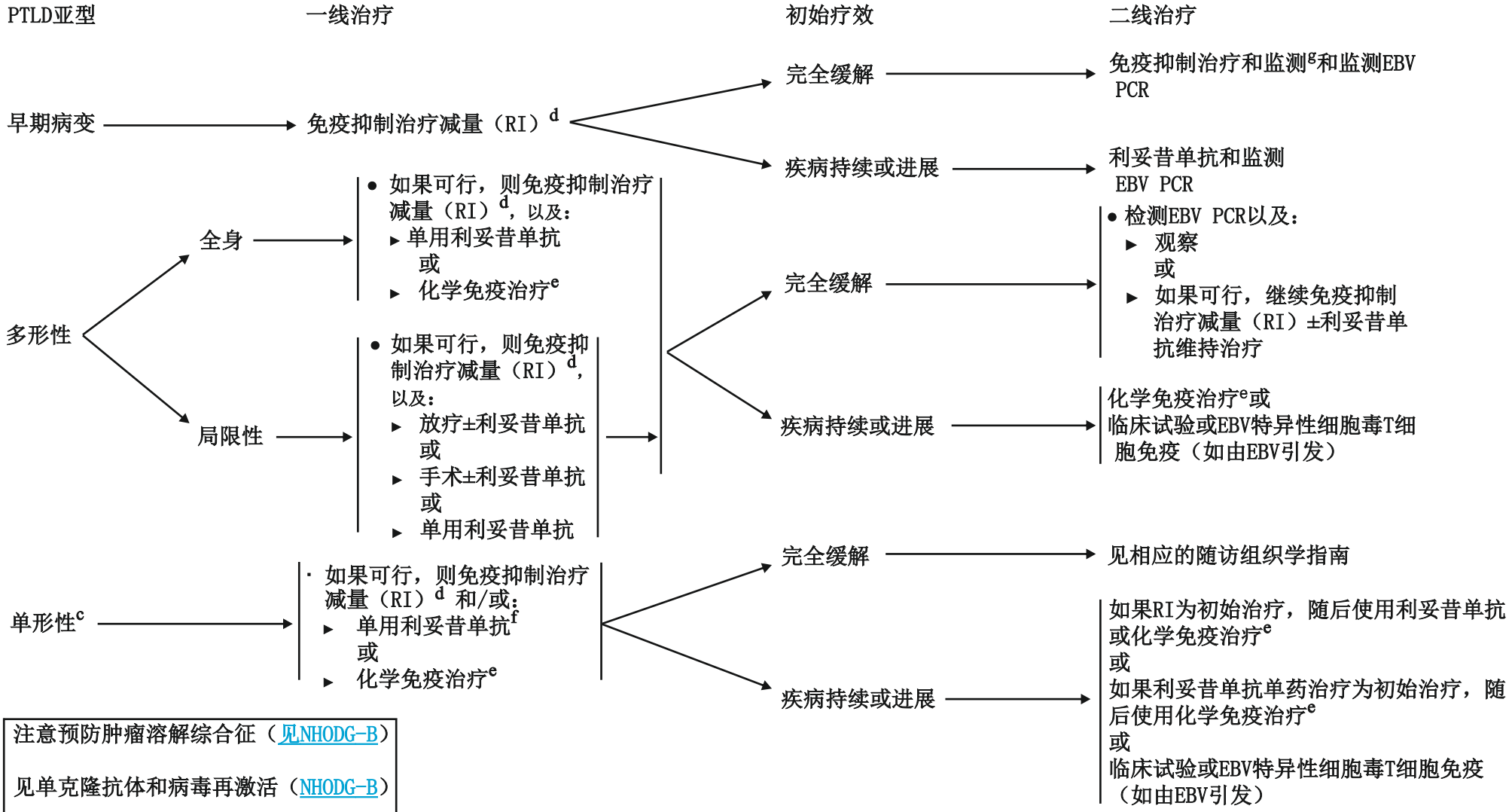
→ 见“一线治疗”（PTLD-2）

[a]BCL6BCL6阳性与对免疫抑制治疗减量的治疗反应不佳相关。

[b]要求进行乙型肝炎病毒的检查是因为免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的风险。无风险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原及核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测e抗原。如果呈阳性，则测定病毒载量并咨询消化科医师。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。




注意预防肿瘤溶解综合征（见NHODG-B）

见单克隆抗体和病毒再激活（NHODG-B）

[c] 治疗方案系基于独特的组织学特点制定。
[d] 不同患者对RI治疗的反应各异，需要对其密切监测；应联合移植团队进行RI。
[e] 同步或序贯化学免疫治疗，见“推荐治疗方案”（PTLD-A）。
[f] 对于非重症或因合并症不能耐受二线化疗的患者，作为其阶梯治疗的一部分。
[g] 免疫抑制治疗的再度升级应结合初始RI程度和器官同种异体移植的特点进行个体化调整。这些决策应联合移植团队共同完成。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

推荐治疗方案
（按英文字母顺序排列）

同步化放疗
- RCHOP（利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）
- RCHOEP（利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松、依托泊苷）[a]
- 对不能耐受蒽环类的体弱患者，尚未确定具体方案，但治疗选择可包括：
  - RCVP（利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、强的松）[a]
  - RCEPP（利妥昔单抗、环磷酰胺、依托泊苷、强的松、丙卡巴肼）[a]
  - RCEOP（利妥昔单抗、环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱、强的松）[a]

序贯化学免疫治疗
- 利妥昔单抗375mg/m$^2$ 每周一次 x 4周，继以CHOP-21±利妥昔单抗 x 4周期（从第9周第1天起）

注意预防肿瘤溶解综合征（见NHODG-B）

见单克隆抗体和病毒再激活（NHODG-B）

[a]目前没有使用这些方案的文献资料，但NCCN各成员机构使用这些方案治疗PTLD。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 诊断[a, b, c]

基本项目：
- 对所有切片进行血液病理学检查（至少1个为含淋巴细胞增生病变组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊，则需重新活检。
- 单独细针穿刺（FNA）或空芯针活检不宜作为卡斯尔曼病初始诊断的依据。首选切除或切开活检。
- 确诊必须依赖于充分的免疫分型[d]
  - ▶ IHC抗原谱：κ / λ、CD20、CD3、CD5、CD138、HHV-8 LANA-1
  - ▶ EBER-ISH

某些情况下有助于诊断的检查：
- 分子学分析（PCR）以检测免疫球蛋白和*TCR*基因重排
- IHC：Ki-67指数；Ig重链，[e] CD10、BCL2、BCL6、细胞周期蛋白D1、CD21或CD23、CD38、MUM-1、PAX-5
- 流式细胞术应做的细胞表面标记物分析：κ / λ、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10

## 检查[f]

基本项目：
- 体检：注意带有淋巴结的区域，包括韦氏环，以及肝脾的大小
- 体能状态
- 活动性病变评估标准[g]
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- 生化常规
- LDH、CRP、ESR
- β-2微球蛋白，血清免疫固定电泳和尿液免疫固定电泳检测，血清轻链，免疫球蛋白定量
- HIV ELISA，PCR测定HHV-8 DNA滴度，乙型肝炎相关检测，[h]PCR测定EBV DNA滴度
- PET-CT扫描（首选）或胸/腹/盆腔诊断质量增强CT
- 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗）

某些情况下有助于诊断的检查
- 如果HHV-8/KSHV或HIV为阳性，强烈建议筛查是否并发卡波西肉瘤
- 骨髓活检±穿刺涂片
- 颈部增强CT
- 如果需要蒽环类或蒽二酮为基础的方案，行MUGA扫描/超声心动图
- sIL-6、sIL10、VEGF、尿酸、铁蛋白[i]
- 丙型肝炎检查
- 讨论生育问题和精子储存

单中心 → 见CD-2

多中心 → 见CD-3

[a]卡斯尔曼病相关的艾滋病相关淋巴瘤，见AIDS-1。非HIV患者中与卡斯尔曼病相关的DLBC，见BCEL-1。

[b]存在两种变异型 —透明血管型（几乎总是单中心，HHV8-）和浆细胞型（可能是多中心，通常是HHV8+、+/- HIV+）。

[c]两种类型的DLBCL与HHV8+ PC型相关：浆母细胞（EBV-）和"嗜生发中心"（EBV+）。

[d]见"免疫分型和基因检测在成熟B细胞和NK/T细胞淋巴瘤的鉴别诊断中的应用"（NHODG-A）。

[e]在HHV8+的浆细胞变异型中，浆母细胞为IgM λ型，而正常浆细胞为IgG或A多型。

[f]如果并发多发性和单克隆浆细胞病，建议检查POEMS综合征。

[g]见"活动性病变标准"（CD-A）。

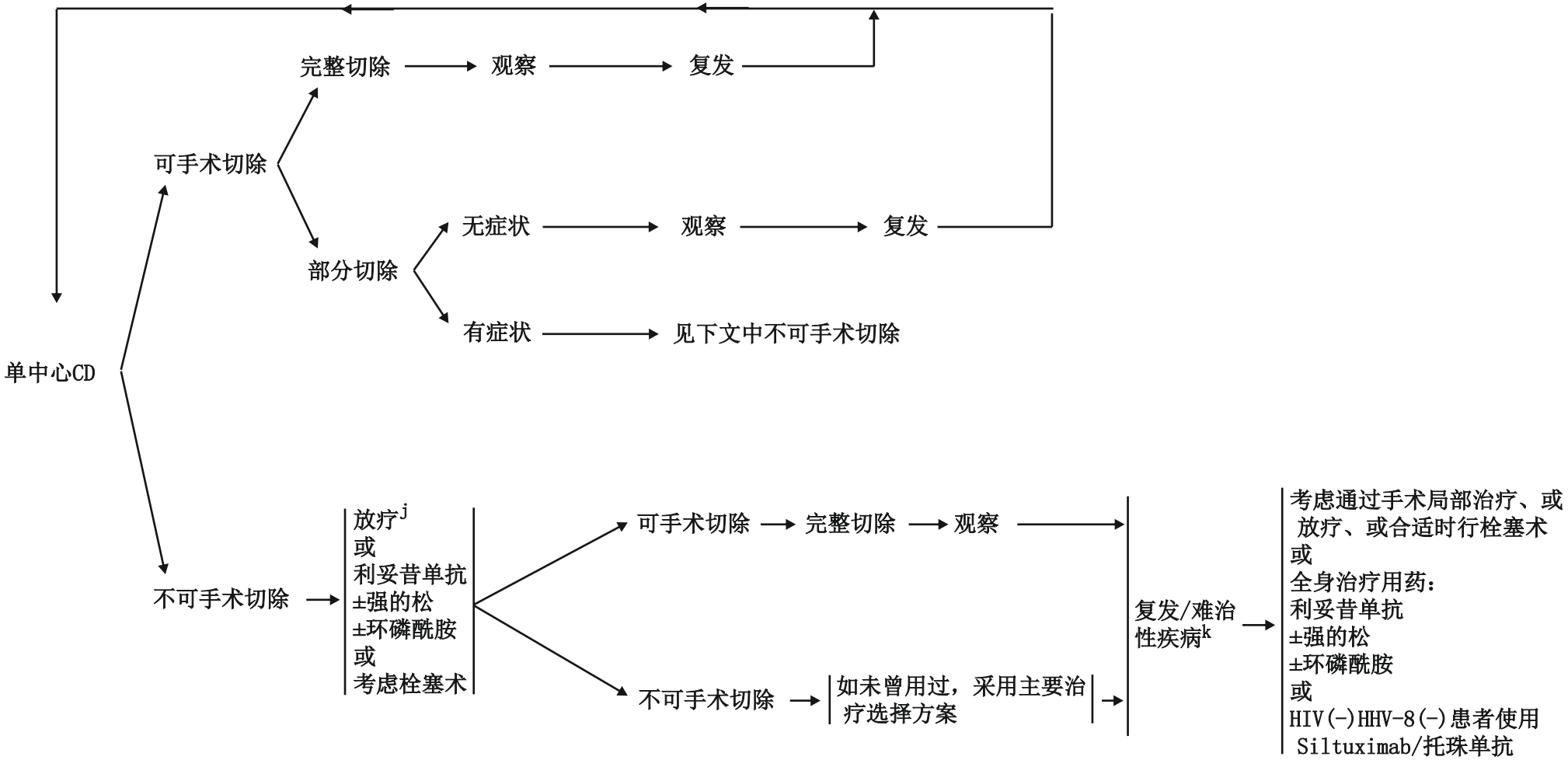
[h]要求进行乙型肝炎病毒的检查是因为免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的风险。无风险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原及核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测e抗原。如果呈阳性，则测定病毒载量并咨询消化科医师。

[i]急相反应物的测量可能有助于治疗监测。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

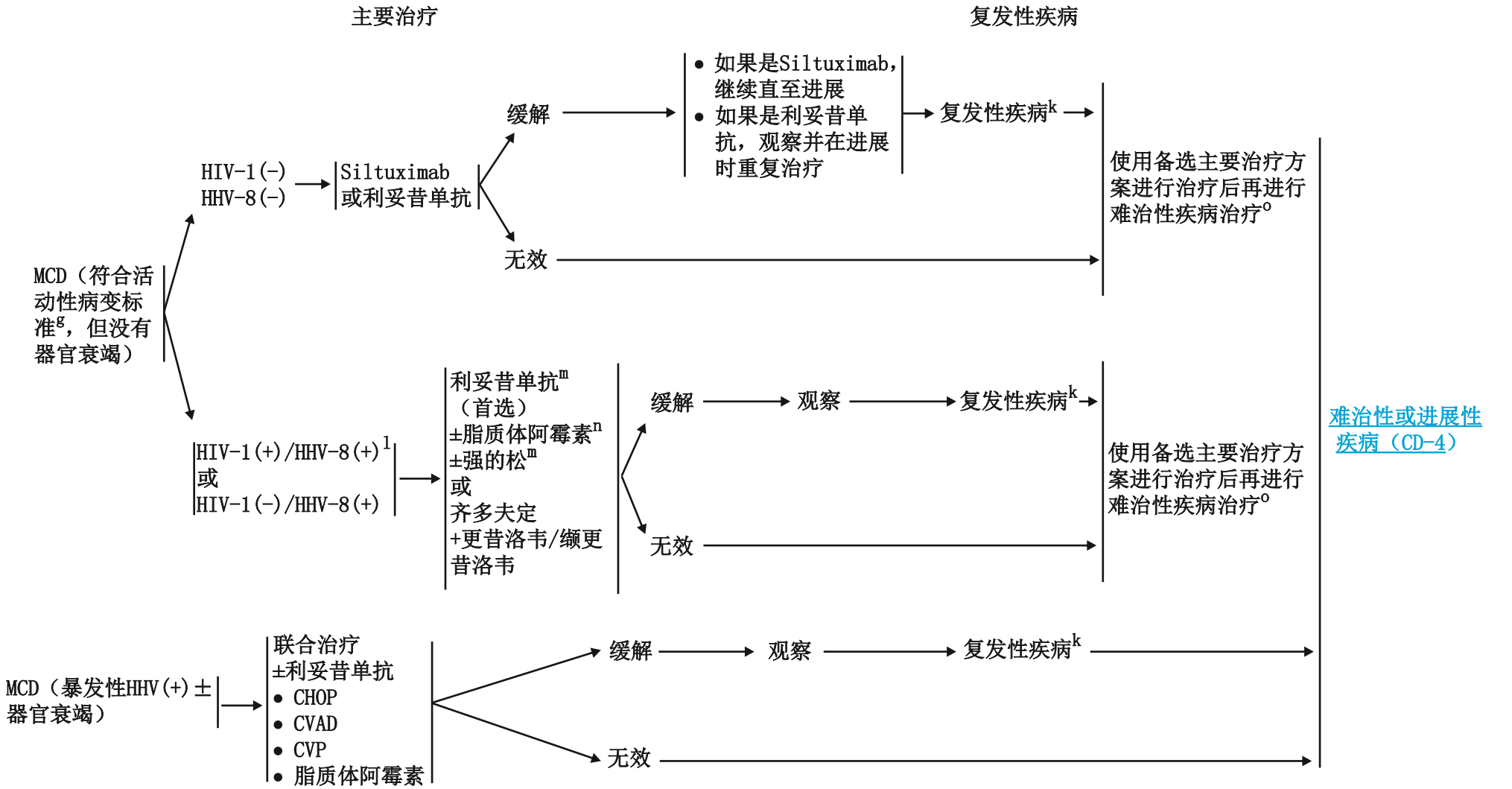
主要治疗　　二线治疗




[j]非巨块型病变患者放疗后可行观察。
[k]鼓励进行活检来排除向DLBCL的转化、伴随出现其他恶性肿瘤或机会性感染。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

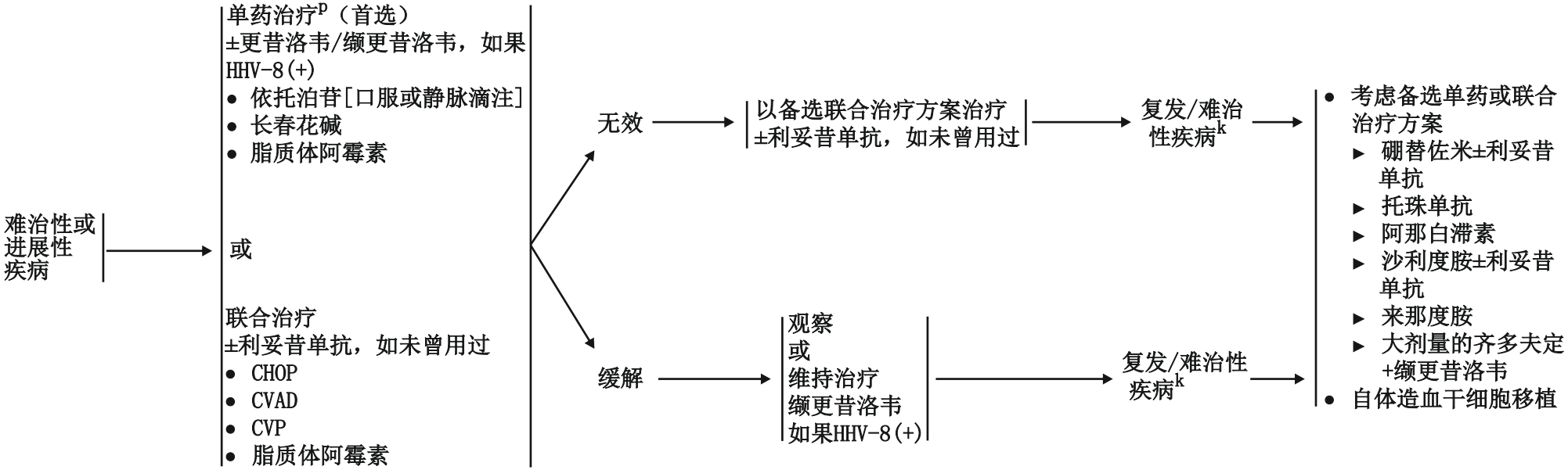



[g]见“活动性病变标准”（CD-A）。
[k]鼓励进行活检来排除向DLBCL的转化、伴随出现其他恶性肿瘤或机会性感染。
[l]所有HIV阳性患者应联合抗逆转录病毒治疗（cART）。
[m]给予利妥昔单抗或强的松进行主要治疗时需要同步进行卡波西肉瘤治疗。
[n]强烈推荐利妥昔单抗与脂质体阿霉素联合治疗卡波西肉瘤患者，以避免复燃。
[o]如果利妥昔单抗完成后 6个月时出现进展，则可重复利妥昔单抗±强的松，无任何限制。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

难治性或进展性疾病




[p]单药治疗是无器官衰竭的无症状患者首选；联合治疗是有爆发性病变和器官衰竭患者的首选。

[g]见“活动性病变标准”（CD-A）。

[k]鼓励进行活检来排除向DLBCL的转化、伴随出现其他恶性肿瘤或机会性感染。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 活动性病变标准[a]

- 发热
- 无任何其他的病因情况下血清C反应蛋白水平升高>20mg/L
- 下列其他MCD相关症状中的至少三个
  - 外周淋巴结肿大
  - 脾大
  - 水肿
  - 胸腔积液
  - 腹水
  - 咳嗽
  - 鼻塞
  - 口干
  - 皮疹
  - 中枢神经系统症状
  - 黄疸
  - 自身免疫性溶血性贫血

[a]Gérard L, Bérezné A, Galicier L, et al.Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman's disease:ANRS 117 CastlemaB Trial.J Clin Oncol 2007;25:3350-3356.

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 免疫分型/基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用[a]
（使用时联合临床和形态学表现）

### 一般原则

- 形态学±临床特征决定了对特殊研究的选择和解释。
- 根据形态学±临床特点进行鉴别诊断。
- 开始时根据形态学诊断选择范围较宽的抗体谱，但根据鉴别诊断对抗体谱进行限制。
  - ► 除非临床状况迫切需要时，避免“乱放枪式的”使用并不需要的抗体抗原谱。
- 根据初始结果在附加抗原谱中增加抗原。
- 根据需要继以基因学研究。
- 如果免疫表型和形态学特点并不特殊，把注意力返回到临床表现上来。

转下页（NHODG-A 2/11）

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 免疫分型/基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用[a]
（使用时联合临床和形态学表现）

### B细胞抗原阳性[b,c]（CD19、CD20、CD79a、PAX5）

- 形态学
  - 细胞学
    - ◊ 小细胞
    - ◊ 中等细胞
    - ◊ 大细胞
  - 样式
    - ◊ 弥漫性
    - ◊ 结节性、滤泡性、套状、边缘区
    - ◊ 鼻窦
- 临床
  - 年龄（儿童、成人）
  - 位置
    - ◊ 淋巴结
    - ◊ 结外，特定部位
- 免疫表型
  - 幼稚B细胞：CD5、CD23
  - GCB细胞：CD10、BCL6、FDC（CD21、CD23）
  - 后GCB细胞：IRF4/MUM1、CD138
  - 免疫球蛋白重链和轻链（表面型、细胞质型、类别转换、轻链型）
  - 原癌基因产物：BCL2、细胞周期蛋白D1、MYC、BCL6、ALK
  - 病毒：EBV、HHV8
  - 其他：CD43、Ki-67
- 基因检测
  - BCL2、BCL6、CCND1、MYC、ALK、MYD88、BRAF、 IG重排

### T或NK/T细胞抗原阳性[b,c]（CD2、CD3、CD5、CD7）[且B细胞抗原阴性]。

- 形态学
  - 间变性对非间变性
  - 亲表皮性
- 临床
  - 年龄（儿童、成人）
  - 位置
    - ◊ 皮肤
    - ◊ 结外非皮肤型（特定部位）
    - ◊ 淋巴结
- 免疫表型
  - CD30、ALK*、CD56、βF1、细胞毒性颗粒蛋白
  - CD4、CD8、CD5、CD7、TCRαβ、TCRγδ、CD1a、TdT
  - 滤泡性T细胞:CD10、BCL6、CD57、CD279（PD1）
  - 病毒：EBV、HTLV1（克隆）
- 基因检测
  - ALK、TCR、HTLV1

*CD30若呈阳性，无例外地行ALK检查

见“初步形态学、临床以及免疫表型分析”（NHODG-A 3/11）

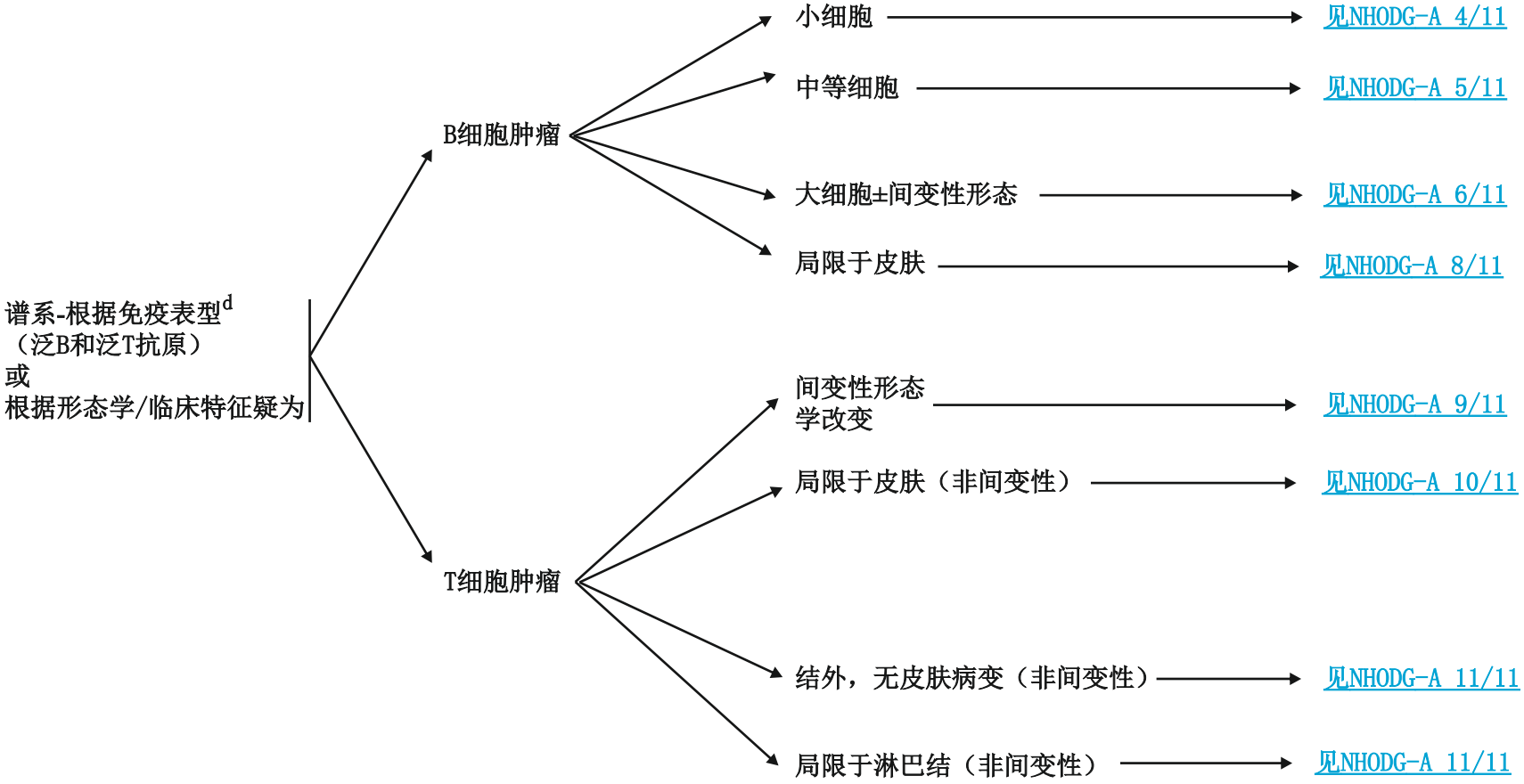
[a]这些是一般指导原则。结果判读应根据患者个人情况而定。并非每例患者均须完成所有检查。
[b]某些淋巴瘤可缺乏泛白细胞（CD45）、泛B及泛T细胞抗原。额外抗体的选定应基于鉴别诊断（根据形态学和临床特征所得）（如浆细胞骨髓瘤、ALK+ DLBCL、浆母细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、NK细胞淋巴瘤）。
[c]通常制作1个泛B（CD20）和1个泛T（CD3）标记物，除非怀疑为终末分化B细胞或特异型PTCL时。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 免疫分型/基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用[a]
（使用时联合临床和形态学表现）

初始形态学、临床以及免疫表型分析

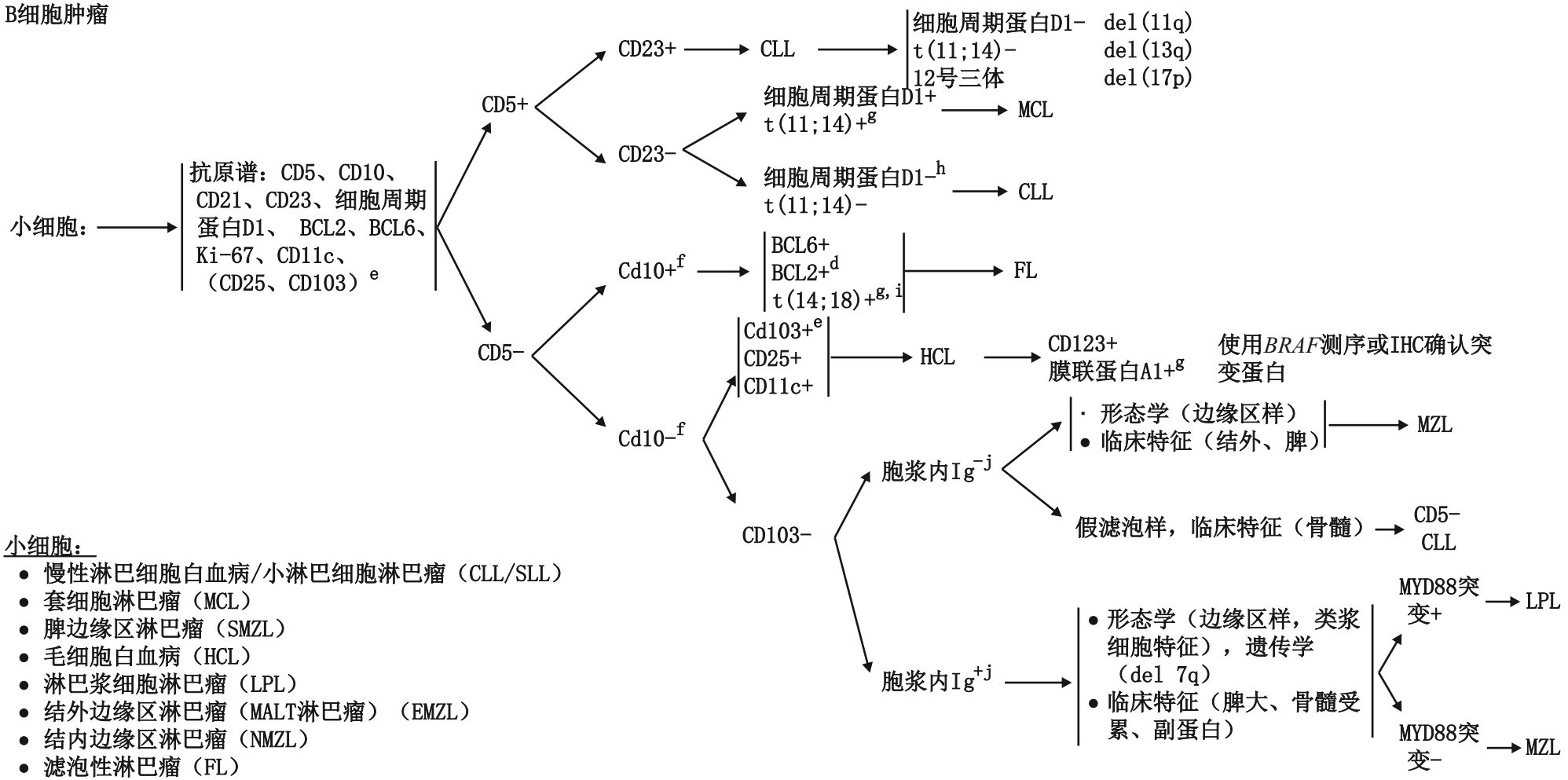



[a]这些是一般指导原则。结果判读应根据患者个人情况而定。并非每例患者均须完成所有检查。
[d]初始抗原谱分析常包括附加标记物（根据形态学鉴别诊断和临床特征确定）。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 免疫分型/基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用[a]
## （使用时联合临床和形态学表现）




**小细胞：**

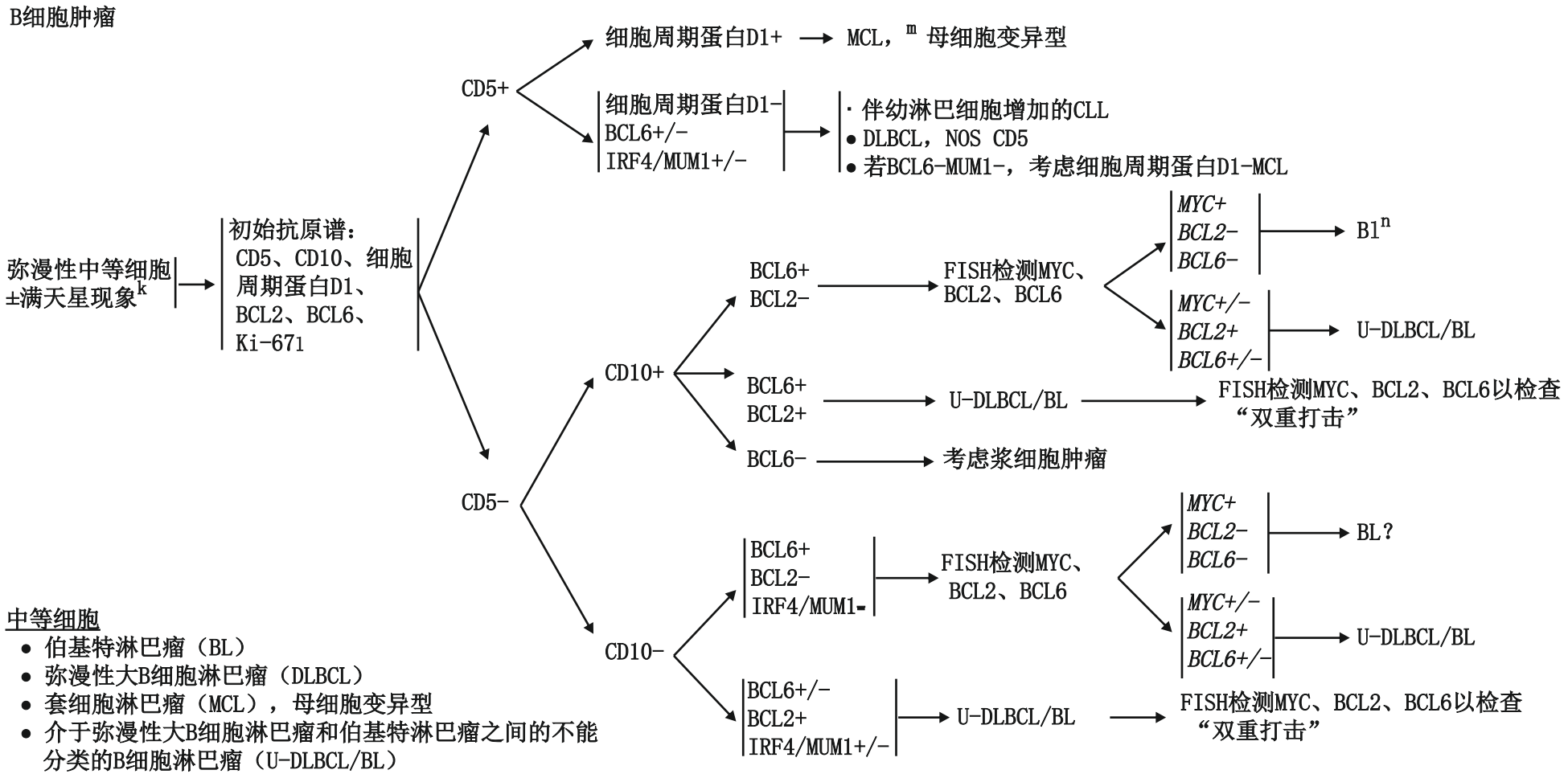
- 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤（CLL/SLL）
- 套细胞淋巴瘤（MCL）
- 脾边缘区淋巴瘤（SMZL）
- 毛细胞白血病（HCL）
- 淋巴浆细胞淋巴瘤（LPL）
- 结外边缘区淋巴瘤（MALT淋巴瘤）（EMZL）
- 结内边缘区淋巴瘤（NMZL）
- 滤泡性淋巴瘤（FL）

[a]这些是一般指导原则。结果判读应根据患者个人情况而定。并非每例患者均须完成所有检查。
[e]仅在HCL需行形态学鉴别诊断时，采用流式细胞术进行血或骨髓检查。
[f]极少HCL病例可为CD10+或CD5+，某些FL病例为CD10-。如有需要，BCL6可帮助判定（极少）。极少MCL病例呈CD5-。
[g]需要时可采用予以确认。
[h]细胞周期蛋白D1和t(11;14)均为阴性的MCL罕见病例已有报道。作出这种诊断时应非常谨慎，并向专家咨询。
[i]85%的滤泡性淋巴瘤为BCL2+或t(14;18)+。
[j] κ和λ轻链；IgG、IgM和IgA可能会有帮助。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 免疫分型/基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用[a]
（使用时联合临床和形态学表现）




**中等细胞**

- 伯基特淋巴瘤（BL）
- 弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）
- 套细胞淋巴瘤（MCL），母细胞变异型
- 介于弥漫性大B细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤之间的不能分类的B细胞淋巴瘤（U-DLBCL/BL）

[a]这些是一般指导原则。结果判读应根据患者个人情况而定。并非每例患者均须完成所有检查。
[k]满天星现象通常存在于伯基特淋巴瘤，也频繁存在于U-DLBCL/BL。
[l]Ki-67是某些淋巴瘤的预后因素。（如套细胞，以及在伯基特淋巴瘤中常>90%。）对预测是否存在MYC重排或分类无帮助。
[m]极少MCL可呈细胞周期蛋白D1−。

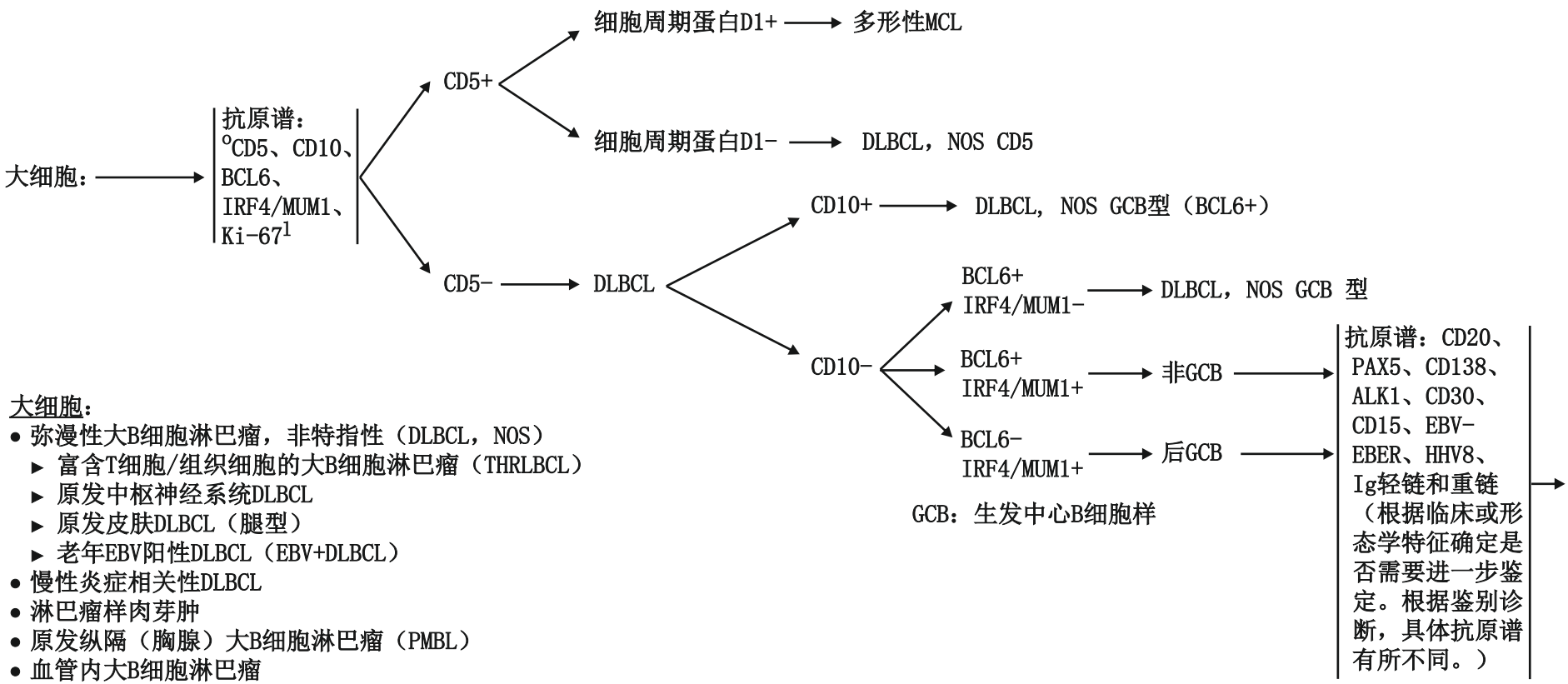
**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**



2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 免疫分型/基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用[a]
（使用时联合临床和形态学表现）

B细胞肿瘤




大细胞：
- 弥漫性大B细胞淋巴瘤，非特指性（DLBCL，NOS）
  - ▶ 富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤（THRLBCL）
  - ▶ 原发中枢神经系统DLBCL
  - ▶ 原发皮肤DLBCL（腿型）
  - ▶ 老年EBV阳性DLBCL（EBV+DLBCL）
- 慢性炎症相关性DLBCL
- 淋巴瘤样肉芽肿
- 原发纵隔（胸腺）大B细胞淋巴瘤（PMBL）
- 血管内大B细胞淋巴瘤
- ALK阳性大B细胞淋巴瘤
- 浆母细胞淋巴瘤
- 起源于HHV8相关多中心性卡斯尔曼病的大B细胞淋巴瘤（HHV8+ MCD LBCL）
- 原发渗出性淋巴瘤
- 介于DLBCL（U-DLBCL）和经典霍奇金淋巴瘤（CHL）之间的不能分类的B细胞淋巴瘤
- 套细胞淋巴瘤（MCL），多形性变异型

转下页

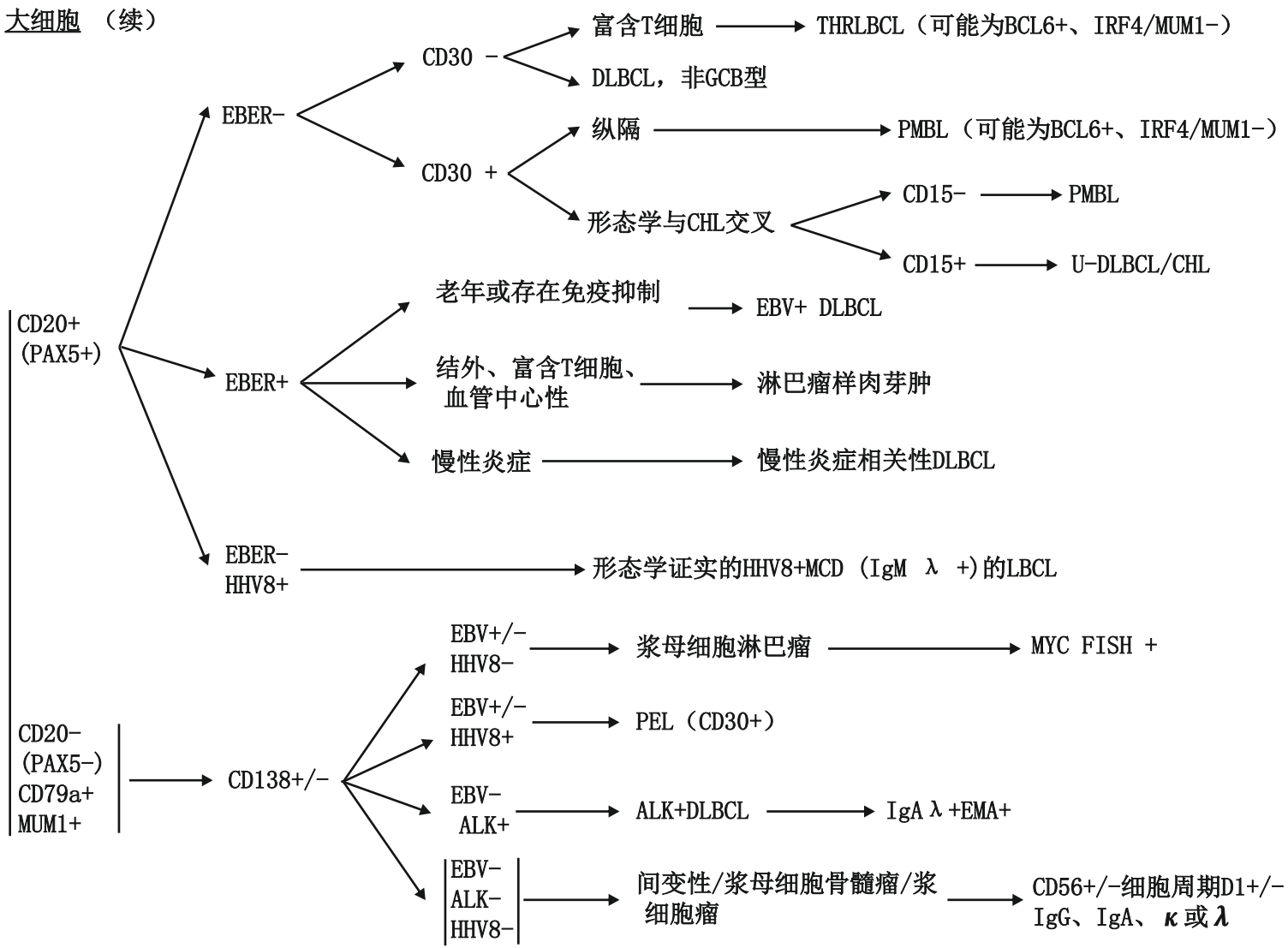
[a]这些是一般指导原则。结果判读应根据患者个人情况而定。并非每例患者均须完成所有检查。
[1]Ki-67是某些淋巴瘤的预后因素。（如套细胞，以及在伯基特淋巴瘤中常>90%。）对预测是否存在MYC重排或分类无帮助。
[o]纳入CD5是用以识别多形性MCL；若CD5呈阳性，行细胞周期蛋白D1染色以证实或排除MCL。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**



2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 免疫分型/基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用[a]
（使用时联合临床和形态学表现）



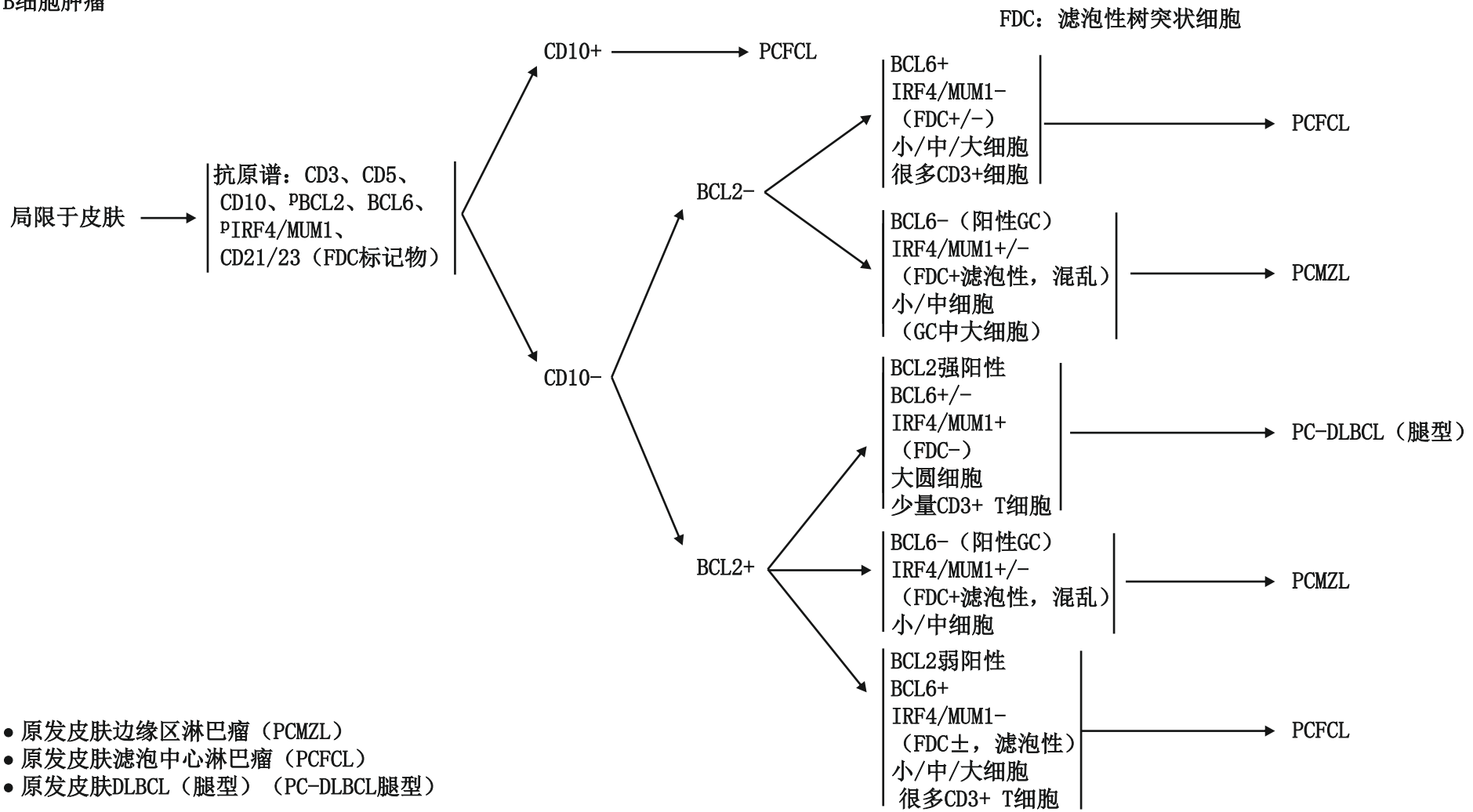

[a]这些是一般指导原则。结果判读应根据患者个人情况而定。并非每例患者均须完成所有检查。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 免疫分型/基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用[a]
（使用时联合临床和形态学表现）

B细胞肿瘤




- 原发皮肤边缘区淋巴瘤（PCMZL）
- 原发皮肤滤泡中心淋巴瘤（PCFCL）
- 原发皮肤DLBCL（腿型）（PC-DLBCL腿型）

[a]这些是一般指导原则。结果判读应根据患者个人情况而定。并非每例患者均须完成所有检查。
[p]在滤泡（若存在）和滤泡内/弥漫区域均进行这些评估。CD10+ BCL6+生发中心存在于PCMZL，而PCFCL中滤泡和滤泡内/弥漫区域（肿瘤细胞）均呈BCL6+/- CD10阳性。

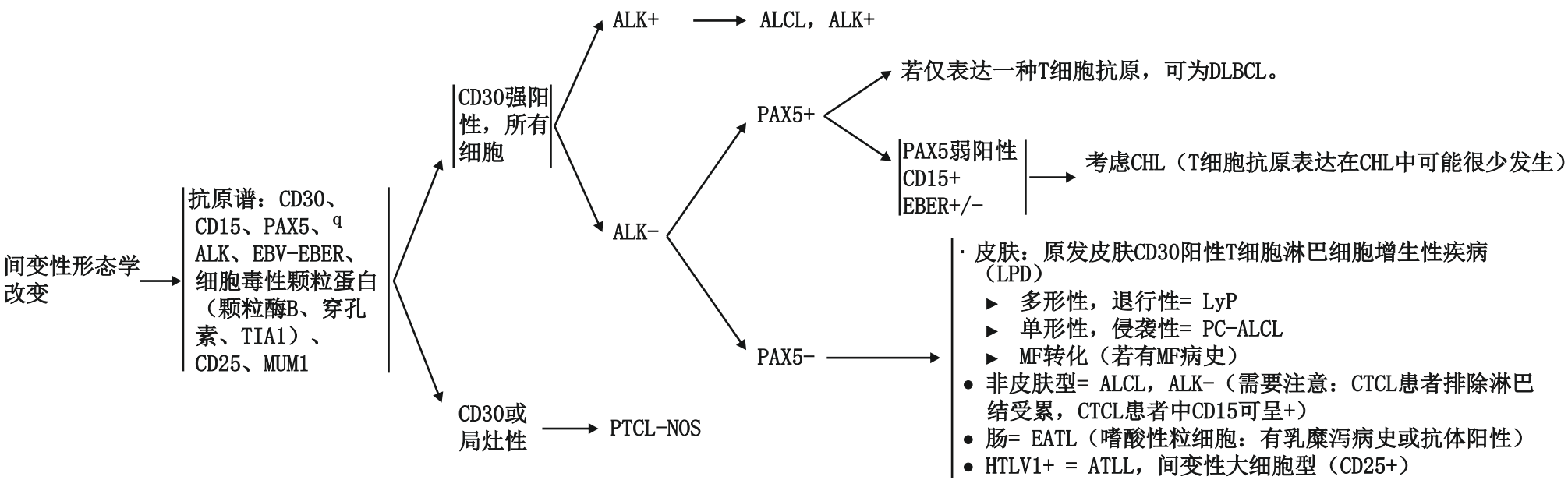
**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**



2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 免疫分型/基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用[a]
（使用时联合临床和形态学表现）

T细胞肿瘤




间变性形态学改变
- 间变性大细胞淋巴瘤（ALCL），ALK阳性
- 间变性大细胞淋巴瘤（ALCL），ALK阴性
- 成人T细胞白血病/淋巴瘤（ATLL），间变性大细胞型
- 肠病相关性T细胞淋巴瘤（EATL）
- 原发皮肤CD30阳性T细胞淋巴细胞增生性疾病
  - ▶ 淋巴瘤样丘疹病（LyP）
  - ▶ 原发皮肤间变性大细胞淋巴瘤（PC-ALCL）

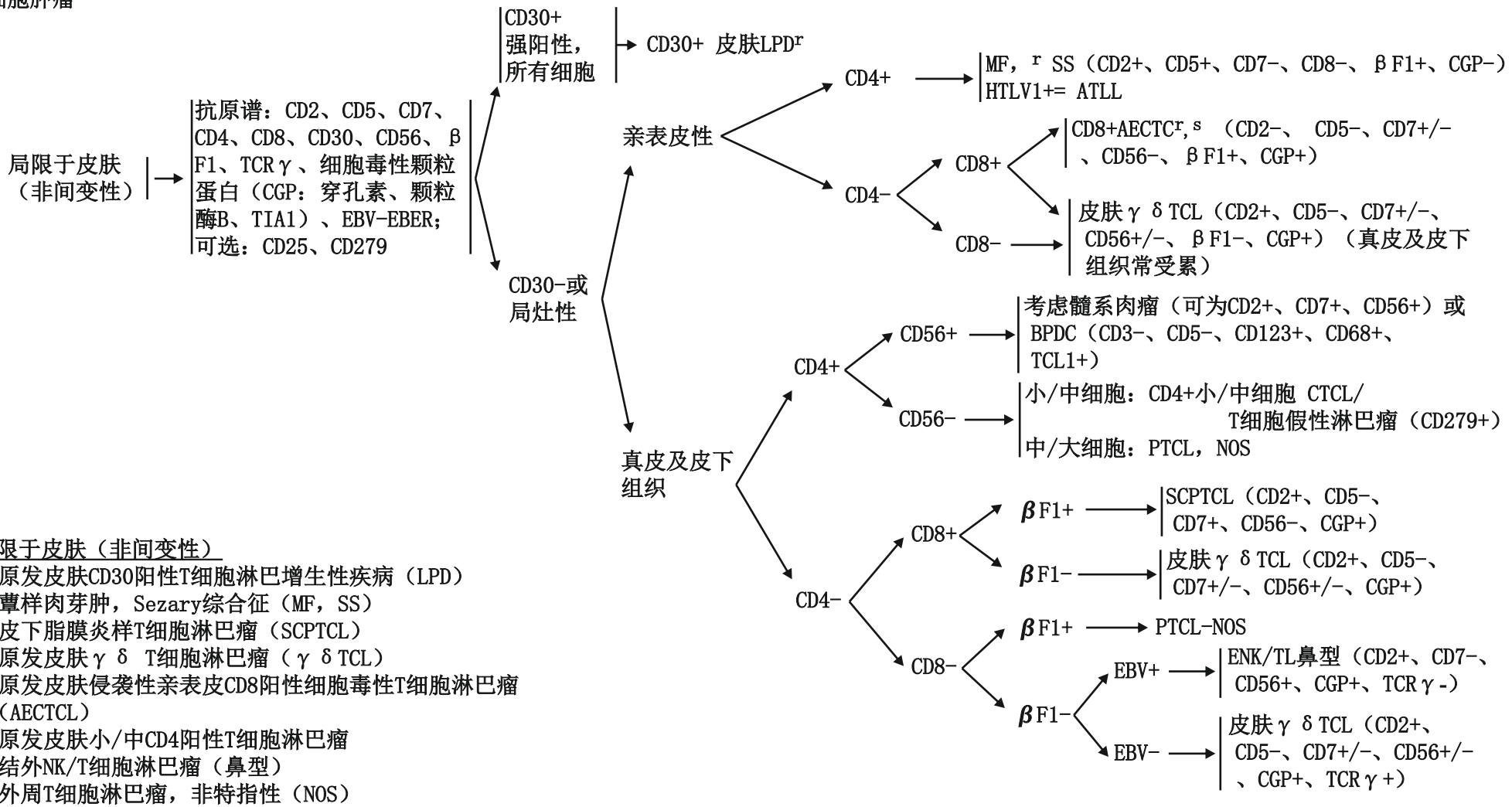
[a]这些是一般指导原则。结果判读应根据患者个人情况而定。并非每例患者均须完成所有检查。
[q]极少T细胞淋巴瘤表现为CD20+或PAX5+。对其他泛T和泛B细胞标记物的评估是非常重要的。1个谱系多种标记物的表达以及其他谱系中仅1种标记物表达，可支持谱系分配。这些病例中可能需要PCR分析以确定谱系。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 免疫分型/基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用[a]
（使用时联合临床和形态学表现）

T细胞肿瘤




局限于皮肤（非间变性）

- 原发皮肤CD30阳性T细胞淋巴增生性疾病（LPD）
- 蕈样肉芽肿，Sezary综合征（MF，SS）
- 皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤（SCPTCL）
- 原发皮肤γδ T细胞淋巴瘤（γδTCL）
- 原发皮肤侵袭性亲表皮CD8阳性细胞毒性T细胞淋巴瘤（AECTCL）
- 原发皮肤小/中CD4阳性T细胞淋巴瘤
- 结外NK/T细胞淋巴瘤（鼻型）
- 外周T细胞淋巴瘤，非特指性（NOS）
- 母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤（BPDC）

[a]这些是一般指导原则。结果判读应根据患者个人情况而定。并非每例患者均须完成所有检查。
[r]少数MF病例可为CD30+、CD4-及CD8+/-、TIA1+。ATLL也可呈CD30+。
[s]AECTCL有特殊的形态学特征及临床表现。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**



2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 免疫分型/基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用[a]
（使用时联合临床和形态学表现）

结外，无皮肤病变（非间变性）→ 抗原谱：CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD30、CD56、ALK1、βF1、TCRγ、MUM1、细胞毒性颗粒蛋白（CGP=穿孔素、颗粒酶B、TIA1）、EBV-EBER

- EBER+ → ENK/TCL（CD5-、CD4-、CD8-、CD30-、CD56+、CGP+、面中线、上呼吸道、睾丸、胃肠道）（可能有T细胞表型）
- EBER- → CD30+
  - ALK+ → ALCL，ALK+小细胞或富含组织细胞变异型
  - ALK- →
    - 肠道、其他腹部/内脏器官、乳糜泻或标记物阳性=EATL 1型（CD5-、CD7-、CD4-、CD8+/-、CD56+/-、TIA1+、GRB+、Perf+）
    - 其他部位、乳糜泻标志物阴性= PTCL，NOS（通常不是太强烈CD30+）
- EBER- → CD30- →
  - 肠、表皮病变= EATL 2型
  - 肝、脾、骨髓窦、免疫抑制：HSTCL（CD5-、CD7-、CD4-、CD8-、CD56+、TIA1+、GRB-、Perf-）
  - 其他部位：PTCL，NOS

**结外，无皮肤局限**
- 结外NK/T细胞淋巴瘤（鼻型）（ENKTCL）
- 肠病相关性T细胞淋巴瘤（EATL）
- 肝脾T细胞淋巴瘤（HSTCL）
- 外周T细胞淋巴瘤，非特指性（PTCL，NOS）
- ALCL，ALK+小细胞及富含组织细胞变异型

局限于淋巴结（非间变性）→ 抗原谱：CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD30、ALK1、CD10、BCL6、PD1/CD279、CXCL 13、CD21、CD23、EBV-EBER

- CD30+ ALK+ → ALCL，ALK+小细胞或富含组织细胞变异型
- CD30+/- ALK- → CD10+ BCL6+ PD1+ CD4+/- CXCL 13+ →
  - 血管增生，扩大CD21+、CD23+、FDC = AITL
- CD30+/- ALK- → CD10- BCL6- →
  - HTLV1+= ATLL（CD2+、CD5+、CD7-、CD25+、CD56-）
  - HTLV1- = PTCL，NOS

**局限于淋巴结**
- 成人T细胞白血病/淋巴瘤（ATLL）
- 血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤（AITL）
- 外周T细胞淋巴瘤，非特指性（PTCL，NOS）
- ALCL，ALK+小细胞及富含组织细胞变异型

[a]这些是一般指导原则。结果判读应根据患者个人情况而定。并非每例患者均须完成所有检查。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

NHL支持治疗

肿瘤溶解综合征（TLS）

- TLS的实验室特点：
  - 高钾
  - 高尿酸
  - 高磷
  - 低钙
- TLS的症状：
  - 恶心呕吐、呼吸短促、心律不齐、尿液混浊、嗜睡和/或关节不适。
- 高危特征
  - 组织学类型为伯基特淋巴瘤和淋巴母细胞淋巴瘤，偶尔出现于DLBCL和CLL患者
  - 自发性TLS
  - WBC升高
  - 骨髓受累
  - 已经存在尿酸升高
  - 别嘌呤醇无效
  - 肾脏疾病或肿瘤肾脏转移
- TLS的治疗：
  - 如果能在化疗前预期到TLS的可能并开始治疗，那么就能很好的防治TLS。
  - 关键治疗包括：
    - ◊ 严格输液
    - ◊ 处理高尿酸血症
    - ◊ 严密监测电解质，积极纠正电解质紊乱
  - 一线治疗及再治疗
    - ◊ 化疗开始前2-3天开始给予别嘌呤醇，持续10-14天
      或
      有以下任何一种风险因素的患者予以拉布立酶：
      -有任何高危特征存在
      -大肿块病人迫切需要开始治疗
      -充分输液可能很困难或不可能的情况下
      -急性肾衰竭
    - ◊ 一个剂量的拉布立酶通常就足够了。3-6mg剂量通常是有效的。再次给药要遵循个体化原则。
  - TLS如未得到治疗，可进一步发展成急性肾功能衰竭、心律失常、癫痫、肌肉失控以及死亡。

“NHL支持治疗”转下页

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

NHL支持治疗

如需了解其他免疫抑制情况，见《NCCN肿瘤相关感染的预防和治疗指南》。

单克隆抗体治疗和病毒再激活

*抗CD20抗体治疗*

乙型肝炎病毒（HBV）：

- 所有接受抗CD20抗体治疗的患者均应进行乙肝表面抗原（HBsAg）和核心抗体（HBcAb）检测。
  - ► 仅在有一项筛查试验阳性时，才用PCR和表面抗体定量检测乙肝病毒载量。
- 注：接受静脉注射免疫球蛋白（IVIG）的患者可能由于IVIG治疗而成为HBcAb阳性。
- 建议所有HBsAg阳性并且接受抗淋巴瘤治疗的患者采用恩替卡韦预防性抗病毒治疗。如果有活动性疾病（PCR阳性），则考虑治疗/处理而不是预防性治疗。如果HBcAb阳性，首选预防性抗病毒治疗；然而，若同时存在高水平乙肝表面抗体，可进行乙肝病毒载量连续监测。
  - ► 首选恩替卡韦是基于：Huang YH, et al.J Clin Oncol 2013;31:2765-2772; Huang H, et al.J Clin Oncol 2013;31:Abstract 8503
  - ► 避免使用拉米夫定，因为存在耐药风险。
  - ► 包括阿德福韦、替比夫定和替诺福韦在内的其他抗病毒药物已被证明是有效的治疗，可作为替代治疗。
  - ► 治疗期间应每月1次对乙肝病毒载量进行PCR检测，治疗结束后每3个月1次
    - ◊ 如病毒载量持续检测不出，可考虑改为预防性治疗
    - ◊ 如病毒载量未能下降或既往检测不出的PCR变为阳性，咨询肝病科医生并停止抗CD20抗体治疗
  - ► 抗肿瘤治疗结束后，乙肝预防性治疗应至少维持12个月
    - ◊ 乙肝病毒仍处于激活状态的患者，治疗的持续时间应咨询肝病科医生

丙型肝炎病毒（HCV）：

- 大型流行病学研究、分子生物学研究、以及临床观察资料的新证据，支持HCV与B细胞NHL有关。最近批准的针对基因1型丙型肝炎病毒慢性携带者的直接作用抗病毒药物（DAA）表现出很高的持续病毒应答率。
  - ► 低分级B细胞NHL
    - ◊ 美国肝病研究协会表示， 伴HCV基因1型无症状患者应考虑采用含DAA联合治疗，因为该治疗可引起淋巴瘤消退。
  - ► 侵袭性B细胞NHL
    - ◊ 根据NCCNNHL指南，患者应初始采用化学免疫治疗方案。
    - ◊ 在化学免疫治疗当中及之后应严密监测肝功能和血清HCV RNA水平，以检测肝毒性状况。
    - ◊ 淋巴瘤治疗结束后达完全缓解的患者，应考虑给予抗病毒治疗。

*抗CD20抗体治疗和Brentuximab Vedotin*

进行性多灶性脑白质病（PML）：

- 多瘤病毒（JC病毒）感染所致，常为致命性。
  - ► 诊断有赖于脑脊液（CSF）PCR检测，部分患者需要进行脑组织活检。
- 无已知的有效治疗手段。
- 临床指征可包括行为改变，如精神混乱、头晕或失去平衡感、言语或行走困难、视觉障碍。

“NHL支持治疗”转下页

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。
临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

NHL支持治疗

单克隆抗体治疗和病毒再激活（续）

*抗CD52抗体治疗：阿仑单抗*

巨细胞病毒（CMV）的再活化：

- 目前对何种治疗更合适有争议；一些NCCN成员机构在病毒血症存在时便预防性使用更昔洛韦（口服或静脉注射），而另一些机构仅在病毒载量增加时才这么做。
- CMV病毒血症应该使用定量PCR方法至少每2-3周检测一次。
- 必要时，请传染病专家协助诊治。见《NCCN肿瘤相关感染的预防和治疗指南》。

利妥昔单抗快速输注

- 如果以前采用利妥昔单抗疗程中未出现输注反应，可采用快速输注治疗（90分钟）。

甲氨蝶呤和谷卡匹酶

- 若出现明显肾功能不全以及甲氨蝶呤水平>10microM超过42-48小时，考虑采用谷卡匹酶。亚叶酸钙仍然是治疗甲氨蝶呤毒性的组成药物，应在给予谷卡匹酶后继续使用2天以上。然而，考虑到亚叶酸钙是谷卡匹酶的酶作用物，因此在采用谷卡匹酶前后2小时内不应给予亚叶酸钙。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 非霍奇金淋巴瘤的卢加诺缓解标准

**PET应配合诊断性增强CT完成，可以同时或在不同程序中进行。**

| 缓解 | 部位 | PET-CT（代谢缓解） | CT（影像学缓解）[d] |
|---|---|---|---|
| 完全缓解 | 淋巴结和淋巴结外部位 | 5分评分（5-PS）中为1、2或3分[a]，伴有或不伴残余肿块[b,c] | 以下所有：<br>靶淋巴结/淋巴结肿块必须恢复到病灶最长横径（LDi）<1.5cm，无淋巴结外病灶部位 |
| | 不可测病灶 | 不适用 | 不存在 |
| | 器官肿大 | 不适用 | 恢复到正常 |
| | 新发病灶 | 无 | 无 |
| | 骨髓 | 骨髓中无FDG亲和性病变证据 | 形态正常；如果不明确，流式细胞术IHC阴性 |
| 部分缓解 | 淋巴结和淋巴结外部位 | 评分4或5分，[b] 摄取与基线相比减少。没有新发或进展病灶。<br>中期的这些结果表明疾病缓解。<br>治疗结束时的这些结果可能表明残余病变。 | 以下所有：<br>最多6个可测量靶淋巴结和结外部位病灶SPD降低≥50%<br>若病灶过小，在CT上无法测量，则指定5mm x 5mm为默认值。<br>不再可见时为0x0mm<br>对于>5mm x 5mm但小于正常大小的结节，使用实际测量值进行计算 |
| | 不可测病灶 | 不适用 | 不存在/正常，恢复，但没有增加 |
| | 器官肿大 | 不适用 | 脾的超出正常的长度必须恢复＞50%以上 |
| | 新发病灶 | 无 | 无 |
| | 骨髓 | 残留摄取在正常骨髓较高，但与基线相比降低（允许与化疗产生的活性变化相适应的弥漫性摄取）。如果淋巴结缓解情况下在骨髓中存在持续性局灶改变，考虑通过活检进一步评估，或行期间扫描检查。 | 不适用 |

经许可转载。©美国临床肿瘤学会。保留所有权利。Cheson B, Fisher R, Barrington S, et al.Recommendations for Initial Evaluation, Staging and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma —the Lugano Classification.J Clin Oncol 2014;32:3059-3067.

脚注在NHODG-C 3/3
转下页

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 非霍奇金淋巴瘤的卢加诺缓解标准

**PET应配合诊断性增强CT完成，可以同时或在不同程序中进行。**

| 缓解 | 部位 | PET-CT（代谢缓解） | CT（影像学缓解）[d] |
|---|---|---|---|
| 无缓解或疾病稳定 | 靶淋巴结/淋巴结肿块，结外病灶 | 评分4或5分，[b]在中期或治疗结束时FDG摄取与基线相比无显著变化。没有新发或进展病灶 | 最多6个最大可测量淋巴结和结外部位SPD与基线相比降低<50%；不符合疾病进展的所有条件 |
| | 不可测病灶 | 不适用 | 没有与进展相符的增加 |
| | 器官肿大 | 不适用 | 没有与进展相符的增加 |
| | 新发病灶 | 无 | 无 |
| | 骨髓 | 与基线相比没有变化 | 不适用 |
| 疾病进展 | 单独的靶淋巴结/淋巴结肿块，结外病灶 | 评分4或5分，[b]与基线相比摄取强度增加，和/或与中期或治疗结束评估相一致的新发FDG亲和性局灶[e] | 需要以下至少一个PPD进展中：<br>单个淋巴结/病灶必须异常并具有以下特点：<br>LDi>1.5cm并且与PPD最低点相比增加≥50%，且对于≤2cm的病灶<br>LDi或SDi与最低点相比增加0.5cm，>2cm的病灶增加1.0cm<br>在脾大的情况下，脾的长度的增加必须大于之前较基线增加量的50%。<br>如果既往无脾大，必须有高于基线至少2cm的新发或复发脾大 |
| | 不可测病灶 | 无 | 新发或既有不可测量病灶的明确进展 |
| | 新发病灶 | 新FDG亲和性局灶，其与淋巴瘤而非其他病因（如感染、炎症）一致。<br>如果新发病灶的病因不确定，可考虑行活检或中期扫描检查[e] | 既往已解除病灶重新生长<br>任何径长>1.5cm的新发淋巴结节<br>任何径长>1.0cm的新发淋巴结外部位；如果任何径长<1.0cm，其必须明确存在并必须归因于淋巴瘤<br>任何大小的可评估病灶，其明确归因于淋巴瘤 |
| | 骨髓 | 新发或复发FDG亲性局灶 | 新病灶或者复发病灶 |

经许可转载。©美国临床肿瘤学会。保留所有权利。Cheson B, Fisher R, Barrington S, et al.Recommendations for Initial Evaluation, Staging and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma —the Lugano Classification.J Clin Oncol 2014;32:3059-3067.

脚注在NHODG-C 3/3
转下页

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**



2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 非霍奇金淋巴瘤的卢加诺缓解标准

脚注

[a]在很多患者中评分为3表明标准治疗的预后良好，在中期扫描时尤其如此。但是，在涉及PET的降阶梯研究试验中，最好考虑将3分考虑为未充分缓解（以避免治疗不足）。
[b]见PET五点量表（5-PS）。
[c]一般认为，在韦氏环或者高生理性摄取或脾/骨髓内激活（例如通过化疗或髓系集落刺激因子）的结外部位，摄取可能大于正常纵隔和/或肝。在这种情况下，如果初始累及部位的摄取不大于周围正常组织，即使组织具有较高生理摄取，也可作出完全分子生物学缓解（CMR）的推断。
[d]FDG-avid淋巴瘤的缓解应通过PET-CT评估。通常可单独通过CT随访的疾病包括CLL/SLL和边缘区淋巴瘤。
[e]可能观察到与感染性或炎症情况相关假阳性PET扫描结果。受影响部位的活检仍然是确认新发或持续性病变的黄金标准。

PET五点量表（5-PS）

| | |
|---|---|
| 1 | 背景以上无摄取 |
| 2 | 摄取≤纵隔 |
| 3 | 摄取>纵隔但≤肝 |
| 4 | 摄取适度>肝 |
| 5 | 摄取明显高于肝的区域和/或新病灶 |
| X | 不太可能与淋巴瘤相关的新摄取区域 |

SPD—多个病灶垂直径乘积的总和
LDi—病灶最长横径
SDI -垂直于LDi的最短轴
PPD —LDi和垂直径的交叉乘积

可测显著病灶—选出在两个直径上可清楚测出的最多6个最大的主要结节、结节包块和结外病灶。结节最好来自身体的不同区域，在可能时应包括纵隔和腹膜后的区域。非结节性病灶包括在实体器官（如肝、脾、肾、肺等）中的病灶、胃肠受累、触诊可发现的皮损。
不可测病灶—未被选出作为可测、显著病变但确实可评估的病变都应被视为不可测。这些部位包括未被选为显著、可测任何结节、结节包块和结外部位，或不满足可测要求但仍被视为异常的部位。还有所有很难通过测量定量随访但确实可评估的可疑病变部位，包括胸腔积液、腹水、骨病灶、软脑膜病变、腹部包块和其他不能确认并通过影像学随访的病变。

经许可转载。©美国临床肿瘤学会。保留所有权利。Cheson B, Fisher R, Barrington S, et al.Recommendations for Initial Evaluation, Staging and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma —the Lugano Classification.J Clin Oncol 2014;32:3059-3067.

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**



2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 放疗原则[a]

- 根据临床状况，采用光子、电子或质子治疗都可能是合适的。
- IMRT、屏气或呼吸门控、影像引导或质子治疗等先进放疗技术可在特定情况下提供显著并且临床相关的好处，使心、肺、肾、脊髓、食道、骨髓、乳房、胃、肌肉/软组织和唾液腺等重要器官免于承受风险，并降低远期正常组织损伤的风险，同时又能实现局部肿瘤控制的首要目标。对于以根治为目的进行治疗以及治疗后预期寿命较长的患者来说，实现高度适形的剂量分布尤为重要。
- 显著降低这些危及器官的剂量反映了最佳临床实践。
- 在纵隔淋巴瘤中，在进行治疗过程中利用4D-CT进行模拟、采取深吸气屏气技术等呼吸运动应对策略以及影像引导放疗同等重要。
- 因为这些技术的优点包括严格适形的剂量和正常组织旁的陡峭梯度，靶区确定和勾画以及定义和划分和治疗实施验证需要仔细监测，以避免错过肿瘤区域以及因此所造成肿瘤控制不足的风险。可能需要采用影像引导来提供这种保证。
- 检验这些概念的随机研究不大可能完成，因为这些技术的设计初衷是降低迟发反应，这需要10年以上才能看出来。有鉴于此，所以应考虑现有以临床可行的方式降低危及器官（OAR）的剂量、同时又不损失靶区覆盖的最佳方式和技术。

转下页

a见参考文献（NHODG-D 4/4）。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 放疗原则[a]

照射体积：

- 对淋巴结病变进行受累野放疗（ISRT）
  - 建议对NHL合适部位采取ISRT。计划行ISRT时需要现代CT模拟和规划。结合PET和MRI等其他现代影像检查常可帮助确定放射野。
  - ISRT的目标为原发受累淋巴结部位。放射野包括化疗或手术前原始可疑体积。然而，在化疗后淋巴结肿大消退时，它可以使附近未受累器官免受辐射（如肺、骨、肌肉或肾脏）。
  - 化疗前或活检前大体肿瘤体积（GTV）为确定临床靶体积（CTV）提供了基础。对可疑亚临床病变和在原始成像精度或局部定位方面的不确定性的担心，可造成CTV范围扩大，应根据临床状况个体化确定。
  - 对于惰性NHL，常常通过单纯放疗来治疗，应考虑更大的放射野。
  - 例如，单纯化疗治疗滤泡性淋巴瘤所确定的CTV将比联合疗法治疗类似病变分布的弥漫性大B细胞淋巴瘤要大。
  - 呼吸运动可能引起的目标范围移动（由4D-CT或透视确定）（内靶体积ITV）也可影响最终CTV。
  - 计划治疗体积（PTV）是对CTV的额外扩展，仅用于设置变动时（见ICRU定义）。
  - 应对危及器官（OAR）进行勾画，以优化治疗计划决策。
  - 质量计划的设计需使用传统3-D适形或调强放疗（IMRT）技术，使临床治疗计划既考虑照射范围还要减少危及器官所受剂量。

- 用于结外病变的ISRT
  - 治疗原则与淋巴结病变ISRT治疗原则相似（见上文）。
  - 对大多数器官，尤其对于惰性病变，整个器官组成了CTV（如胃、唾液腺、甲状腺）。对于其他器官，包括眼眶、乳腺、肺、骨、局部皮肤以及放疗作为化疗后巩固治疗时的一些情况，局部器官的放疗可能是适当的。
  - 对于大多数NHL亚型，不需对未受累淋巴结进行放射治疗。

转下页

a见参考文献（NHODG-D 4/4）。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 放疗原则[a]

常用剂量指南：

- 局灶性CLL/SLL：24-30Gy
- 滤泡性淋巴瘤：24-30Gy
- 边缘区淋巴瘤：
  - 胃：30Gy
  - 其他结外部位：24-30Gy
  - 淋巴结MZL：24-30Gy
- 早期套细胞淋巴瘤:30-36Gy
- SLL、FL、MZL、MCL姑息治疗/局部控制：2Gy x 2，可根据需要重复

- DLBCL或PTCL
  - 化疗CR后巩固治疗:30-36Gy
  - PR后补充：40-50Gy
  - 难治或不适合化疗患者以放疗作为主要治疗：40-55Gy
  - 联合干细胞移植：20-36Gy，取决于病变部位和既往放疗暴露
- NK-T细胞淋巴瘤
  - 放疗作为主要治疗：50-65Gy
  - 联合疗法中的放疗：45-60Gy
- 原发皮肤间变性大细胞淋巴瘤：30-36Gy
- 原发皮肤滤泡中心或边缘区淋巴瘤：24-30Gy

a见参考文献（NHODG-D 4/4）。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 放疗原则

## 参考文献

Charpentier AM, Conrad T, Sykes J, et al.Active breathing control for patients receiving mediastinal radiation therapy for lymphoma:Impact on normal tissue dose.Pract Radiat Oncol 2014;4:174-180.

Filippi AR, Ragona R, Fusella M, et al.Changes in breast cancer risk associated with different volumes, doses, and techniques in female Hodgkin lymphoma patients treated with supra-diaphragmatic radiation therapy.Pract Radiat Oncol 2013;3:216-222.

Girinsky T, Pichenot C, Beaudre A, et al.Is intensity-modulated radiotherapy better than conventional radiation treatment and three-dimensional conformal radiotherapy for mediastinal masses in patients with Hodgkin's disease, and is there a role for beam orientation optimization and dose constraints assigned to virtual volumes?Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:218-226.

Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, et al.Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy Cancer 2010;116:3815-3824.

Haas RL, Poortmans P, de Jong D, et al.High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas, J Clin Oncol 2003;21:2474-2480.

Held G et al., Role of RT to bulky disease in aggressive B-cell lymphoma.JCO 2014;32:1112-1118.

Held G et al., Impact of rituximab and RT on outcome of aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement.JCO 2013;31:4115-4122.

Hoppe RT.Treatment strategies in limited stage follicular lymphoma.Best Practice & Research Clinical Haematology 2011;24:179-186.

Hoppe BS, Flampouri S, Su Z, et al.Effective dose reduction to cardiac structures using protons compared with 3DCRT and IMRT in mediastinal Hodgkin lymphoma.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:449-455.

Horning SJ, Weller E, Kim K, et al.Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma:Eastern Cooperative Oncology Group study 1484.J Clin Oncol 2004;22:3032-3038.

Hoskin PJ, Dvez P, Williams M, et al.Recommendations for the use of radiotherapy in nodal lymphoma.Clin Oncol (R Coll Radiol) 2013;25:49-58.

Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B et al.4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial.Lancet Oncol 2014;15:457-463.

Illidge T, Specht L, Yahalom J, et al.Modern Radiation Therapy for Nodal Non-Hodgkin Lymphoma -Target Definition and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;89:49-58.

Jang JW, Brown JG, Mauch PM, Ng AK.Four-dimensional versus 3-dimensional computed tomographic planning for gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma.Pract Radiat Oncol 2013;3:124-129.

Li J, Dabaja B, Reed V, et al.Rationale for and preliminary results of proton beam therapy for mediastinal lymphoma.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81(1):167-174.

Li YX, Wang H, Jin J, et al.Radiotherapy alone with curative intent in patients with stage I extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:1809-1815.

Lowry L, Smith P, Qian W, et al.Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial.Radiother Oncol 2011;100:86-92

Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al.Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma.N Engl J Med 1998;339:21-26.

Nieder C, Schill S, Kneschaurek P, Molls M. Inflence of different treatment techniques on radiation dose to the LAD coronary artery.Radiat Oncol 2007;2:20.

Petersen P, Gospodarowicz M, Tsang R, et al.Long-term outcome in stage I and II follicular lymphoma following treatment with involved field radiation therapy alone.J Clin Oncol 2004;22:Abtract 6521.

Xu LM, Li YX, Fang H, et al.Dosimetric evaluation and treatment outcome of intensity modulated radiation therapy after doxorubicin-based chemotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85:1289-1295.

Wirth A, Gospodarowicz M, Aleman BM, et al.Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: a retrospective, multi-centre, International Extranodal Lymphoma Study Group study.Ann Oncol 2013;24:1344-1351.

Wang H, Li YX, Wang WH, et al.Mild toxicity and favorable prognosis of high-dose and extended involved-field intensity-modulated radiotherapy for patients with early-stage nasal NK/T-cell lymphoma.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:1115-1121.

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

## 使用B细胞受体抑制剂（依鲁替尼和Idelalisib）的特别注意事项[1,2,3]

### 依鲁替尼

- 剂量
  - CLL：依鲁替尼的推荐剂量为每日420mg口服，连续服用
  - MCL：依鲁替尼的推荐剂量为每日560mg口服，连续服用
- 淋巴细胞增多
  - CLL：开始依鲁替尼用药后，预计在大多数患者中会有绝对淋巴细胞计数短暂升高，这并不意味疾病进展。孤立淋巴细胞增多开始发生在依鲁替尼治疗的最初几周，治疗时可能持续数周时间。
  - MCL：开始依鲁替尼用药后，33%的患者中有绝对淋巴细胞计数短暂升高。孤立淋巴细胞增多开始发生在依鲁替尼治疗的最初几周，中位8周时解除。
- 在6%使用依鲁替尼患者中观察到>2级出血事件，其机制尚不清楚。对需要抗血小板或抗凝治疗的患者中，要考虑依鲁替尼在的效益和风险。临床试验排除同步使用华法林的患者。
- 新发房颤的报告见于<5%的患者，与依鲁替尼用药相关。[2]

### IDELALISIB

- 按建议的处方量，Idelalisib的推荐剂量为150mg口服、一日两次。
- 使用Idelalisib治疗的患者中已观察到致命和/或严重肝毒性、严重腹泻或肠炎、肺炎和肠穿孔。
  - 肝毒性：监测治疗之前和治疗期间的肝功能。暂停（如果ALT/AST>5×ULN［正常上限］），缓解后可重新减量服用（100mg口服，一日两次）。
  - 腹泻或结肠炎：监测是否出现重度腹泻或结肠炎。暂停，直至缓解，然后减量使用或停用Idelalisib。重度腹泻和肠炎可用全身或非吸收性类固醇治疗。
  - 肺炎：监测肺部症状和双侧间质性浸润。停止Idelalisib。
  - 肠穿孔：如果怀疑肠穿孔，停止Idelalisib。
- 淋巴细胞增多
  - CLL：开始Idelalisib用药后，预计在大多数患者中会有绝对淋巴细胞计数短暂升高，这并不意味疾病进展。孤立淋巴细胞增多开始发生在Idelalisib治疗的最初几周，治疗时可能持续数周时间。

### 与CYP3A抑制剂和诱导剂联合用药[2,3]

- 避免依鲁替尼/idelalisib与强或中度CYP3A抑制剂同时用药。
  - 对于短期使用的强CYP3A抑制剂（例如用药不超过7天的抗真菌剂和抗生素；如酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、克拉霉素、泰利霉素），考虑在使用抑制剂期间中断依鲁替尼/idelalisib治疗。避免需要长期使用的强CYP3A抑制剂。
  - 如果必须使用中度CYP3A抑制剂，则降低依鲁替尼/Idelalisib剂量。伴随服用强或中度CYP3A4抑制剂的患者，应更严密监测依鲁替尼/Idelalisib毒性症状。
- 避免同时使用强CYP3A诱导剂（如卡马西平、利福平、苯妥英钠、圣约翰草）。考虑CYP3A诱导作用更低的替代药物。

1. 完整处方信息和不良反应监测请参考包装说明书，其可在www.fda.gov找到。
2. 依鲁替尼包装说明书。链接：http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205552s001lbl.pdf。
3. Idelalisib包装说明书。链接：http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205858lbl.pdf。

**注：除非另有说明，所有建议均为2A类。**
**临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励参加临床试验。**



2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

# 分类

*表1*

**成熟B细胞、T细胞、NK细胞肿瘤WHO分类（2008）**

成熟B细胞肿瘤
- 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤
- B细胞幼淋巴细胞白血病
- 脾边缘区淋巴瘤
- 毛细胞白血病
- *脾淋巴瘤/白血病，不能分类**
  - *脾脏弥漫性红髓小B细胞淋巴瘤**
  - *毛细胞白血病变异型**
- 淋巴浆细胞淋巴瘤
  - 华氏巨球蛋白血症
- 重链病
  - α重链病
  - γ重链病
  - μ重链病
- 浆细胞骨髓瘤
- 孤立性骨浆细胞瘤
- 骨外浆细胞瘤
- 粘膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤（MALT型）
- 结内边缘区淋巴瘤
  - *儿童结内边缘区淋巴瘤**
- 滤泡性淋巴瘤
  - *儿童滤泡性淋巴瘤**
- 原发皮肤滤泡中心淋巴瘤
- 套细胞淋巴瘤

弥漫性大B细胞淋巴瘤，非特指性（DLBCL，NOS）
- 富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤
- 原发中枢神经系统DLBCL
- 原发皮肤DLBCL（腿型）
- *老年EBV阳性DLBCL**

- 慢性炎症相关性DLBCL
- 淋巴瘤样肉芽肿
- 原发纵隔（胸腺）大B细胞淋巴瘤
- 血管内大B细胞淋巴瘤
- ALK阳性大B细胞淋巴瘤
- 浆母细胞淋巴瘤
- 起源于HHV8相关多中心性卡斯尔曼病的大B细胞淋巴瘤
- 原发渗出性淋巴瘤
- 伯基特淋巴瘤
- 特征介于弥散性大B细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤之间的不能分类的B细胞淋巴瘤
- 特征介于弥散性大B细胞淋巴瘤和经典霍奇金淋巴瘤之间的不能分类的B细胞淋巴瘤

转下页

*斜体组织学类型表示分类为暂定分类，目前WHO工作组尚未有充分依据认定该类型为一独立疾病。

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

# 分类

*表1（续）*

成熟T/NK细胞淋巴瘤

- T细胞幼淋巴细胞白血病
- T细胞大颗粒淋巴细胞白血病
  - ▶ *慢性NK细胞淋巴增殖性疾病*[*]
- 侵袭性NK细胞白血病
- 儿童系统性EBV阳性T细胞淋巴细胞增生性疾病
- 水疱痘疮样淋巴瘤
- 成人T细胞白血病/淋巴瘤
- 结外NK/T细胞淋巴瘤（鼻型）
- 肠病相关性T细胞淋巴瘤
- 肝脾T细胞淋巴瘤
- 皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤
- 蕈样肉芽肿
- Sιzary综合征
- 原发皮肤CD30阳性T细胞淋巴细胞增生性疾病
  - ▶ 淋巴瘤样丘疹病
  - ▶ 原发皮肤间变性大细胞淋巴瘤
- 原发皮肤γδT细胞淋巴瘤
- *原发皮肤侵袭性亲表皮CD8阳性细胞毒性T细胞淋巴瘤*[*]
- *原发皮肤CD4阳性小/中T细胞淋巴瘤*[*]
- 外周T细胞淋巴瘤，非特指性（NOS）
- 血管免疫母细胞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*

霍奇金淋巴瘤

- 结节型淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤
- 经典霍奇金淋巴瘤
  - ▶ 结节硬化型经典霍奇金淋巴瘤
  - ▶ 富含淋巴细胞的经典霍奇金淋巴瘤
  - ▶ 混合细胞型经典霍奇金淋巴瘤
  - ▶ 淋巴细胞消减型经典霍奇金淋巴瘤

移植后淋巴细胞增生性疾病（PTLD）

- 早期病变
  - ▶ 浆细胞过度增生
  - ▶ 传染性单核细胞增多症样PTLD
- 多形性PTLD
- 单形性PTLD（B细胞及T/NK细胞型）[#]
- 经典霍奇金淋巴瘤型PTLD[#]

摘自Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (Eds):World Health Organization Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues.IARC Press:Lyon 2008.

[*]斜体组织学类型表示分类为暂定分类，目前WHO工作组尚未有充分依据认定该类型为一独立疾病。
[#]根据各自对应的白血病或淋巴瘤分类。

2015年第2版，2015年3月3日。©美国国家综合癌症网络公司，2015年，保留所有权利。未得到NCCN® 明确书面许可，不得以任何形式对本《NCCN指南®》及插图进行复制。

# 分期

安阿伯分期系统的卢加诺修订版*
（针对原发结内淋巴瘤）

| 分期 | 受累 | 结外（E）状态 |
|---|---|---|
| 局限性 | | |
| I期 | 累及一个或一组相邻淋巴结 | 单一结外病变，无淋巴结受累 |
| II期 | 累及横隔同侧的两组或多组淋巴结 | I或II期结节范围，局限性连续结外受累 |
| II期巨块型** | 同上的II期，但有“巨块型”病变 | 不适用 |
| 晚期 | | |
| III期 | 淋巴结在横隔两侧 | 不适用 |
| | 淋巴节在横隔上方，伴脾受累 | |
| IV期 | 附加非连续性淋巴外受累 | 不适用 |

*亲和淋巴瘤的疾病程度由PET-CT确定，非亲和淋巴瘤的疾病程度由CT确定
注：扁桃体、韦氏环、脾被视为淋巴结组织
**Ii期巨块型按局限性还是进展疾病治疗可由组织学和多种预后因素来确定。

A类与B类对比已从安阿伯分期的卢加诺修订中删除。

经许可转载。©美国临床肿瘤学会。保留所有权利。Cheson B, Fisher R, Barrington S, et al.Recommendations for Initial Evaluation, Staging and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma —the Lugano Classification.J Clin Oncol 2014;32:3059-3067.

# 讨论

**NCCN 对证据和共识的分类**

**1 类：**基于高水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。

**2A 类：**基于低水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。

**2B 类：**基于低水平证据，NCCN 基本认为此项治疗合理。

**3 类：**基于任何水平证据，NCCN 对此项治疗是否合理存在重大分歧。

**所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。**

## 目录

目录 ..... MS-1
概述 ..... MS-2
慢性淋巴细胞白血病（CLL）/小淋巴细胞淋巴瘤（SLL） ..... MS-4
文献检索标准和指南更新方法 ..... MS-4
分类 ..... MS-42
缓解标准 ..... MS-45
诊断 ..... MS-46
检查 ..... MS-46
支持治疗 ..... MS-47
参考文献 ..... MS-53
滤泡性淋巴瘤 ..... MS-65
参考文献 ..... MS-78
边缘区淋巴瘤 ..... MS-88
参考文献 ..... MS-99
套细胞淋巴瘤 ..... MS-105
参考文献 ..... MS-116
弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 ..... MS-123
伯基特淋巴瘤 ..... MS-146
与艾滋病相关的 B 细胞淋巴瘤 ..... MS-154
皮肤 B 细胞淋巴瘤 ..... MS-161
毛细胞白血病 ..... MS-168
外周 T 细胞淋巴瘤 ..... MS-176
蕈样肉芽肿和 Sezary 综合征 ..... MS-191
成人 T 细胞白血病/淋巴瘤 ..... MS-212
结外 NK/T 细胞淋巴瘤（鼻型） ..... MS-221
T 细胞幼淋巴细胞白血病 ..... MS-230
移植后淋巴细胞增生性疾病 ..... MS-236

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

## 概述

非霍奇金淋巴瘤（NHL）是一组多样化的淋巴增殖性疾病，起源于 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞或自然杀伤（NK）细胞。在美国，80%85%的 NHL 患者被诊断为 B 细胞淋巴瘤，而 T 细胞淋巴瘤为 15%20%。NK 细胞淋巴瘤非常罕见。在 2015 年，估计有 71850 人将会被诊断出患上 NHL，大约 19790 人将死于这种疾病。[1]慢性淋巴细胞白血病（CLL）的病例被分开估算。NHL 居男性和女性新发癌症病例的第七位，占新发肿瘤病例的 4%和肿瘤相关死亡的 3%。

1970 年至 1995 年期间，NHL 发病率急剧上升，至 90 年代中期上升速度有所减慢。NHL 发病率增高可部分归咎于人类免疫缺陷病毒（HIV）流行及获得性免疫缺陷综合征（AIDS）相关淋巴瘤的增多。然而观察发现，发病率增高多见于 60-70 岁患者；很大一部分发病率增高与其他原因导致的死亡率下降相平行。过去 20 年中，NHL 患者的中位年龄有所升高。[2]因此，NHL 患者可能患有严重的合并症，使治疗的选择更加复杂。

《美国国家综合癌症网络（NCCN）指南》（NCCN 指南®）中的 NHL 部分，由多学科 NHL 专家组通过会议讨论进行制定，旨在基于现有证据下提供 NHL 的标准诊断和治疗方法。针对《NCCN 指南》中涉及的最常见淋巴瘤亚型，在《NCCN 指南》和后述讨论中对其诊断性检查、治疗及监测措施的建议进行了重点描述，也对 NHL 所用的分期系统及 NHL 患者的支持治疗进行了综合性讨论。

以前版本的《NCCN 非霍奇金淋巴瘤指南》中含有淋巴母细胞淋巴瘤患者治疗建议的相关章节。现在淋巴母细胞淋巴瘤病例应查看《NCCN 急性淋巴细胞白血病（ALL）指南》。

本《NCCN 指南》包括下列最常见的 NHL 亚型：

### 成熟 B 细胞淋巴瘤

- 慢性淋巴细胞白血病（CLL）/小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）
- 滤泡性淋巴瘤（FL）
- 边缘区淋巴瘤（MZL）
  - 粘膜相关淋巴组织结外 MZL（MALT 淋巴瘤）
    - 胃 MALT 淋巴瘤
    - 非胃 MALT 淋巴瘤
  - 淋巴结 MZL
  - 脾边缘区淋巴瘤
- 套细胞淋巴瘤（MCL）
- 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）
- 伯基特淋巴瘤（BL）
- AIDS 相关 B 细胞淋巴瘤
- 毛细胞白血病（HCL）
- 原发性皮肤 B 细胞淋巴瘤

### 成熟 T 细胞和 NK 细胞淋巴瘤

- 外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

- 蕈样肉芽肿（MF）和 Sezary 综合征（SS）
- 原发皮肤 CD30 阳性 T 细胞淋巴细胞增生性疾病
- 成人 T 细胞白血病/淋巴瘤（ATLL）
- T 细胞幼淋巴细胞白血病（T-PLL）
- T 细胞大颗粒淋巴细胞白血病
- 结外 NK/T 细胞淋巴瘤（鼻型）（ENKTCL）

**移植后淋巴增殖性疾病（PTLD）**

**Castleman 病**

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

## 慢性淋巴细胞白血病（CLL）/小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）

CLL仍然是西方国家最流行的成年白血病，但在东亚地区则被认为是罕见的。CLL/SLL约占新诊断NHL病例的7%。[3]2015年，估计美国有14620人将被诊断患上CLL，死于该病的人数估计将会有4650人。[1] 在形态学上，白血病细胞外观似小型、成熟淋巴细胞，有时可与较大或非典型细胞或者幼淋巴细胞混合。[4] 慢性淋巴细胞白血病和小淋巴细胞淋巴瘤是同一种疾病的不同表现，治疗在很大程度上也相同。[5] CLL/SLL的特征为这些白血病细胞在外周血、骨髓及淋巴组织中逐步累积。主要区别在于，如果临床表现以淋巴结病变为主，一般诊断为SLL；如果骨髓和血液也发现大量异常淋巴细胞时，则诊断为CLL。

## 文献检索标准和指南更新方法

在更新此版本的《NCCN 非霍奇金淋巴瘤指南》之前，对 PubMed 数据库进行了电子检索，以获取 2013 年 10 月至 2014 年 12 月之间在“慢性淋巴细胞白血病”方面发表的关键文献，搜索使用下面的术语：hronic lymphocytic leukemia、Richter syndrome 和 histologic transformation。选择 PubMed 数据库，是因为它一直是最广泛使用的医学文献资源，而且仅索引同行评审的生物医学文献。[6]

通过选择以英文发表的人体研究收窄检索结果。结果被限制为以下文章类型：II 期临床试验；III 期临床试验；IV 期临床试验；指南；随机对照试验；荟萃分析；系统评价；验证研究。

PubMed 搜索获得 67 条引用，对其潜在的相关性进行了检查。关键 PubMed 文章，以及被视为与本指南相关的其他来源的文章，其数据均被纳入本版本的“讨论”章节中。对于缺乏高水平证据的内容，相关建议基于专家组对低水平证据和专家意见的评价。

《NCCN 指南》制定和更新的全部详情请参阅 NCCN 网页。

## 诊断

诊断 CLL 要求每微升外周血中至少含 5000 个克隆性 B 淋巴细胞（5 x $10^9$/L），其通过流式细胞术定量检测来确定。[4]如果 B 细胞较少，并且无明显淋巴结病变或淋巴增殖性疾病的其他临床特征，则诊断为单克隆性 B 淋巴细胞增多症（MBL）。MBL 是一种相对较新的诊断类别，患者有 CLL 免疫表型的异常 B 细胞群，但是不符合 CLL 的诊断标准。[7]患有 MBL 的个体中常见“有利的”分子损伤、突变免疫球蛋白重链可变重链区基因（IGHV）和染色体异常 del(13q)或正常细胞遗传。[8] 估计每年有 1.1% 的 MBL 患者进展到 CLL。

目前 CLL/SLL 指南包括 CLL/SLL 和 MBL（绝对 B 淋巴细胞计数小于 5000/$mm^3$，淋巴结小于 1.5cm，无贫血或血小板减少）之间的初步分类。建议对所有患有 MBL 的个体进行观察。诊断 CLL 要求每微升外周血中至少含 5000 个单克隆 B 淋巴细胞（5×$10^9$/ L），B 细胞的克隆性应通过流式细胞术确认。SLL 的诊断要求存在淋巴结病变和/或脾肿大和/或外周血中不到每微升 5000 个 B 淋巴细胞/ MCL（5×$10^9$/ L）。[4] 反应性淋巴结患者的样本中可能见到相同表型的细胞；但是，只有在活检样本中见到淋巴结结构消失时才能做出 SLL 的诊断。

确诊 CLL/SLL 必须依赖于充分的免疫分型。外周血细胞流式细胞术足以确诊 CLL，一般不需要骨髓活检。理想情况下，SLL 的确诊应使用淋巴结活检的检查确认。流式细胞术检查所做的细胞表面标志物应包括 κ / λ、CD19、CD20、CD5、CD23 和 CD10。如果流式细胞术被用来确定诊断，t(11;14)的流式检查细胞周期蛋白 D1 或荧光原位杂交（FISH）分析也应包括在内，以排除套细胞淋巴瘤（MCL）。如果依靠流式细胞术无法确诊，可行切除或切开淋巴结活检材料的石蜡切片免疫组织化学抗体谱（IHC）。推荐的 IHC 抗原谱包括 CD3、CD5、CD10、CD20、CD23 和细胞

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

周期蛋白 D1。这些方法可能很有用，对于诊断没有循环白血病细胞的 CLL/SLL 尤其是这样。

CLL/SLL 的典型免疫表型是 CD5+、CD10−、CD19+、CD20 弱阳性表达、表面免疫球蛋白弱阳性表达、CD23+、CD43+/−以及细胞周期蛋白 D1−。需要对 CLL/SLL 和 MCL 进行区分，因为它们均为 CD5+ B 细胞肿瘤。虽然 CD23 在区分肿瘤类型中通常有帮助，但至关重要的是细胞周期蛋白 D1 表达缺少与否。对 t(11;14)进行受激细胞遗传学检测和荧光原位杂交（FISH）检测，可以帮助区分 MCL 和 CLL，单独使用流式细胞术来检查免疫表型时也应采用。对 del(11q)、del(13q)、12 号染色体三体和 del(17p)进行 FISH 检测，受激中期核型和分子遗传学分析（通过 PCR 或测序）来检测 IGHV 突变状态以及 TP53 突变，能够提供有用的预后信息，并指导对治疗的选择。

最近的报道表明，复杂核型（在受激 CLL 细胞常规核型分析上一个以上细胞中≥3 个无关染色体异常）与预后不良相关联。[9-11] 在一篇报告中，复杂核型与未突变 *IGHV* 和染色体 17P 畸变显著相关，其同样被确定为至首次治疗时间更短的一个独立预测因素。[9] 在使用含依鲁替尼方案治疗的复发性或难治性 CLL 患者中，复杂核型与疾病进展以及较差的 EFS 和 OS 相关。[10,11] 随着时间的推移，细胞遗传学异常可能会发展变化，因此如果患者出现治疗指征，则需再次进行 FISH 和核型检测，以指导进行相应治疗。

由于白血病细胞在体外的增殖活性很低，传统中期细胞遗传学诊断CLL比较困难。因此，用FISH进行间期细胞遗传学分析是检测具有重要预后意义的染色体异常的标准方法。但是，FISH仅能检测对所用探针有特异性的异常。细胞因子或CpG寡核苷酸刺激已被用于促进高效率的中期分析。[12] 最近研究表明，对于CLL染色体异常的检测，CpG寡核苷酸和白介素-2的刺激作用比12-氧-十四烷酰-佛波醇-13-乙酸酯（TPA）更为有效。[13,14]CLL研究协会进行的一项前瞻性研究证实，CpG寡核苷酸刺激与传统B细胞丝裂原刺激相比，更能检测到CLL的异常克隆。而且，用CpG寡核苷酸刺激中期细胞遗传学分析，所显示的克隆异常与间期FISH检测的结果一致，并且在不同细胞遗传学实验室间具有可重复性。[15]但是，用CpG刺激进行CLL细胞遗传学分析尚未普及。

**预后影响因素**

过去十年间，在 CLL 患者中，大量因素已被确定和评估，这些因素除了用于临床分期外，还可以提供有用的预后信息（详见后文讨论部分的“分期”）。这些因素包括血清标记物如胸苷激酶和 β-2 微球蛋白，基因标记物，包括 *IGHV* 突变和 FISH 检测的细胞遗传学异常（如 del(13q)、del(11q)、del(17p)、CD38 表达、CD49d 和 ZAP-70 表达/甲基化）。[16-28]

IGHV 突变状态是 CLL 生存结局的重要预测因素。与突变 IGHV 相比，在疾病的各个阶段中，非突变 IGHV(与生殖细胞基因序列的同源性≥98%)均显示预后不良和生存期显著减低[17,22]。此外，涉及 *VH3-21* 基因取用，无论是否突变（通过与生殖细胞基因序列同源性的百分比进行确定），预后均不佳。[29] 未突变 *IGHV* 或者利用 *VH3-21* 被证明是更短的无治疗间隔和/或生存结果的独立预测因子，即使在高风险的基因组异常（见下文的讨论由 FISH 检测细胞遗传学异常），被列入多变量回归模型。[30-33]

表达 CD38（≥7%B 淋巴细胞）和/或 ZAP-70（≥20%B 淋巴细胞）也与较短的无进展生存率（PFS）和总生存率（OS）结局相关。[17,18,24,31,32,34_16,25-27,35] 在基于流式细胞术的预后检测（CD38、ZAP-70 和 CD49d）中，CD49d 似乎是最有力的预后参数，只有它独立于 FISH 和 IGHV。[28]CD38 和 ZAP-70 阳性均与非突变 IGHV 相关，并已经被建议作为 IGHV 突变状态的潜在替代标记物。[16,17,27]但是在一项研究中，多达 28%的患者出现 CD38 阳性结果和 *IGHV* 突变状态不一致的情况；而且，在疾病的发病过程中，CD38 的表

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

达水平也不尽相同。[23] 同样的，ZAP-70 阳性和 *IGHV* 突变状态也在 20-25%的病例中出现不一致。[26,32] 此外，与 IGHV 突变状态和 CD38 表达水平相比，ZAP-70 阳性被认为可能是疾病结局（例如至首次治疗时间）的更强预测因素。[26,35,36]ZAP-70 甲基化分析（ZAP-70 表达和 IGHV 突变状态密切相关）也被报道是 CLL 患者的有用预后检测。[37-39] 可以用免疫组化、流式细胞术或甲基化测定 CD38 和/或 zeta 相关蛋白 70（ZAP-70）的表达。但是，在实验室间对 ZAP-70 表达进行标准化和提高可重复性仍然是一个难题。除临床试验外，不建议使用对 ZAP-70 蛋白的表达进行检测。因此，在临床实践中，因为可重复性以及可随时获得的原因，推荐使用 *IGHV* 突变检测。

血清 β-2 微球蛋白水平升高已被证实是无治疗间隔、治疗反应和总体生存率的强独立预后预测指标，其中包括在一线化学免疫治疗的患者中。[40-42] β 2M 的一个优点是仅需通过血液样本的标准实验室检测方法，就能够很快地进行检测。然而，它以一种与 CLL 疾病无关的方式受肾功能不全的影响。Wierda 等人根据在常规临床实践过程中可获得的临床和实验室参数（年龄、β 2 微球蛋白、绝对淋巴细胞计数、性别、Rai 分期、受累淋巴结数目）制定了一个预后列线图，用于估计中位生存时间，以及 5 年和 10 年生存率。此外，根据列线图中六个参数之和，制定出了更为简化的预后指数，以便将初治 CLL 患者分为 3 个不同的危险组（低，中和高）。[43] 低危组无法获得预计中位生存率。中危组和高危组的中位生存期分别为 10 年和 5 年。低危组 5 年生存率为 97%，中危组为 80%，高危组为 55%；10 年生存率分别为 80%、52%和 26%。[43]应当指出的是，尚缺乏足够的资料将最近确定的预后因素（如 IGHV 突变状态、ZAP-70、FISH 检测的细胞遗传学异常）纳入该预后模型中（见最新预后列线图讨论章节，它包括除临床和实验室参数之外较新的生物因素，用来评估至首次治疗时间）。不过，一些研究已经独立地证实该项预后指数能够很好估计 CLL 初治患者，包括疾病早期（Rai0 期）患者，的生存概率和距首次治疗的生存期 [44,45]。

FISH 检测发现 80%的 CLL 初治患者有细胞遗传学异常。FISH 按照层次分类的方法根据所存在最高危险的异常来分类。最为常见的异常为单独发现的 del(13q)（55%），其次是 del(11q) （18%），12 号染色体三体（16%），del(17p)（7%）和 del(6q)（7%）。[19] Del(13q)作为单独的异常预后较好，并且中位生存期最长（133 个月）。11q 缺失经常与广泛的淋巴结病变、疾病进展和中位生存期较短（79 个月）相关 [19,46]。在 11q 缺失的患者中，ATM 功能完全丧失的患者可能对辐射或细胞毒药物的反应降低，导致临床结局较差。[47] 近期研究表明伴 del(11q)初治患者对氟达拉滨和环磷酰胺联合治疗（FC）反应良好，提示氟达拉滨加用烷化剂可助于克服 CLL 患者 del(11q)的不利预后意义 [32,48]。Del(17p)反映了 TP53 基因缺失，通常与剩余 *TP53* 等位基因中的异常有关，常预后很差，伴短无治疗间隔，短中位生存期（32 个月）及对化疗反应差。[19]德国 CLL 研究组的一项 III 期随机 CLL8 研究（一线 FC 对利妥昔单抗联用 FC[FCR]）表明，Del(17p)和非突变 *IGHV* 均是生存率较差的独立预后因素，与治疗分组无关。[49]尽管 FCR 可显著改善伴 del（17p）患者的 PFS，该亚组的 3 年 PFS 率仅为 18%。此外，伴 del（17p）患者的 OS 率介于 FCR 和 FC 组之间（3 年 OS 率分别为 38%和 37%）。[49]del（17p）对预后的重要性可能依赖于存在该异常恶性肿瘤细胞的比例。在英国 CLL4 试验中（对比一线治疗采用苯丁酸氮芥或氟达拉滨或 FC），发现伴 TP53 缺失细胞占 5-10%患者亚组（即 del(17p13.1)）和无 *TP53* 缺失（缺失细胞比例<5%）患者亚组之间的结果相似；伴 *TP53* 缺失细胞占 10-20%患者亚组和伴 TP53 缺失细胞占＞20%患者亚组之间的结果相似。[32,50] 伴 *TP53* 缺失细胞≥10%的患者预后差，缓解率为 29%（6%完全缓解或淋巴结部分缓解），中位生存时间＜6 个月。[32]del(17p)更常见于既往治疗过的患者（与初治患者相比），这一结果表明在治疗过程中，出现治疗驱动的克

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

隆选择。实际上，在治疗过程中，的确观察到具有 del(17p)的 CLL 克隆细胞的出现和蔓延。[51]

有人制定出了用以估计至首次治疗时间的预后列线图，该图基于一个多变量模型，包括传统临床和实验室参数以及较新的预后因素（如 FISH 细胞遗传学，*IGHV* 突变状态，及 ZAP-70 表达水平）。[52]以下因素被确定为估计至首次治疗较短时间的独立预后因素，并被纳入加权模型中以估计治疗几率（2 年和 4 年时）及至首次治疗时间：颈部淋巴结尺寸增大，3 个受累淋巴结部位，del(17p)或 del(11q)，非突变 *IGHV* 状态，及升高的血清 LDH 水平。[52]此列线图可帮助确定新诊断的伴疾病进展高风险患者中，可能需要早期治疗的患者。最近，德国 CLL 研究组制定了一个全面的预后指数，基于 OS 进行患者分层，归入 4 个危险组。在这个模型中，性别、年龄、ECOG 状态、del(17p)、del(11q)、IGHV 突变状态、血清 β-2 微球蛋白和血清胸苷激酶被确定为初诊患者 OS 的独立预测因素。[53]

无 del（17p）时亦可发现 TP53 异常[54,55]。关于氟达拉滨的研究发现 *TP53* 突变是生存期下降和化疗耐药的独立预测因子。[54-57] 化疗耐药归因于剩余 *TP53* 等位基因的突变。[55]因此，*TP53* 突变对生存率较差的预测，独立于 17p 染色体状态。[54]CLL8 研究的一项分析中，TP53 突变与显著降低 PFS 和 OS 结果相关，而与采用 FCR 或 FC 无关。[55]

一些大型前瞻性的随机研究对这些影响患者临床结局的因素进行了探讨。在 CALGB9712 研究（一线治疗同步对序贯联用氟达拉滨和利妥昔单抗）的长期随访中，发现非突变 *IGHV* 是缩短 PFS 和总体生存率的重要独立预测因素，而具有不良风险特征的细胞遗传学异常(例如 del(17p)或 del(11q))仍是生存期减短的独立预测因素。[58]在英国 CLL4 研究中，发现 TP53 缺失是预后不佳的最强预测因素。[32,56]在没有 TP53 缺失的患者亚组中，非突变 IGHV（或 VH3-21 使用）和 β-2 微球蛋白水平升高（>4mg/L）是 PFS 和总体生存率两者的重要独立预测因素。[32]此外，del（11q）和治疗分组为 PFS 的独立预后因素，年龄为 OS 的独立预后因素。在德国 CLL8 试验（一线 FC 对 FCR）中，*TP53* 突变、del(17p)、非突变 *IGHV* 及治疗分组为 PFS 和 OS 结果重要独立预后因素。[55]

过去几年里，确定了 *NOTCH1*、*SF3B1* 和 *BIRC3* 基因中具有 CLL 预后意义的频发突变。[59-63]在大多数发表的系列研究中，约 4%到 15%的 CLL 初诊患者观察到 *NOTCH1*、*SF3B1* 和 *BIRC3* 突变，在氟达拉滨难治性 CLL 患者中，发生率则要高得多（15%至 25%）。[59,61,63]Messina 等人最近报道，包括 *TP53*（*27.5%*）、*NOTCH1*（*24.1%*）、*SF3B1*（18.9%）和 *BIRC3*（15.5%）在内的一种或多种基因中的频发突变存在于 70%以上氟达拉滨难治性慢性淋巴细胞白血病患者中。[64] Rossi 等人提出了一个综合预后模型，模型包括 *NOTCH1*、*SF3B1* 和 *BIRC3* 突变以及由 FISH 确定的细胞遗传学异常，将患者分为 4 个不同的预后亚组：高危（*TP53* 和/或 *BIRC3* 异常）；中危（*NOTCH1* 和/或 *SF3B1* 突变和/或 *del11q*）；低危（三体 12 和野生型所有的遗传病变）和甚低危（仅 del13q）。[65] 4 个亚组的 10 年生存率为分别为 29%、37%、57%和 69%。

来自前瞻性临床试验的数据证实，NOTCH1 和 SF3B1 突变是初诊以及复发或难治性慢性淋巴细胞白血病患者较短生存期的预测因素。[55,66,67]英国 CLL4 试验表明，NOTCH1 和 SF3B1 突变均与较短的 OS 相关，并且对基于多变量分析的生存结局来说都保留了独立的预后意义。[66] 与此相反，在德国 CLL2H 研究中，*NOTCH1* 突变相对野生型病例而言较长的 PFS 相关，*SF3B1* 突变对 PFS 或 OS 没有影响。在一项多变量分析中，发现 *NOTCH1* 突变是氟达拉滨难治性 CLL 患者中有利 PFS 的独立预测因素。[67] 在 CLL8 试验中，TP53 和 SF3B1 突变在接受当前标准一线治疗药物的患者中是最强的预后标志物，而 NOTCH1 突变被确定为 FC 中加入利妥昔单抗的受益

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

减少的预测性标志物。[55] 这些突变相对于新的靶向疗法治疗的影响尚不确定。

*NOTCH1* 突变同样与 Richter 转化独立相关。[68,69] 在一项基于来自初诊 CLL 患者大型多中心系列数据的近期研究中，在确诊时有 NOTCH1 突变的患者，其 Richter 转化的累积概率显著高于无突变患者（15 年时 45%对 5%；$P<0.001$）。[68]

总而言之，以上研究表明，这些突变的预后意义可能因患者人群、治疗方案和被评估的临床结局而发生变化。虽然这些预后因素可提供有用的预后信息，但开始治疗或治疗方案的选择不应受这些因素的驱动。此外，在一般临床实践背景中，除了 del(17p)和 del(11q)外，其他预后因素不应决定治疗的选择。

## 检查

CLL/SLL 的检查与其他淋巴组织肿瘤的检查相似。对于反复感染的患者，免疫球蛋白定量测定能提供有益的信息。测量 β 2 微球蛋白可能会提供有用的预后信息。[41,43] 虽然骨髓受累的典型形式（弥漫性或结节性）具有预后意义，但是应当使用更可靠的预后标记物，如 IGHV 突变和 FISH 检测的细胞遗传学异常，这些标记物可以通过分析外周血淋巴细胞很容易获得。因此，尽管寻找血细胞减少原因时骨髓活检仍有用，但已不再是评估疑似 CLL 患者的必需检查。

当不存在浅表淋巴结肿大时，计算机断层（CT）扫描有助于新症状患者的随访和监测疾病进展。对于无症状患者，不推荐连续 CT 扫描。贫血患者应进行网织红细胞计数和直接 Coombs 试验，以评估发生溶血和纯红再生障碍性贫血的可能性。一般来说，PET 扫描对于 CLL 是无用的，但如果怀疑存在 Richter 转化，那么 PET 扫描能够引导淋巴结活检。[70,71] 开始治疗的骨髓活检 ± 穿刺涂片在某些情况下可能有用。

## 分期

两种分期系统，Rai 和 Binet 系统，无论是在常规临床实践中还是在临床试验环境下，目前在世界范围内广泛用于对 CLL 患者的评估[72,73]。两个分期系统都只靠体检（淋巴结受累，脾和/或肝增大）和血液参数（存在贫血或血小板减少）来评估肿瘤负荷程度。修订的 Rai 分类将患者分为 3 个风险组。低危（Rai 0 期；中位生存 150 个月）患者的生存率与对应年龄的对照组生存率基本相同。中危（Rai I-II 期；中位生存期 71-101 个月）患者的生存期较短，特别是当并存有其他不良因素（例如淋巴细胞倍增时间短于 1 年）时。高危（Rai III-IV 期；中位生存 19 个月）患者的预后差。[72]Binet 分期系统是基于受累区域的数目及血红蛋白和血小板的水平，与 Rai 系统相似，与临床结局也有良好的相关性。[73] 由于 CLL/SLL 患者普遍存在骨髓和外周血受累，安阿伯分期系统在 CLL/SLL 中的作用有限。

## 缓解标准

美国国家癌症研究院资助的 CLL 工作组（NCI-WG）在 1988 年和 1996 年发表了诊断和治疗 CLL 的指南，主要用于促进临床试验设计和实施的一致性。大部分 CLL 临床试验在报告疗效时一直使用（直到最近）1996 年 NCI-WG 指南中所列缓解标准。[74] 在 2008 年，对 NCI-WG 指南进行了修订以反映最新的进展，如我们对新的预后标记物、诊断参数及治疗的理解。[4] 尤其是 2008 年指南在为日常临床实践或临床试验提供合适评估和疗效评估方面提供了进一步建议。[4]

在临床实践中，疗效评价涉及体检和血液参数的评估。对于完全缓解（CR），应满足以下所有标准（治疗结束后至少 2 个月）：外周血淋巴细胞计数$<4\times10^9$/L；无淋巴结肿大（即可扪及的淋巴结直径应≤ 1.5cm）；无脾大或肝大；无全身症状（即体重减轻、明显疲劳、发热、夜间盗汗）；以及无生长因子支持下的血细胞计数正常（即中性粒细胞

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

＞1.5×$10^9$/L,血小板>100×$10^9$/L,血红蛋白>11g/dL）。[4]对于部分缓解（PR），应满足以下至少 2 条标准并持续至少 2 个月：外周血淋巴细胞计数从基线水平下降至少 50%，淋巴结肿大（根据多处受累淋巴结总和），肝大，和/或脾大；此外，至少有 1 项血细胞计数应达正常或比基线水平增加≥50%，至少持续 2 月。疾病进展包括以下各项中的任何一项：淋巴细胞计数从基线水平升高至少 50%，淋巴结肿大，肝大，或脾大，出现任何新的病变，或发生疾病所致的血细胞减少（即血小板计数从基线水平下降≥50%，血红蛋白水平从基线水平下降＞2g/dL）。[4]患者未发生疾病进展，但也未达到 CR 或 PR 标准，被认为是病情稳定。复发被定义为在初始 CR 或 PR 之后 6 个月或更长时间后，出现疾病进展的证据。难治性疾病被定义为最后一次治疗后 6 个月内，未能取得疾病缓解或疾病出现进展。[4]

在临床试验中，CT 扫描是检查腺病和器官受累以及用于某些临床试验外患者的理想方法。此外，如果临床 CR（如以上的定义）的所有其他标准均符合，应进行骨髓检查，以确认 CR（淋巴细胞<30%，细胞增生正常，无淋巴细胞结节）。对于符合 CR 标准（包括骨髓检查）但存在治疗相关毒性导致的持续血细胞减少的患者，应被视为实现了不完全骨髓恢复的 CR（CRi）。[4]

这些缓解标准最近得到了修订，以更精确地预测免疫调节剂和小分子激酶抑制剂（依鲁替尼和 idelalisib）治疗的 CLL 患者的结局。[75] 使用来那度胺等免疫调节剂的治疗导致燃瘤反应（TFR），其特征是疼痛性淋巴结增大和淋巴细胞增多、皮疹和骨痛；TFR 与使用来那度胺治疗的 CLL 患者临床缓解有关。[76] 类似地，使用的 BCR 信号通路的小分子抑制剂（依鲁替尼和 Idelalisib）已知会引起由从淋巴结区到外周血的白血病细胞重新分布或释放所造成的初始短暂性淋巴细胞升高。[77,78]在大多数使用依鲁替尼治疗的患者中，淋巴细胞增多在 8 个月内得到解除，但在一个淋巴细胞增多的患者亚群中持续了 12 个月以上。据报道，依鲁替尼治疗后的长期淋巴细胞增多代表静止克隆的持久性，并不预测可能早期复发的患者亚组。[79] 鉴于这些结果，对于接受 idelalisib 和依鲁替尼的患者，Cheson 等人最近提出的修订版缓解标准最近将一个新的缓解类别“有淋巴细胞增多的 RP”考虑在内，将具有临床缓解（淋巴结和脾脏肿大缩小）伴持久性淋巴细胞增多（没有其他进展性疾病的指征）的类别包括进来。[75]

在治疗结束后在外周血中确定的微小残留病变（MRD）转阴正成为疗效的重要预测指标 。在对两项 III 期研究 GCLLSG 研究的合并分析中，在实现 CR 的患者中，MRD 阴性和 MRD 阳性患者之间的 PFS 存在统计学显著性的差异（69.2 个月对 40.4 个月，$P$ = .001）。作为唯一的异常，MRD 阴性患者中治疗后持续性的脾大对 PFS 无负面影响。这些结果支持将 MRD 用于疗效评估。[80] 作为唯一的异常，MRD 阴性患者中治疗后持续性的脾大对 PFS 无负面影响。这些结果支持将 MRD 用于疗效评估。

## 治疗方案选择

在最近的几十年中，CLL 治疗方案已从烷化剂单药治疗发展到基于嘌呤类似物的联合治疗方案。以细胞表面抗原（例如 CD20、CD52）为靶向的单克隆抗体和免疫调节剂（例如来那度胺）的出现，发展形成新的有效组合化学免疫疗法。大量进行中的临床试验正在评估新的组合方案，包括各种具有不同作用机制的药物。

### *一线治疗方案*

在早期临床试验中，苯丁酸氮芥+强的松在晚期初治 CLL 患者中的疗效与 CVP（环磷酰胺、长春新碱、强的松）和 CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）治疗方案类似。[81]

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

CALGB 9011 随机试验评估了一线治疗采用氟达拉滨、苯丁酸氮芥或两药联用的疗效（N=509）。[82]联合治疗组由于过强的毒性反应提前中止；缓解率与单用氟达拉滨组相似。氟达拉滨与苯丁酸氮芥相比，显著提高 CR 率（20%对 4%）、PR 率（43%对 33%）、中位缓解持续时间（25 月对 14 月）和中位 PFS（20 月对 14 月）。研究发现两组的中位 OS 之间无显著差异（66 个月对苯丁酸氮芥组 56 个月），虽然应该指出的是，研究资料中的一些患者曾在一个治疗组调到了另一组。[82] 长期生存分析表明了氟达拉滨相比苯丁酸氮芥的潜在生存优势，5 至 6 年治疗后这种优势显而易见。在略长于 5 年的中位随访期后，氟达拉滨的 6 年和 8 年 OS 率分别为 43%和 31%，苯丁酸氮芥分别为 38%和 19%。[83]

一项欧洲随机研究比较了氟达拉滨和两种以烷化剂为基础的联合方案，即 CAP（环磷酰胺、阿霉素和强的松）和 CHOP，作为一线方案治疗晚期 CLL 患者（n=938）。[84]与 CAP（58%）相比，氟达拉滨和 CHOP 具有相似的总缓解率（ORR：71%）；氟达拉滨(40%)、CHOP(30%)和 CAP(15%)之间的 CR 率存在显著差异，尽管三者在中位生存时间方面相似（分别为 69、67 和 70 个月）。发现与 CHOP 相比，氟达拉滨具有更好的耐受性。

由德国 CLL 研究组实施的一项 III 期随机试验（CLL5 研究）中，老年初治 CLL 患者（年龄>65 岁；中位年龄 70 岁）随机采用氟达拉滨或苯丁酸氮芥（n=193）。[85]与苯丁酸氮芥相比，氟达拉滨在 ORR（72%对 51%），CR（7%对 0%)和中位至治疗失败时间(18 个月对 11 个月)方面均显著提高。然而，未发现氟达拉滨在 PFS(中位 19 个月对 18 个月)或 OS(中位 46 个月对 64 个月)方面存在优势。[85] 因此，对不适于采用更强方案的年老 CLL 患者（或伴合并症患者）来讲，苯丁酸氮芥仍然是一个有效的治疗选择。

在几项大型随机 III 期试验中，对比研究了相对年轻的初治 CLL 患者（中位年龄 58-64 岁）采用氟达拉滨和环磷酰胺（FC）联合方案与单独应用氟达拉滨的疗效。[50,86,87]与单用氟达拉滨相比，FC 联合治疗带来了 ORR（74-94%）、CR（23-38%）及 PFS（中位 32-48 个月）的显著改善。[50,86,87]这些研究中未发现两组间在 OS 结果方面存在显著差异。

来那度胺是一种免疫调节剂，在多项研究中作为一线治疗方案进行了评估。[88-91]一项初治 CLL 患者参与的 II 期研究（n=25）中，（随访 21 个月）来那度胺（初始剂量 2.5mg/日，逐渐增加至 10mg/日；28 天周期中给药 21 天）的 ORR 为 56%（所有患者为部分缓解，无 CR），中位持续缓解期约 17 个月。[88] 燃瘤反应发生于 88%患者，但均为 1 或 2 级反应。最常见的 3 或 4 级毒性反应包括中性粒细胞减少（72%；4 级占 32%），血小板减少症（28%；4 级占 16%）和贫血（20%；4 级占 4%）。36%患者出现 3 或 4 级感染或发热事件（4 级发热性中性粒细胞减少占 8%）。延长中位随访 53.2 个月后，ORR 为 72%（20%的 CR）。[89] 3 年 PFS 和 OS 率分别为 65%和 85%。在长期治疗过程中反复出现骨髓抑制是常见的。

另一项 II 期研究评估了 65 岁及以上初治患者（n=60）采用来那度胺（初始剂量 5mg/日，逐渐增加至 25mg；28 天周期中每日一次持续 28 天）的疗效。[90]该研究中，ORR 为 65%，CR 占 10%，不完全缓解（CRi;CR 伴遗留血细胞减少）占额外的 5%。达到 CR/CRi 的中位时间为 18 个月（范围为 9-27 个月）。中位随访 31 个月，PFS 和 OS 率分别为 60%和 88%。[90]有趣的是，伴非突变 *IGHV* 患者亚组（n=33)的 ORR 为 76%，CR/CRi 为 24%。伴 del(11q)患者亚组的 ORR 为 64%，CR/CRi 率为 21%。del(17p)患者中无一获得缓解，该不利危险亚组的中位 PFS 仅为 6 个月。最常见的 3 或 4 级毒性反应包括中性粒细胞减少（83%；4 级占 67%）和血小板减少症（47%；4 级占 8%）。13%患者出现 3 或 4 级感染或发热事件。52%的患者出现燃瘤反应（都为 1 或 2 级事件）。[90] 该研究更新后的分析显示，中位随访 48 个月后，未达到中位治疗失败时间，OS 率为 82%。[91] 更新后的分析报告了 35 名患者（58%）达到持续 36 个月或

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

更长的时间的缓解，这些患者中有 25 人仍然接受治疗；长期缓解者中未发生死亡病例。[91] 来那度胺在 CLL 一线治疗中表现出可喜的疗效，尤其对于年老患者及伴 del(11q)患者。一项随访随机 III 期研究（ORGIN 试验）评估来那度胺单药治疗与苯丁酸氮芥作为 65 岁以上老年 CLL 患者的初始治疗，证明来那度胺的早期死亡率。 [92]因担心来那度胺组相对于苯丁酸氮芥组的死亡风险更高，FDA 最近叫停这项研究。应仅在基于这些结果的临床试验背景下进行来那度胺作为老年 CLL 患者初始治疗的评估。

苯达莫司汀是一种含有嘌呤样苯并咪唑环成分的烷化剂，因为其独特的细胞毒性，相对于其他烷基化剂，具有较低的交叉耐药性。在一项比较苯达莫司汀与苯丁酸氮芥在初治 CLL 患者（n = 319）中疗效的枢纽性 III 期随机研究中，相比苯丁酸氮芥，苯达莫司汀治疗带来明显更高的 ORR（68%对 31%；P<0.0001）和 CR 率（31%比 2%； *P*<0.0001）。[93,94]在 65 岁或以上患者亚组中，使用苯达莫司汀也表现出较高缓解率和 PFS 获益。与苯丁酸氮芥相比，苯达莫司汀发生 3 或 4 级血液系统毒性、感染及胃肠道事件的几率更高。[93] 两组之间在 OS 结局方面的结果没有差异。中位观察 54 个月后，苯达莫司汀组中位 PFS 显著较长（21 个月对 9 个月；*P*<0.0001）。[94] 苯达莫司汀与苯丁酸氮芥之外一线治疗药物的疗效比较尚无定论。

CD20 单克隆抗体利妥昔单抗的引入使 CLL 的治疗出现重大进展，尤其是在联合治疗方案方面。作为一线治疗，利妥昔单抗单药治疗具有适度疗效，ORR 为 51%，CR 为 4%（基于标准 4 周输注；N=44）；中位 PFS 约为 19 个月。[95] 因为具有良好的耐受范围，利妥昔单抗单药方案可作为伴严重合并症或身体状况欠佳老年 CLL 患者的合适治疗选择。

同样评估了利妥昔单抗联用大剂量甲泼尼龙（HDMP）在小群体 CLL 初治患者（n=28）中的疗效。[96] 患者中位年龄 65 岁，且很大一部分患者伴有基线水平的不利危险因素（如高危 Rai 分期占 48%；非突变 IGHV 占 57%；细胞遗传学异常占 39%）。使用利妥昔单抗与 HDMP 治疗后，患者的 ORR 达 96%，CR 率为 32%。中位随访 36 个月，中位 PFS 为 30.5 个月，OS 率为 96%。[96]在年龄＞70 岁（n=8）的小型亚组中，所有患者出现缓解，且 3 名患者达到 CR（38%）。

利妥昔单抗联合苯丁酸氮芥已在 II 期研究中得到评估，研究得到了合理的 ORR 和 CR 率，分别为 82.5%- 84%和 10%-16.5%。[97,98]然而，在对比氮芥与利妥昔单抗或 obinutuzumab 联合治疗的 CLL11 试验中，在 PFS 方面存在有临床意义的改善，用 obinutuzumab + 苯丁酸氮芥治疗的患者相比利妥昔单抗 + 苯丁酸氮芥有 OS 得到改善的趋势。[99] 因此，使用利妥昔单抗和苯丁酸氮芥的一线治疗应仅为不能耐受 obinutuzumab 的患者保留。

CALGB 9712 研究比较了氟达拉滨同步或序贯联用利妥昔单抗治疗初治 CLL 患者的疗效[58,100]。同步治疗组有更高的 ORR（90%对序贯治疗组的 77%）和 CR 率（47%对 28%），但同时以发生 3 或 4 级毒性（主要包括中性粒细胞减少和输液相关事件）的几率升高为代价。[100]CALGB 9712 研究长期随访（中位随访 117 个月）结果显示，中位 PFS 为 42 个月（5 年 PFS 率为 27%）及中位 OS 为 85 个月。[58] 比较 CALGB 9011 临床试验中单用氟达拉滨治疗患者的结局和 CALGB 9712 研究中的汇总结果，提示在氟达拉滨基础上加用利妥昔单抗可延长 PFS 和 OS。[101]

M.D. Anderson 癌症中心对联用氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗（FCR）作为初始治疗(N=300)进行了评估，显示具有高水平 ORR 和 CR 率。[40,102]中位随访 6 年，ORR 为 95%（72%达 CR）；中位至疾病进展时间为 80 个月，6 年 OS 率为 77%。[40]最近，一项大规模的国际随机三期临床试验（CLL8）显示在以氟达拉滨为基础的化疗中加入利妥昔单抗，相比仅给予以氟达拉滨为基础的化疗，能够改善 CLL 患者的临床结局，包括

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

缓解率、PFS 和 OS 等。[49]在该试验中，身体健康的初治 CLL 患者（中位年龄 61 岁；N=817）随机接受最多 6 疗程的 FCR 或 FC 方案。FCR 治疗方案与 FC 相比，具有较高的 ORR(95%对 88%)和 CR 率(44%对 22%)。FCR 和 FC 的中位 PFS 分别是 52 个月和 33 个月(*P*<001)。随机分组 3 年后，相比单用 FC 组，FCR 方案组显著提高 PFS 率（65%对 45%；*P* <0.0001）和 OS 率（87%对 83%；*P* <0.0001）。FCR 治疗方案与 FC 相比，3 级或 4 级中性粒细胞减少的发病率显著升高（34%对 21%；P<0001)；但是在两个治疗组中，严重感染和治疗相关死亡的发生率相似。根据该临床试验的结果，FDA 批准利妥昔单抗在氟达拉滨和环磷酰胺联合治疗 CD20 阳性初治 CLL 患者中的使用。

喷司他丁是另一种在 CLL 一线治疗中作为化学免疫治疗药物进行评估的嘌呤类似物。在 CLL 研究协会两个成员机构开展的一项 II 期试验中，联合喷司他丁、环磷酰胺和利妥昔单抗（PCR）在初治患者中表现出了显著的临床疗效，尽管很大比例患者（N-64）伴有不利危险预后因素（如高危 Rai 分期占 53%；非突变 *IGHV* 占 71%；FISH 检查异常占 52%）。[103]缓解者占 91%（41% CR）；中位缓解持续时间（缓解者中）为 34 个月。试验中所有患者的中位 PFS 约为 33 个月。[103]药物的毒性处于可控范围，与 FCR 方案相比，骨髓毒性看来相对较少。随后一项试验在未治患者（N=33）中，对 PCR 方案不加环磷酰胺（增大喷司他丁的剂量）后出现毒性减低的可能性进行了研究[104]较高剂量喷司他丁联用利妥昔单抗（PR）的 ORR 为 76%，CR 占 27%。[104]但是与 PCR 方案的既往数据相比，PR 组较低，且中位无治疗生存期（16 个月对 PCR 的 30 个月）缩短，提示环磷酰胺是 PCR 方案疗效的重要组成部分。由美国肿瘤研究组织使用高剂量喷司他丁实施了一项基于社区的多中心 III 期随机试验（n=184），试验对比研究了 PCR 与 FCR 方案对初治患者（占 80%）或仅经轻度治疗患者的疗效。[105]PCR 组和 FCR 组之间的 ORR 相似（49%对 59%），PCR 组的 CR 率较低（7%对 14%；*P*=0.04）。两个治疗组中，3 或 4 级感染事件和中性粒细胞减少的发生率相似，但是在 FCR 组中，白细胞减少和血小板减少的发生率较高 162[105]总体上，PCR 方案与 FCR 相比，好像在毒性或临床疗效方面并没显示出优势。

使用苯达莫司汀和利妥昔单抗（BR）的化学免疫治疗也在 CLL 初治患者中得到了评估。[106-108]德国 CLL 研究组的一项多中心 II 期试验（CLL2M 研究）中，苯达莫司汀联用利妥昔单抗（BR）对初治患者（n=117，26%的患者在 70 岁及以上）表现出高缓解率（ORR 为 88%；CR 为 23%），并在老年患者亚组中（年龄大于 70 岁）表现出相似的缓解率和生存结局。[106]中位缓解持续时间为 31 个月。中位观察 27 个月，所有患者中位 PFS 为 34 个月，OS 率为 90.5%。然而，BR 方案似乎对伴 del（17p）患者的疗效有限。在伴 del（17p）患者小型亚组中（n=8），ORR（所有部分缓解）为 37.5%，中位 PFS 仅为 8 个月。[106]最常见的 3 或 4 级毒性包括血小板减少症（22%）、中性粒细胞减少（20%）、贫血（20%）、过敏/输液反应（9%）和感染（8%）。[106]

正在进行中的一项 III 期随机试验，对比评估一线治疗或二线治疗采用 BR 方案或苯丁酸氮芥（R-苯丁酸氮芥）方案对不宜行基于氟达拉滨化学免疫治疗的 CLL 患者（由于年龄较大或伴合并症）的疗效。在该试验的中期分析中（126 名可评估患者；58 名患者使用 BR 治疗，68 名使用 R-苯丁酸氮芥；中位年龄 74 岁，范围为 44-91 岁），接收一线治疗的患者中，BR 组的 ORR 为 88%（30%为 CR），R-苯丁酸氮芥组的 ORR 为 80%（13%为 CR）。[107]与 R-苯丁酸氮芥组相比，BR 组有较高比例患者伴有不利危险特征，包括 del(17p)/del(11q)(12%对 4%)及非突变 *IGHV*(53%对 38%)。两组间的毒性谱相似，其最常见的 3 或 4 级毒性反应为中性粒细胞减少（BR,32%;R-苯丁酸氮芥，34%）。

III 期随机研究（CLL10 研究）将 BR 与 FCR 作为适合无 del(17p)患者的一线治疗进行了比较（n = 567；CIRS 评分≤6，肌酐清除率> 70

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

ml/min）。[108] 所有患者中位年龄为 61.6 岁，但 BR 组患者≥ 70 岁患者的比例明显较高（22%对 14%）。中位随访时间为 35.9 个月。在可用于疗效评估的 547 例患者中，两个治疗组的 ORR 为 97.8%（P = 1.0），OS 方面无差别（FCR 为 90.6%，相对于 BR 的 92.2%；*P* = 0.910）。然而，相比 BR，FCR 得到更高的 CR 率（40.7%对 31.5%；*P* = 0.026）、更高的 MRD 阴性率（12 个月时为 58.2%对 26.3%，*P* <0.001；18 个月时为 53.8%对 24.6%；*P* = 0.006）和更长的中位 PFS（53.7 个月对 43.2 个月；*P* = 0.001）。在身体条件适合的 65 岁以下患者中 FCR 的获益最大。FCR 组中严重感染的发生明显更频繁（39.8%对 25.4%，*P* = 0.001），尤其是老年患者（48.4%对 26.8%；*P* = 0.001）。研究结果证实，对于身体条件适合的初治 CLL 患者，FCR 仍然是标准的一线治疗。BR 是适合老年患者或既往感染患者的替代治疗选择。

来那度胺与利妥昔单抗联合同样在初治 CLL 患者中得到了评估。CLL 研究协会的一项多中心 II 期研究中，初治 CLL 患者（N=69）采用来那度胺（初始剂量 2.5mg/日，递增至 10mg/日；28 天周期中给药 21 天）联合利妥昔单抗（第 1 周期中剂量递增至 375mg/m2；第 2 周期中 375mg/m2 每周一次，持续 4 周；在第 3-7 周期第 1 日给药）治疗。[109] 该试验中按年龄对患者进行分类（年龄＜65 岁，n=40；年龄≥65 岁，n=29）。老年患者组仅有 59%完成了计划的 7 个周期治疗，而较年轻组（小于 65 岁）有 88%患者完成。83%的<65 岁患者发生燃瘤反应（主要是 I-II 级），年龄≥65 的患者中有 66%发生。最常见 3 或 4 级毒性反应为中性粒细胞减少，被报告发生于 76%的患者。可被评估患者中（n=65），不到 65 岁患者组（n=38）中 ORR 为 95%（CR 占 20%，结节性 PR 占 20%），大于 65 岁的患者（n=27）中 ORR 为 79%（CR 占 10%）。中位随访超过 20 个月后，年轻患者和老年人群中位 PFS 分别为 19 个月和 20 个月；两个组中均未达到中位 OS。[109]

阿仑单抗（一种人源化抗 CD52 单克隆抗体）最初批准用于氟达拉滨耐药性 CLL 的治疗，自此以后，无论是单药治疗还是联合方案，均显示出作为 CLL 患者一线治疗的疗效。[110-112] 在一项国际多中心随机 III 期研究（CAM307）中，初治 CLL 患者（n=297）随机接受阿仑单抗或苯丁酸氮芥治疗。[111] 与苯丁酸氮芥相比，用阿仑单抗得到明显更高的 ORR（83%对 55%；*P* ＜0.0001）和 CR 率（24%对 2%；*P* <0.0001）；此外，与苯丁酸氮芥相比，使用阿仑单抗观察到适度（但具有统计学意义）PFS 受益（中位 15 个月对 12 个月；*P* =0.0001）。在 21 名伴 del(17p)患者的较小亚组中，阿仑单抗显示较高的 ORR（64%对 20%）和较长的中位 PFS（11 个月对 2 个月）。中位随访 25 个月后，治疗组均未达到中位 OS；治疗组间的生存期未报告有明显差异。[111] 与苯丁酸氮芥相比，阿仑单抗伴有更高的输液相关不良反应、巨细胞病毒（CMV）感染以及 3 级或 4 级中性粒细胞减少（41%对 25%）发生率。阿仑单抗联合 FCR 同样经常被作为伴 del(17p)患者的一线治疗。[112] 虽然不再有市售的阿仑单抗，但可取得用于临床用途。除了被认为不适用依鲁替尼的伴 del(17p) CLL 外，不推荐将阿伦单抗作为一线治疗选择。

Obinutuzumab 是一种以 CD20 为靶向的糖基工程化、人源化 II 型抗体。在一项 III 期随机试验（CLL11 试验）中对 obinutuzumab 联合苯丁酸氮芥用于有并发病情的初治 CLL 患者的安全性和疗效。[99] 在该试验中，781 例有合并症（定义为 CIRS 评分>6 或估计肌酐清除率[CrCl]为 30 到 69 mL/min）的患者随机接受苯丁酸氮芥（n = 118）、obinutuzumab + 苯丁酸氮芥（n = 333）或利妥昔单抗 + 苯丁酸氮芥（n = 330）。obinutuzumab-苯丁酸氮芥和利妥昔单抗-苯丁酸氮芥的组合分别带来相比单用苯丁酸氮芥的中位 PFS 显著提高（obinutuzumab-苯丁酸氮芥、利妥昔单抗-苯丁酸氮芥和单用苯丁酸氮芥分别为 26.7 个月、16.3 个月和而 11.1 个月，*P* <0.001）。除了有 del(17p)的患者外，所有亚组中均看到了生存获益。与利妥昔单抗 + 苯丁酸氮芥相比，obinutuzumab +

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

苯丁酸氮芥的组合还带来更高的 ORR（78.4%对 65.1%）、CR 率（20.7%对 7.0%）和中位 PFS 的显著延长（26.7 个月对 15.2 个月；P <0.001）。[99] 使用 obinutuzumab-苯丁酸氮芥时的最常见 3 级或以上毒性反应包括中性粒细胞减少症（35%）、输液相关反应（21%）、血小板减少症（11%）和感染（11%）。[99] 使用利妥昔单抗 + 苯丁酸氮芥时的最常见的 3 级或以上毒性反应是与利妥昔单抗加苯丁酸氮芥包括中性粒细胞减少症（28%）和感染（14%）。CLL 11 研究的结果将 obinutuzumab + 苯丁酸氮芥确定为无 del(17p)的老年患者以及合并症患者的新治疗标准。[99] 根据该研究的结果，obinutuzumab 与苯丁酸氮芥联用得到 FDA 用于初治 CLL/SLL 治疗的批准。

II 期 GAGE 研究证明了 obinutuzumab 单药治疗在初治 CLL 患者中的疗效。[113] 在该试验中，80 名器官功能完好且 ECOG PS <3 经过分层接受 2 种不同剂量的 obinutuzumab（1000mg 对 2000mg）。中位年龄为 67 岁。（根据 IWCLL 标准在治疗 2 个月后评估）2000 mg 的 Obinutuzumab 得到比 1000 mg 的 Obinutuzumab 更高的 ORR（分别为 67%和 49%；P = 0.08）。[113] 两个治疗组中最常见的输液相关反应都是 3 或 4 级不良事件。有必要进行进一步的研究来确定 obinutuzumab 单药治疗在初治 CLL 患者中缓解的持久性以及长期副作用。

Ofatumumab 是一种完全人源性 CD20 单克隆抗体，最初批准用于氟达拉滨和阿仑单抗耐药性 CLL 的治疗，对一线治疗因年龄偏大和/或合并症的原因不适合氟达拉滨为基础治疗的初治 CLL 患者疗效也进行了评估。[114] 在该多中心开放性 III 期研究中，447 名患者被随机分配到 ofatumumab + 苯丁酸氮芥和苯丁酸氮芥单药治疗。中位随访 29 个月，与苯丁酸氮芥单药治疗的患者相比，使用 ofatumumab + 苯丁酸氮芥治疗患者的 PFS 明显更长（22.4 个月对 13.1 个月；*P* <0.001）。[114] Ofatumumab + 苯丁酸氮芥带来与单用苯丁酸氮芥相比更高的 ORR（82%对 69%，*P* = 0.001）和优越的 CR 率（12%对 1%）。两组均未达到中位 OS。根据该研究的结果，FDA 批准 ofatumumab + 苯丁酸氮芥用于治疗初治 CLL 病患者（不适合氟达拉滨为基础的治疗）。

CLL 的发病机制中牵涉到很多经由磷脂酰肌醇 3 激酶（PI3K）、Bruton 酪氨酸激酶（BTK）和/或脾酪氨酸激酶（SYK）传导信号的关键信号传导途径，包括 B 细胞受体（BCR）、CXCR4/5、CD40、整合素。[115,116] 以这些激酶为靶向的新型小分子抑制剂已在 CLL 患者治疗的临床试验中得到了评估。

依鲁替尼是一种共价结合的 BTK 不可逆抑制剂，其最初得到的批准是用于治疗复发性或难治性 CLL（接受至少一种既往治疗的患者），这种药物在包括有 del(17p)患者在内的初治 CLL 患者中也得到了评估。[117-119] 在一项 65 岁以上患者的开放标记多中心 Ib/II 期研究中（n = 31；中位年龄 71 岁[范围 65-84 岁]；74%的患者为 70 岁或以上），依鲁替尼（420 mg）得到 71%的 ORR（13%的 CR、3%的结节性 PR 和及 55%的 PR）。[117] 中位随访时间为 22 个月。缓解独立于高危特征的存在；但是，患者在该研究中较少有 del(17p)、del(11q)或高β-2 微球蛋白。[117] 对开始治疗后 3 年内疗效数据的独立评估中，84%的 ORR 确认了 ibrutinib 在初治 CLL 中的持久性。[118] 在另一项有 29 名 del(17p)患者（15 名为初治患者）的开放标记研究中，依鲁替尼在 6 个月内得到 82%的初治患者结节性缓解率。[119] 中位随访时间为 9 个月。≥3 级非血液学毒性见于 14%的患者。依鲁替尼最近被批准用于一线治疗 del(17p)患者。与化疗不同，依鲁替尼造成淋巴细胞早期动员进入血液，在临床改善的背景中着这不应被误认为疾病进展。[7779] 虽然淋巴细胞增多有时可能很严重，但临床后果（即白细胞淤滞）极为罕见，一般应继续进行治疗。淋巴细胞增多减缓或不完全解除似乎并不影响以 PFS 衡量的结局。[79] 请参阅指南中的“*使用 B 细胞受体抑制剂（依鲁替尼和 Idelalisib）的特别注意事项*”。

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

Idelalisib（PI3K-δ 的异构体选择性口服抑制剂）联合利妥昔单抗被批准用于治疗接受过至少一种既往治疗的复发或难治性 CLL 患者。idelalisib 单药或联合利妥昔单抗治疗在有不利危险因素的老年（≥65 岁）CLL 初治患者中也显示出疗效。[120,121] 在一项 II 期研究（n = 37；中位年龄 70 岁）的初步分析中，idelalisib 具有显著的单药疗效，得到 81%的 ORR（33%为 PR，48%为伴淋巴细胞增多的 PR）。[120] 最常见的 3 级或以上的治疗相关不良事件是皮疹（3%）、腹泻（3%）、肺炎（5%）、转氨酶升高（8%）、贫血（5%）和中性粒细胞减少（20%）。在另一项 II 期临床研究（n = 64；中位年龄 71 岁），idelalisib 联合利妥昔单抗得到 97%患者的 ORR（78%为 PR，19%为 CR）。[121] 腹泻/结肠炎（42%）、肺炎（19%）、皮疹（13%）、脱水（8%）、呼吸困难（5%）和呼吸衰竭（5%）是最常见的 3 级或以上治疗相关不良事件。与所述依鲁替尼类似的早期淋巴细胞增多也可能发生于 idelalisib，应进行类似的处理。[78,122] 请参阅指南中的“*使用 B 细胞受体抑制剂（依鲁替尼和 Idelalisib）的特别注意事项*”。

***复发或难治性疾病***

复发或难治性 CLL 的当前治疗标准是依鲁替尼单药及 idelalisib + 利妥昔单抗。

依鲁替尼在复发/难治性 B 细胞恶性肿瘤患者显示显著的单药疗效，同时在毒性方面也较为有利。[123] 依鲁替尼在复发或难治性 CLL/SLL 方面的安全性和疗效首先在一项 Ib/II 期研究中得到了评估（n = 85；51 名患者接受 420mg，34 名患者接受 840mg）。[77] 大多数患者被认为具有高危特征（晚期疾病、del (17p)和 del (11q)分别存在于 65%、33%和 36%的患者中）。ORR 在两个剂量组中相同（71%）。在 del(17p)亚组的 28 例患者中，ORR 为 68%（CR 为 3.5%）。两个剂量组（420mg 和 840mg）中分别观察到 20%和 15%伴淋巴细胞增多的 PR。26 个月时估算的 PFS 和 OS 率分别为 5%和 83%。最常见的 3 或 4 级不良事件包括中性粒细胞减少（15%）、肺炎（12%）、鼻窦炎（5%）和高血压（5%）。

在随后的 III 期随机研究（RESONATE）中，391 名经过既往治疗的 CLL 患者被随机分为使用依鲁替尼单药（420mg，每天一次）或 ofatumumab。[124] 大多数患者患有晚期疾病并具有高危特征，包括 del (17p)、del (11q)或 β-2 微球蛋白（>3.5mg/L）。中位随访时间为 9.4 个月，依鲁替尼显著延长了 PFS（未达到中位值，与之相比，ofatumumab 为 8.1 个月）和 OS（依鲁替尼组中死亡 HR 为 0.43；*P*= 0.005；死亡风险降低了 57%）。在伴有 del(17p)的患者中，使用依鲁替尼未达到中位 PFS，与之相比，ofatumumab 的 PFS 是 5.8 个月。在 12 个月时，依鲁替尼和 ofatumumab 的 OS 率分别为 91%和 81%。[124] 使用依鲁替尼，ORR 同样明显更高（42%对 4%，*P* <0.001）。最常见的非血液学不良事件为依鲁替尼组的轻度（1-2 级）腹泻、疲劳、发热和恶心以及 ofatumumab 组的疲劳、输液相关反应和咳嗽。该研究的更新的结果还证实，与 ofatumumab 相比，依鲁替尼显著改善了既往接受过至少一种治疗的 CLL/SLL 患者的 PFS、OS 和 ORR。[125] 经过 16 个月的中位随访时间，ORR（90%对 25%；P <0.0001），中位 PFS（未达到，ofatumumab 为 8.1 个月；P <0.0001）和 OS 率（18 个月的 OS 率分别为 85%和 78%）都是依鲁替尼明显更优。II 期临床研究（RESONATE-17）的结果进一步确认了依鲁替尼在伴 del(17p)的复发或难治性 CLL 患者中的疗效。[126] 中位随访 13 个月时，ORR 和 PFS 率分别为 82.6%和 79.3%。

依鲁替尼已获 FDA 批准可用于治疗已接受至少一次既往治疗的 CLL 患者以及一线治疗伴 del(17p)的 CLL 患者。

在几项复发/难治性 CLL 患者的 I-II 期研究中，证实了 Idelalisib（PI3K-δ 的异构体选择性口服抑制剂）无论是单药治疗还是联合利妥昔单抗都具有可喜的临床疗效。[78,122] 在一项多中心 III 期随机研究中，220

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

名复发性 CLL 患者随机接受利妥昔单抗联用 idelalisib（150mg）或安慰剂。[78] 绝大部分患者（78%）年龄在 65 岁或以上，40%有中度肾功能不全（肌酐清除率<60 ml/min），35%骨髓功能低下（3 级或以上血细胞减少症），85%的 CIRS 评分> 6。在第一次计划中的中期分析时，研究因 idelalisib + 利妥昔单抗压倒性的疗效而提前终止。[78] 在 24 周时，idelalisib 组和安慰剂组的 PFS 率分别是 93%和 46%。在患有并发病情的复发 CLL 患者中，与利妥昔单抗 + 安慰剂相比，idelalisib + 利妥昔单抗显著提高了 ORR（81%对 13%；*P* <0.001）、PFS（idelalisib 组未达到，安慰剂组为 5.5 个月）和 12 个月时 OS 率（92%对 80%；*P* = 0.02）。3 或 4 级不良事件（肺炎、发热和发热性中性粒细胞减少症）见于 idelalisib 组中 40%的患者，在安慰剂组中为 35%。该研究的第二次中期分析也证实了 idelalisib + 利妥昔单抗出众的安全性和 ORR、OFS 和 OS 方面的疗效。[127] Idelalisib + 利妥昔单抗在具有高危特征的患者中同样有疗效，如 del(17p)或 *TP53* 突变、未突变 *IGHV*、ZAP70 和 CD38 表达以及 β-2 微球蛋白（> 4mg/L）。[128] Idelalisib 联合利妥昔单抗最近 FDA 被批准在由于存在其他合并症（肾功能降低，衡量标准为肌酐清除率 <60mL/min，或由于既往使用细胞毒药物治疗的骨髓毒性效应所造成 NCI CTCAE≥3 级中性粒细胞减少或血小板减少）而将利妥昔单抗单药治疗作为适当方案的患者中用于复发性 CLL 治疗。

FCR 方案在复发/难治性疾病的背景下表现出高水平缓解率。[129,130] 一项 II 期研究评估了 FCR 对复发/难治性 CLL 患者（N=284；中位 2 次既往治疗，范围 1-10 次)的疗效，ORR 为 74%，CR 占 30%。[130] 中位 PFS 为 21 个月，预计中位生存期为 47 个月。与氟达拉滨敏感组相比，氟达拉滨难治性患者亚组（n=54）的 ORR（56%对 79%；*P*<0.001）和 CR 率(7%对 39%；*P*<0.001)显著较低；氟达拉滨难治性 CLL 患者组的中位 PFS（8 个月对 28 个月；*P*<0.001)和 OS(38 个月对 52 个月；*P*<0.05)也显著较低。[130] 此外，伴 17 号染色体异常（基于标准染色体核型）患者亚组（n=20）结局更差，ORR 为 35%（无 CR），中位 PFS 为 5 个月，中位生存期仅为 10.5 个月。研究者的结论为最适合采用 FCR 治疗的患者为对氟达拉滨敏感、不伴 17 号染色体异常及既往治疗较少（<4 个前方案）的患者。[130] FCR 最常见的不良事件为血液学毒性，包括 56%治疗周期中出现 3 或 4 级中性粒细胞减少，19.5%周期中出现 3 或 4 级血小板减少。治疗后，16%的患者出现肺炎或败血症。[130]

最近，REACH 随机 III 期试验比较了 CLL 患者（n=552）首次复发时采用 6 个周期 FCR 和 6 个周期 FC 的疗效。[131] 在该研究中，排除既往接受过 FC（作为联合用药）或利妥昔单抗的患者。此外，患者需对氟达拉滨敏感。中位随访时间为 25 个月后，与 FC 组相比，FCR 组患者的中位 PFS（基于研究员的评估）显著改善（31 个月对 21 个月；P<0.001）。独立评审委员会评估结果同样显示，FCR 的中位 PFS 显著优于 FC（27 个月对 22 个月；*P*=0.022）。根据独立评审委员会评估结果，FCR 方案在 ORR(61%对 49%；*P*<0.005)和 CR(9%对 3%；*P*<0.005)方面均显著占优。[131] 随访时发现两治疗组之间的 OS 未见显著差异。根据该临床试验结果，FDA 批准将利妥昔单抗联合氟达拉滨和环磷酰胺用于治疗既往治疗过的 CD20 阳性 CLL 患者。

喷司他丁联合环磷酰胺（PC）± 利妥昔单抗（R）在既往治疗过的复发或难治性患者（包括氟达拉滨耐药的患者）中显示出明显的疗效。[132,133] 在一项较小规模的复发/难治性 CLL 患者（N=23；中位既往治疗为 3 种；范围为 1-5 种）研究中，PC 联合方案的 ORR 为 74%，CR 率为 17%，其中氟达拉滨难治性患者的 ORR 为 77%180[133] 在评估 PCR 的一项研究中，既往治疗 CLL 患者（n=32）亚组的 ORR 和 CR 分别是 75%和 25%，其中氟达拉滨难治性患者的 ORR 为 75%。[132] 因此，PC 和 PCR 方案的缓解率相似。但是，根据与 PC 方案进行的历史回顾性比较，PCR 方案的中位缓解持续时

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

间（25 个月）长于 PC 方案（7 个月），中位生存期也较长（PCR 组为 44 个月，PC 组为 16 个月）。[132]

奥沙利铂、氟达拉滨、阿糖胞苷和利妥昔单抗（OFAR）显示出复发/难治性 CLL（包括有 17p 或 11q 缺失等高危特征的患者）和 Richter 转化中的显著疗效。[134,135]在一项氟达拉滨耐药 CLL 患者（n = 30）以及伴 Richter 转化的患者（n = 20）的 I-II 期试验中，OFAR 在伴 Richter 转化的患者和氟达拉滨耐药 CLL 患者中分别带来 33%和 50%的 ORR。[134] 中位缓解持续时间为 10 个月。70 岁及以上患者（n=14）的 ORR 为 50%。此外，20 例 del(17p)患者中的 7 例（35%）、7 例 del(11q)患者中的 2 例（29%）达到缓解。[134] 在随后的阶段 I-II 期研究中（67 例复发/难治性 CLL 患者和 35 例 RS 患者），阿糖胞苷剂量减少的改良 OFAR 方案同样得到 RS 患者 38.7%的 ORR（CR 占 6.5%）和复发/难治性 CLL 患者 50.8%的 ORR（CR 占 4.6%）。中位生存持续时间分别为 6.6 和 20.6 个月。[135] 血细胞减少症是最常见的血液学毒性反应。异基因 SCT 作为使用改良 OFAR 治疗患者的缓解后治疗与更长的生存期相关。[135]

德国 CLL 研究组最近进行的一项二期临床试验中，给予 CLL 复发患者（n=78；中位既往治疗为 2 种，范围是 1-5 种）苯达莫司汀联合利妥昔单抗治疗，得到 59%的 ORR 和 9%的 CR 率。[136]其中氟达拉滨难治性患者（n=22）中的 ORR 为 45.5%。在 del（17p）（n=14）患者中，仅 1 名患者（7%）出现病情缓解（达到 CR 标准）。中位随访 24 个月后，所有患者的中位 PFS 和 OS 分别是 15 个月和 34 个月。其中，del(17p)患者的预后较差，中位 PFS 和中位生存期分别仅为 7 个月和 16 个月 184[136]最常见的 3 或 4 级不良事件包括血液学毒性（50%患者）和感染（13%，均为 3 级事件）。[136] 正在进行中的一项 III 期随机试验，对比评估了一线治疗或二线治疗采用 BR 方案或 R-苯丁酸氮芥方案对不宜行基于氟达拉滨化学免疫治疗的 CLL 患者（由于年龄较大或伴合并症）的疗效。该试验的中期分析中，可用 126 名患者（中位年龄 74 岁，范围为 44-91 岁）的数据来进行评估（BR,n=58；R-苯丁酸氮芥，n=68）。[107]在接受二线治疗患者中（n=51；复发时间＞一线治疗末次给药后 12 个月）BR 组 ORR 为 89%（CR 占 11%），R-苯丁酸氮芥组 ORR 为 83%（CR 占 4%）。[107]

大剂量甲泼尼龙（HDMP）联合利妥昔单抗方案能够被难治性 CLL 患者（包括预后不良患者）很好耐受，并且治疗有效。在几项小型研究中，HDMP 联用利妥昔单抗的 ORR 为 78-93%，CR 占 14%-36%；中位 PFS（或至进展时间）为 7-15 个月，且一项研究的中位生存期为 20 个月。[137-139]此外，该方案对氟达拉滨难治性和/或 del(17p)患者也具有疗效。[137,138]经该方案治疗后，约 30%的患者出现感染并发症（包括机会性真菌感染）[137,139]，因此治疗期间可能需要进行充分抗感染预防，并密切监测早期感染迹象。

来那度胺单药治疗复发/难治性 CLL 患者的初步 II 期研究显示 ORR 为 32%-47%，CR 占 7%-9%。[140,141]在伴 del（11q）的患者亚组中，ORR 为 39%-47%；而伴 del（17p）患者小型亚组的 ORR 仅为 13%[140,141]。燃瘤反应发生于 58%患者（3 或 4 级占 8%）。[140]最常见的 3 或 4 级毒性反应包括中性粒细胞减少（70%），血小板减少症（45%），贫血（18%）和发热性中性粒细胞减少（15%）。[140] 在这些较早期研究中采用了不同的来那度胺给药计划。一项研究中，患者初始采用来那度胺每日 25mg 间歇给药（21 天/28 天周期），为用于多发性骨髓瘤的给药方案；由于该研究第一批患者中有人发生肿瘤溶解综合征，起始剂量降至每日 5mg，然后逐渐增加至每日 25mg。[140]在另一项研究中，患者初始采用来那度胺每日 10mg 持续 28 天/28 天周期；然后逐渐增加剂量至每日最高 25mg。[141]在后一项研究中未有肿瘤溶解综合征报告发生。研究发现 CLL 患者初始治疗时采用治疗多发性骨髓瘤患者所采用的来那度胺“标准”25mg 给药方案，存在过强的毒性反应（燃瘤反应、肿瘤溶解和骨髓抑制）。[88,140,142]最近，有人

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

研究联用来那度胺与利妥昔单抗用于治疗复发/难治性 CLL 患者。一项 II 期研究评估了来那度胺（自第 1 周期第 9 天起给药，初始剂量每日 10mg；给药 28 天/28 天周期）联用利妥昔单抗（第 1 周期给予 375mg/$m^2$ 每周一次，持续 4 周，在第 3-12 周期的第一天继续给药）对复发/难治性 CLL 患者（N=59；中位两次既往治疗）的疗效。[143]ORR 为 66%，CR 占 12%；所有 CR 发现于治疗超过 12 或更长周期的患者。所有患者中位至治疗失败时间为 17 个月。没有达到中位 OS，预期 3 年 OS 率为 71%。伴 del（17p）患者亚组中（n=15），ORR 为 53%，与不伴 del（17p）患者亚组的 70%之间并不存在显著性差异。然而，氟达拉滨无效的患者亚组（n=12）的 ORR 低于氟达拉滨敏感组（33%对 70%；P=0.04）。此外，伴 del（17p）且同时对氟达拉滨无效的患者组的生存结局更差，中位 OS 低于 10 个月。最常见的 3 或 4 级毒性反应包括中性粒细胞减少（74%），血小板减少症（34%），及感染或发热事件（24%）。燃瘤反应发生于 27%患者，但均为 1 或 2 级反应。[143]

阿仑单抗在伴 del(17p)或 TP53 异常的氟达拉滨耐药 CLL 患者中的疗效在几项研究中得到证明。[144-146] 在一项 II 期研究中，阿仑单抗在对氟达拉滨治疗耐药的患者（n=93）带来显著缓解，具有 33%的 ORR（CR 占 2%）。[144] 所有患者中位至进展时间为 4.7 个月（缓解者为 9.5 个月），中位 OS 为 16 个月（缓解者为 32 个月）。[144] 阿仑单抗治疗晚期复发或难治性 CLL 患者时，皮下注射的疗效和安全性与静脉注射相同。[147-150] 阿仑单抗治疗既往大剂量治疗过的、复发或难治性患者时，最常见的 3-4 级毒性是骨髓抑制和感染。[144,149]在一项包括 202 名既往治疗过并伴 del(17p)的 CLL 患者的回顾性分析中，阿仑单抗与较有利的 ORR（32%）、中位 PFS 和 OS（分别 6.2 和 21 个月）相关。[151]值得注意的是，单用阿仑单抗治疗难治性 CLL 患者时，巨块型淋巴结肿大通常不出现缓解。[144,151]

以阿仑单抗为基础的化学免疫治疗方案在复发/难治性 CLL 患者中也显示出可喜的结果。在 II 期和 III 期研究中，阿仑单抗联合氟达拉滨对复发性 CLL 患者的 ORR 为 82%-85%， CR 率达 13%-30%。[152,153]在一项 III 期随机试验（n=335）中，阿仑单抗联合氟达拉滨的 PFS 显著长于氟达拉滨单药（24 个月对 16.5 个月；P=0.003）；其感染率较高，有 41%的患者发生了感染（所有级别，包括 CMV 再激活），相比之下氟达拉滨组为 35%。[153] 阿仑单抗联合 FC 在既往接受过治疗的 CLL 患者（n=56）中也带来 68%的 ORR（CR 占 22%）。感染相关严重不良事件据报告见于大约 20%的患者。[154] 阿仑单抗联合利妥昔单抗也显示出可喜结果。在一项二期研究（n=40）中，用阿仑单抗（开始连续输注，继以皮下给药）联合利妥昔单抗得到 53%的 ORR（CR 占 18%）；28%的患者出现感染（任何级别的感染，包括 CMV 激活）。[155] 在一项针对具高风险特征、既往大剂量治疗过的复发/难治性 CLL 患者（n=80；中位既往治疗种类为 3 种，范围是 1-14 种；39%是氟达拉滨耐药患者）的 II 期研究中，对使用环磷酰胺、氟达拉滨、阿仑单抗和利妥昔单抗（CFAR）的更大强度的化学免疫方案进行了评估。[156] ORR 为 65%（CR 占 29%）；中位 PFS 和 OS 分别为 11 个月和 17 个月。[156] 该方案伴有很高发生率 3-4 级感染，而且对 del(17p)（CR 为 14%；中位 PFS 为 3 个月）或氟达拉滨耐药患者（CR 为 10%；中位 PFS 为 7 个月）并没有同样的疗效。

阿仑单抗治疗的复发/难治性 CLL 患者中，约 10%-25%出现 CMV 激活[144,149,151,157,158]。因此，阿仑单抗治疗期间监测 CMV 抗原具有重要意义。在给予含阿仑单抗方案的用药期间，有必要进行充分的抗感染预防，并密切监测早期感染迹象。

Ofatumumab 是一种完全人源性的 CD20 单克隆抗体，对氟达拉滨 + 阿仑单抗耐药性或因为巨块型淋巴结肿大不适用阿仑单抗治疗的 CLL 患者有效。[159]枢纽性国际临床试验的最终分析中，所使用的数据包括 206 位氟

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

达拉滨+阿仑单抗难治性 CLL（FA-ref；n=95）或氟达拉滨难治性+巨块型淋巴结肿大的 CLL 患者（BF-ref；n=11），结果显示 ofatumumab 治疗后，ORR 在 FA-ref 和 BF-ref 患者中分别为 51%和 44%。[160]FA-ref 和 BF-ref 两组中，中位 PFS 均为 5.5 个月，但是中位 OS 分别是 14 个月和 17 个月。最常见≥3 级的不良事件是感染（24%）和中性粒细胞减少（12%）。对 FA-ref CLL 患者（n=96）和 BF-ref CLL 患者（n = 111）的一项临时回顾性分析显示，ofatumumab 在既往有利妥昔单抗用药的 FA-ref CLL 患者中也有疗效并且有很好的耐受。[161] 有既往利妥昔单抗用药的 CLL、利妥昔单抗耐药 CLL 以及利妥昔单抗初治 CLL 的 ORR 分别为 43%、44%和 53%。中位 PFS 分别为 5.3、5.5 和 5.6 个月，中位总生存期分别为 15.5、15.5 和 20.2 个月。Ofatumumab 被批准用于治疗氟达拉滨 + 阿仑单抗耐药的 CLL。

Obinutuzumab 在有既往大剂量治疗的复发/难治性 CLL 患者中具有单药治疗的疗效。在一项有 20 例患者的 II 期研究（GAUGIN 研究）中，1000 mg 固定剂量的 obinutuzumab 得到 30%的最佳 ORR；中位 PFS 和缓解持续时间分别为 10.7 个月及 8.9 个月。[162] CLL11 研究的亚群分析表明，obinutuzumab + 苯丁酸氮芥的联合用药在对既往苯丁酸氮芥治疗耐药的 CLL 患者中也有很好的疗效。[163] 30 例交叉接受 obinutuzumab + 苯丁酸氮芥的患者中，有 87%的患者出现临床缓解（PR 占 77%，CR 占 7%，不完全 CR 占 3%）。交叉治疗开始后的中位 PFS 为 17.2 个月。

评估显示异基因造血干细胞移植（HSCT）能够改善晚期患者和有不良风险患者的预后。[164-170]在欧洲血液和骨髓移植组（EMBT）进行的一项回顾性分析中，异基因 HSCT 可使 del(17p)患者得到长期缓解。[169]中位随访 39 个月，3 年 PFS 和 OS 率分别为 37%和 44%。前瞻性多中心临床试验（GCLLSG CLL3X 研究）的最终结果也显示非清髓性异基因 HSCT 能够在大部分具有不良风险的 CLL 患者（定义为难治性、嘌呤类似物方案治疗后早期复发、自体 SCT 治疗后复发或出现不良基因异常的疾病进展）中诱导持续的 MRD 阴性无事件生存（EFS）211，212[170]该研究中，对于接受 HSCT 治疗的患者（N=90），4 年 EFS 和 OS 率分别为 42%和 65%；HSCT 治疗后 12 个月，52%的患者显示 MRD 阴性。[170]4 年非因疾病复发死亡率为 23%。其中，del（17p）患者（n=13)的 4 年 EFS 和 OS 率分别为 45%和 59%，与不伴 del（17p）的患者相比，生存率没有显著差异。此外，13 位（46%）del（17p）患者中的 6 位取得了持久的 MRD 阴性缓解 [170]

据了解，异基因 HSCT 研究存在很强的选择性偏差。尽管如此，现有非随机临床研究的证据表明，异基因 HSCT 可能是化学免疫治疗难治患者、或经过嘌呤类似物治疗后、12 个月内出现复发的患者的有效治疗选择 213。[171]

### 功能状态和合并症的评估

CLL 的诊断主要见于老年人，中位确诊年龄为 72 岁。约 70%患者确诊时≥65 岁，40%患者确诊时≥75 岁。[172] 老年患者中常出现合并症。此外，随着年龄的增大，器官功能和骨髓储备也会下降。

尽管化学免疫治疗方案目前被认为是较年轻或身体状况较好的老年患者的治疗标准，老年患者常因为器官功能下降、骨髓储备降低和/或合并症的存在而无法很好地耐受。[173] 在在老年初治 CLL 患者（≥ 65 岁）群体评估一线苯丁酸氮芥与氟达拉滨的第一项 III 期随机试验研究（CLL5）中，65%的患者在招募时存在至少一种合并症， 三分之一患者存在 2 种或以上的合并症。[85] 在该试验中，存在多种合并症是与病变分期或年龄相独立的负面预后因素。在多变量分析中，血清β2 微球蛋白升高和存在 2 种或以上合并症是更短 PFS 和 OS 的重要独立预测因素。[85] 一些回顾性研究同样报告了合并症对 CLL 患者预后的负面影响。[174-176]所报告的最常见合并症包括高血压（19-53%）、冠心病（7-24%）、高脂血症或脂肪代谢疾病（16-38%）及糖尿病（10-21%）。[174-176]

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

这些研究结果强调了在治疗选择前，除考虑患者年龄和体能状态，需要评估合并症情况。治疗方案相对于患者体质的耐受性是 CLL 治疗中的一个重要考虑因素。疾病累计评分表（CIRS）、Charlson 合并症指数和 NCI 合并症指数是一些可用于评估 CLL 患者合并症的评分体系。德国 CLL 研究组使用 CIRS 配合 CrCl 来评估临床试验入组患者的整体体质状况。[49,177]

## NCCN 建议

### 局灶性 SLL（安阿伯 I 期）

对有全身局部病变患者来说，局部放疗（RT）是合适的诱导治疗。在极少数患者中放疗可能是禁忌的，或是由于合并症或可能的长期毒性存在而成为次优的治疗选择。初始放疗后出现进展的局灶性 SLL 患者，应按照针对 SLL 患者（安阿伯 II-IV 期）的下述内容进行治疗。

### SLL（安阿伯 II-IV 期）或（Rai 0-IV 期）

一些患者中，疾病在早期可能有一个缓慢的发病过程；而在另外一些患者中，疾病快速进展至晚期，需要立即进行治疗。在无疾病症状的情况下，“观察等待”方法常适用于早期低危病变患者（Rai 分期 0；Binet A）。

Binet B 或伴中度风险病变（Rai 分期 I 或 II 期）的患者，若出现疾病进展证据或出现症状，可能会在治疗中获益。[4] 存在进行性血细胞减少的晚期或高危 CLL（Binet C；Rai III-IV 期）患者需要立即治疗。某些血细胞减少温和、稳定的患者可继续接受观察。

绝对淋巴细胞计数本身不是治疗指征，除非大于 200-300x$10^9$/L 或者出现白细胞淤滞相关症状。初始治疗的标准指征包括以下[4]：明显的疾病相关的症状，包括重度疲劳、体重减轻、盗汗和无感染发热；危及终末器官功能；进行性巨块型病变（脾或淋巴结增大）；进行性贫血或血小板减少症；或皮质类固醇治疗无效的自身免疫性贫血/血小板减少症。无症状患者应接受观察，直到（如上文提到的）指征明显。

鉴于本病目前尚不可治愈，《NCCN 指南》推荐将临床试验（如果在当地开展）作为所有存在治疗指征患者的首选治疗选择。缺乏合适临床试验时，包括在《NCCN 指南》中的治疗建议基于患者的年龄或功能状态（合并症指数/体能状态）以及 del(17p)或 del(11q)存在与否。

#### *伴明显合并症体弱患者的治疗*

Obinutuzumab + 苯丁酸氮芥（1 类推荐）[99] 、ofatumumab + 苯丁酸氮芥[114] 和利妥昔单抗 + 苯丁酸氮芥[97,98]是排除治疗嘌呤类似物治疗的伴明显合并症体弱患者的首选治疗选择。其他选择包括单用 obinutuzumab、利妥昔单抗、苯丁酸氮芥或皮质类固醇冲击治疗。[85,95,113] 见指南中的“*推荐治疗方案：体弱、有严重合并症的患者（不能耐受嘌呤类似物治疗）*”，了解其他推荐方案的列表。

#### *有足够功能状态患者的治疗*

有足够功能状态的患者可采用更积极或更强烈治疗，并应通过 FISH 检测是否存在细胞遗传学异常。患者年龄以及 del(17p)及 del(11q)的存在与否将有助于指导治疗选择，如下文所示。

#### *不伴 del(17p)或 del(11q)的 CLL*

*一线治疗方案*

对于 70 岁及以上、或 70 岁以下但有明显合并症的患者，obinutuzumab + 苯丁酸氮芥（1 类推荐）[99]是首选方案，然后是 ofatumumab + 苯丁酸氮芥[114]、利妥昔单抗 + 苯丁酸氮芥[97,98]或苯达莫司汀 ± 利妥昔单抗。[93,94,106]其他选择包括 obinutuzumab 单药治疗[113] 、氟达拉滨 ± 利妥昔单抗[58,85,100] 、 苯丁酸氮芥[85]、利妥昔单抗[95] 或克拉屈滨（用于极少数伴 CNS 疾病的患者）。[178]

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

在小于 70 岁无明显合并症的患者中，化学免疫治疗已经成为标准治疗方案。[49,58106] 一项 FCR 和 PCR 的随机比较表明，FCR 组的 CR 较高，但是两组之间的 ORR 和生存期没有差异。[105] 来自 CLL10 研究最终分析的数据证实，在 70 岁以下无明显合并症患者中，FCR 与苯达莫司汀 + 利妥昔单抗相比具有优越性。[106] 对于不适合化学免疫治疗的 70 岁或以上患者来说，苯达莫司汀 + 利妥昔单抗是一个合理的备选方案。[106,108]

对于 70 岁或以下没有明显合并症的患者，《NCCN 指南》推荐以推荐嘌呤类似物为基础的化学免疫疗法（FCR、FR、PCR）或苯达莫司汀 ± 利妥昔单抗。见指南中的“推荐治疗方案：不伴 del(17p) 或 del(11q) 的 CLL”，了解其他推荐方案的列表。

尽管氟达拉滨治疗口服制剂已得到了研究 [179-181]，并且已得到 FDA 批准用于治疗 CLL 患者（使用 1 种烷化剂治疗无缓解或出现进展的患者），但是其在 CLL 联合治疗方案中的使用尚未明确。此外，尚没有前瞻性随机临床试验对氟达拉滨口服制剂与静注制剂之间的疗效和安全性进行过比较。因此，《NCCN 指南》专家组当前并不能对氟达拉滨口服制剂的合适使用提供建议。

*二线治疗方案*

根据最近的美国 FDA 批准，依鲁替尼（1 类推荐）[124] 和 idelalisib ± 利妥昔单抗 [78,182] 被包括进来，作为复发或难治性疾病患者（不论其年龄和合并症）的首选治疗选择。

对于 70 岁及以上或者 70 岁以下但有合并症的患者，《NCCN 指南》包括了减量 FCR 或 PCR、苯达莫司汀 ± 利妥昔单抗、HDMP 或苯丁酸氮芥 ± 利妥昔单抗，ofatumumab 或 obinutuzumab 单药治疗、来那度胺或阿仑单抗 ± 利妥昔单抗或者剂量密集型利妥昔单抗作为备选治疗选择。

对于 70 岁以下无明显合并症的患者，《NCCN 指南》包括了化学免疫治疗（FCR、PCR、苯达莫司汀 ± 利妥昔单抗、氟达拉滨 + 阿仑单抗、CHOP + 利妥昔单抗、OFAR）、ofatumumab 或 obinutuzumab 单药治疗、来那度胺或阿仑单抗 ± 利妥昔单抗或者 HDMP + 利妥昔单抗作为备选治疗选择。某些患者（无明显合并症）可在再次诱导缓解之后考虑异基因 HSCT。

见指南中的“推荐治疗方案：不伴 del(17p) 或 del(11q) 的 CLL”，了解其他推荐方案的列表。

***伴 del(17p)的 CLL***

采用现有的化学免疫治疗方案，结局仍然很差。根据最近的美国 FDA 批准，依鲁替尼被包括进来，作为一线治疗或者复发或难治性 CLL 的选择 [117-119,124]。

建议伴 del(17p)的患者参加适合的临床试验。如果患者所在地区没有适合的临床试验，那么推荐的一线治疗方案包括依鲁替尼、化学免疫治疗（FCR 或 FR、HDMP + 利妥昔单抗）或阿仑单抗 ± 利妥昔单抗。依鲁替尼在伴 del(17p)的复发或难治性 CLL 患者中的疗效在先期情况下超过了替代方案，在这种治疗不存在禁忌的情况下应被视为最佳选择。

如果患者符合条件，一线治疗后出现缓解的患者应考虑进行异基因 HSCT 治疗。然而，随着新型靶向治疗的引入，此类前期情况下异基因 HSCT 的作用也发展当中。异基因 HSCT 后出现缓解的患者可行观察或将其纳入临床试验。

一线治疗无效的患者以及在一线治疗后部分缓解但不符合异基因 HSCT 条件的患者应当被纳入临床试验，或使用治疗复发或难治性疾病的二线治

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

疗方案进行治疗。依鲁替尼和 idelalisib ± 利妥昔单抗是复发或难治性疾病的首选治疗选择。

见指南中的“推荐治疗方案：伴 del(17p)的 CLL”，了解其他推荐方案的列表。

***伴 del(11q)的 CLL***

使用含烷化剂化学免疫治疗方案治疗的患者结局更好。

对于 70 岁及以上或 70 岁以下但有合并症的患者，首选一线治疗方案包括 obinutuzumab + 苯丁酸氮芥（1 类推荐）[99]，然后是 ofatumumab + 苯丁酸氮芥 [114] 、利妥昔单抗 + 苯丁酸氮芥 [97,98]或苯达莫司汀 ± 利妥昔单抗 [93,94,106]。其他选择包括环磷酰胺和泼尼松 ± 利妥昔单抗、苯丁酸氮芥或利妥昔单抗。

对于 70 岁以下不伴明显合并症的患者，一线治疗选择包括 FCR、苯达莫司汀 ± 利妥昔单抗或 PCR。

对于一线治疗后 CR 的患者，疾病进展前仅进行观察或将其纳入临床试验。如果患者符合条件，一线治疗后 PR 的患者应考虑进行异基因 HSCT 治疗。然而，随着新型靶向治疗的引入，异基因 HSCT 的作用也处于发展当中。移植后的治疗方案类似于 del(17p)患者的治疗方案。

一线治疗无效的患者以及在一线治疗后 PR 但不符合异基因 HSCT 治疗资格的患者，应参加临床试验，或是选择治疗复发或难治性疾病的二线治疗方案进行治疗。依鲁替尼和 idelalisib ± 利妥昔单抗是复发或难治性疾病的首选治疗选择。见指南中的“推荐治疗方案：伴 del(11q)的 CLL”，了解其他推荐方案在用于根据患者年龄和明显合并症的存在与否而推荐的治疗方案的列表。

**组织学转化**

大约 2-10%的 CLL 患者在治疗过程中会出现 Richter 综合征（组织学转化为 DLBCL 或霍奇金淋巴瘤）。[183-185] 组织学转化的发生率随着既往治疗方案数目的增加而增加。最近的报告将 NOTCH1 失活和 TP53 混乱以及 CDKN2A/B 识别为 Richter 转化的发病机制中可能涉及的遗传学途径。[186,187]

出现 Richter 转化的患者应使用最初为治疗 DLBCL 开发的化学免疫联合治疗方案治疗。[188,189]OFAR 和 hyper-CVAD + 利妥昔单抗也被用于出现 Richter 转化患者的治疗。[134,135,190] 出现 Richter 转化的患者在初始治疗出现缓解后可以考虑行异基因 HSCT。在一项非随机对比分析中，初始治疗达到 CR 或 PR 后接受异基因 HSCT 的患者，其估计累计 3 年生存率（75%）显著高于初始治疗有缓解但未接受异基因 HSCT 或因复发或难治性 Richter 转化接受异基因 HSCT 的患者（75%对 27%和 21%；$P$= 0.019））。[188] 对于初始治疗有缓解但因为年龄、合并症或缺乏合适供体而不适合异基因 HSCT 的 Richter 转化患者，HDT/ASCR 也可能是一种适合的治疗方案。[191]

有霍奇金淋巴瘤组织学特征的患者应接受霍奇金淋巴瘤治疗所用的标准方案。

包括伴幼稚淋巴细胞升高的CLL（CLL-PL）或加速CLL（存在扩增中心或高增殖率）在内的其他组织学转化与更严重的病程相关，最优治疗尚未确定。

**对 CLL 患者的支持治疗**

***感染***

CLL 患者由于基础疾病和使用免疫抑制剂治疗的原因，容易出现感染性并发症。感染性并发症是因免疫球蛋白水平进行性下降造成的，在既往治

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

疗过的患者中更为普遍。[192] 在诊断为 CLL 之前的 3 年内，40%的患者已有低球蛋白血症。[193] 既往接受过大量治疗的氟达拉滨难治性患者特别容易出现严重感染。在一项回顾性分析中，89%的氟达拉滨难治性 CLL 患者出现需要住院治疗的感染并发症 [194] 减少感染并发症发生的现有主要方案包括 IVIG（IgG<500mg/dL，反复感染）、抗感染预防性治疗和疫苗接种。

在随机研究中，IVIG 能够显著减少感染发生率，但是生存结局没有改善。[195-199] 抗菌预防性治疗可能是另一种有效替代方案。研究显示，与单纯多糖疫苗相比，蛋白和联合疫苗能诱导出更好的反应。[200,201] 一些研究报道称，组胺 2 型（H2）受体阻断剂能够增强疫苗的作用。[202,203]

在选定的（血清 IVIG<500mg/dl）复发性窦肺感染、需要静脉输注抗生素或住院的患者中，《指南》建议监测 IVIG 水平，每月给予 IVIG（0.3-0.5g/kg）以维持约 500mg/dl 的最低水平。对于因给定治疗方案而对特定感染易感的患者，抗感染预防性治疗也适合使用。建议对治疗过程中和之后接受嘌呤类似物和/或阿仑单抗的患者进行抗病毒和肺囊虫预防性治疗。建议用阿昔洛韦或等效药物预防疱疹病毒感染，用磺胺甲基异噁唑-甲氧苄氨嘧啶或等效药物进行卡氏肺囊虫肺炎（PCP）的预防治疗。

建议对所有患者每年注射流感疫苗和每 5 年注射肺炎球菌疫苗。[204] 所有活疫苗均应避免使用。CLL 患者对流感疫苗的反应较差，应当告知他们即使进行过疫苗接种，也应当在流感季节多加小心。

伴淋巴恶性肿瘤的乙肝病毒携带者发生 HBV 激活和乙肝的风险较高 [205]，尤其对于采用 CD20 单克隆抗体（如利妥昔单抗和 ofatumumab）治疗的患者。[206] 关于预防乙肝病毒激活的治疗建议（包括监测和抗病毒药物预防或先驱性治疗）在《NHL 指南》的综合支持治疗章节进行了论述。

巨细胞病毒（CMV）再激活是应用阿仑单抗患者常见的感染性事件，发生在多达 25%的患者中。[110,111,144,149,157,207] 尽管 CMV 监测和治疗的标准方法尚存在争议，当前做法包括：如果阿仑单抗治疗前存在 CMV 病毒血症，预防性使用更昔洛韦（口服或静脉注射）[208]，或治疗中病毒载量出现增加时，预先使用这些药物。[209,210]

临床医生应知道 CLL 患者接受含阿仑单抗方案的治疗后，具有很高的巨细胞病毒激活风险。用聚合酶链反应（PCR）化验定期监测 CMV 抗原是 CMV 再激活治疗中的一个有效措施。[211]《NCCN 指南》推荐阿仑单抗治疗期间和治疗完成后 2 月内，常规监测 CMV 病毒血症（每 2-3 周 1 次）。必要时，请传染病专家协助诊治。

***自身免疫性血细胞减少***

自身免疫性溶血性贫血（AIHA）、免疫介导的血小板减少，也被称为免疫性血小板减少性紫癜（ITP）和纯红细胞再生障碍性贫血（PRCA），是 CLL 患者中最为常见的自身免疫性血细胞减少症。[212,213] 建议患者进行骨髓检查，以验证对自身免疫性血细胞减少症的诊断。

AIHA 是自身免疫性血细胞减少症最常见的形式。尽管直接抗球蛋白试验（DAT）已被用于诊断 AIHA，但是大多数 AIHA 患者的 DAT 为阴性，所以需要另外的标记物，如低结合珠蛋白、网织红细胞升高和 LDH 来确认 AIHA 的诊断 243[214] 晚期疾病、非突变 IGHV、血清 β 2-微球蛋白水平升高和 ZAP-70 高表达的患者也有发生 AIHA 的高风险。[214-217] 嘌呤类似物为基础的治疗与 AIHA 的发生相关。最近的研究报告，氟达拉滨或苯丁酸氮芥治疗的患者 AIHA 发病率高于接受以氟达拉滨为基础的联合方案的患者。[214,218]AIHA 患者并没有被禁止使用含氟达拉滨的联合治疗方案，但是治疗期间需对其进行密切观察。对 AIHA 严重的病例，应当停止氟达拉滨治疗，并且今后应当避免使用氟达拉滨。

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

无论常见的临床预后指标如何，CLL 患者发生 ITP 后的生存率均较低[219]在最近的一项意大利研究中，高 WBC 计数、非突变 IGHV、阳性 DAT 和 ZAP-70 阳性与 CLL 患者发生 ITP 相关。[219]

在大多数情况下，AIHA 和 ITP 均可用皮质类固醇进行治疗。对于皮质类固醇难治性的病例，应进行 IVIG、环孢菌素[220]和脾切除治疗。利妥昔单抗对治疗自身免疫性血细胞减少症患者同样有效。[221-227]最近，合成的血小板生成素样药物，如罗米司亭（romiplostim）和艾曲波帕在治疗 ITP 相关的血小板减少症时显示可喜的结果。[228-231] 罗米司亭和艾曲波帕均已被 FDA 批准用于治疗皮质类固醇、IVIG 和脾切除术难治的 ITP 患者的血小板减少症。

PRCA 在 CLL 患者中不太常见。PRCA 可以用皮质类固醇、环磷酰胺、环孢素或抗胸腺细胞球蛋白进行治疗。[213] 皮质类固醇在 PRCA 治疗方面往往逊于 ITP 或 AIHA。对于难治性患者，必要时进行异基因 HSCT 治疗。同样建议所有 PRCA 患者对细小病毒 B19 进行检测，因为 IVIG 对有细小病毒 B19 感染证据的患者通常有效。[213]

***燃瘤反应***

燃瘤反应常被报告发生于采用来那度胺治疗的 CLL 患者。II 期试验中复发/难治性 CLL 患者采用单药来那度胺治疗，约 30-60%患者发生燃瘤反应。[140,141]报告称一线采用该药的情况下发生燃瘤反应的几率更高（约为 50-90%）尽管这些反应仅限于 1 或 2 级事件。[88,90]燃瘤反应通常表现为痛性淋巴结增大，可伴有脾脏增大、低热、皮疹、和/或骨痛。燃瘤反应更常发生于基线伴有淋巴结增大的患者（＞5cm）。[141] 对于采用含来那度胺方案治疗时出现燃瘤反应的患者，专家组建议采用类固醇治疗淋巴结肿大和炎症，使用抗组胺药治疗皮疹/瘙痒。治疗开始前伴巨块淋巴结（＞5cm）患者，可考虑在治疗的前 10-14 天使用类固醇预防燃瘤反应。如果在开始使用来那度胺前先开始使用抗 CD20 单克隆抗体至少一周，采用联合治疗方案患者中严重的燃瘤反应通常比较罕见。

***静脉血栓栓塞性疾病***

在伴骨髓增生异常综合征或多发性骨髓瘤的患者中，尤其在联用地塞米松或化疗药物时，来那度胺与更高的静脉血栓栓塞性疾病（深静脉血栓或肺栓塞）风险相关。[92,232-236]对于采用含来那度胺或沙利度胺联合治疗方案的多发性骨髓瘤患者，已发布的指南建议使用低分子量肝素或华法林进行预防性抗凝治疗，以预防静脉血栓栓塞性疾病。[234]CLL 患者采用来那度胺治疗也可伴有静脉血栓栓塞事件，[140,141,237]但目前并不常规进行预防性抗凝治疗。对基线时有极高血小板计数的患者，可考虑每日少量服用阿司匹林（每日 81mg）。

***肿瘤溶解综合征***

白细胞计数高的 CLL 患者可能会偶尔出现肿瘤溶解综合征（TLS），应按照指南中支持治疗章节“肿瘤溶解综合征”中的治疗方案进行相应处理。

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

## 参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015;65:5-29. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559415.

2. Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. J Natl Cancer Inst 2000;92:1240-1251. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10922409.

3. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997;89:3909-3918. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166827.

4. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008;111:5446-5456. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18216293.

5. Tsimberidou AM, Wen S, O'Brien S, et al. Assessment of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma by absolute lymphocyte counts in 2,126 patients: 20 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. J Clin Oncol 2007;25:4648-4656. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925562.

6. U.S. National Library of Medicine Key MEDLINE® Indicators Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html.

7. Rawstron AC. Monoclonal B-cell lymphocytosis. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009:430-439. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008229.

8. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2008;359:575-583. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18687638.

9. Baliakas P, Iskas M, Gardiner A, et al. Chromosomal translocations and karyotype complexity in chronic lymphocytic leukemia: a systematic reappraisal of classic cytogenetic data. Am J Hematol 2014;89:249-255. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24166834.

10. Woyach JA, Ruppert AS, Lozanski G, et al. Association of disease progression on ibrutinib therapy with the acquisition of resistance mutations: A single-center experience of 267 patients [abstract]. J Clin Oncol 2014;32 (15_suppl):Abstract 7010. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/15_suppl/7010.

11. Thompson PA, Wierda WG, Ferrajoli A, et al. Complex Karyotype, Rather Than Del(17p), Is Associated with Inferior Outcomes in Relapsed or Refractory CLL Patients Treated with Ibrutinib-Based Regimens. Blood 2014;124:Abstract 22. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/124/21/22.

12. Dicker F, Schnittger S, Haferlach T, et al. Immunostimulatory oligonucleotide-induced metaphase cytogenetics detect chromosomal aberrations in 80% of CLL patients: A study of 132 CLL cases with correlation to FISH, IgVH status, and CD38 expression. Blood 2006;108:3152-3160. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16840733.

13. Put N, Konings P, Rack K, et al. Improved detection of chromosomal abnormalities in chronic lymphocytic leukemia by conventional cytogenetics using CpG oligonucleotide and interleukin-2 stimulation: A Belgian multicentric study. Genes Chromosomes Cancer 2009;48:843-853. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19582829.

14. Struski S, Gervais C, Helias C, et al. Stimulation of B-cell lymphoproliferations with CpG-oligonucleotide DSP30 plus IL-2 is more effective than with TPA to detect clonal abnormalities. Leukemia 2009;23:617-619. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18830262.

15. Heerema NA, Byrd JC, Dal Cin PS, et al. Stimulation of chronic lymphocytic leukemia cells with CpG oligodeoxynucleotide gives consistent karyotypic results among laboratories: a CLL Research Consortium (CRC) Study. Cancer Genet Cytogenet 2010;203:134-140. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21156225.

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

16. Crespo M, Bosch F, Villamor N, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2003;348:1764-1775. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12724482.

17. Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999;94:1840-1847. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477712.

18. Del Poeta G, Maurillo L, Venditti A, et al. Clinical significance of CD38 expression in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2001;98:2633-2639. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11675331.

19. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000;343:1910-1916. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11136261.

20. Hallek M, Langenmayer I, Nerl C, et al. Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease progression in early, nonsmoldering chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999;93:1732-1737. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10029603.

21. Hallek M, Wanders L, Ostwald M, et al. Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. Leuk Lymphoma 1996;22:439-447. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8882957.

22. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999;94:1848-1854. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477713.

23. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE, et al. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. Blood 2002;99:1023-1029. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11807008.

24. Ibrahim S, Keating M, Do KA, et al. CD38 expression as an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Blood 2001;98:181-186. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11418478.

25. Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, et al. ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. Lancet 2004;363:105-111. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14726163.

26. Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, et al. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2004;351:893-901. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15329427.

27. Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS, et al. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. Blood 2003;101:4944-4951. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12595313.

28. Bulian P, Shanafelt TD, Fegan C, et al. CD49d is the strongest flow cytometry-based predictor of overall survival in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2014;32:897-904. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24516016.

29. Tobin G, Thunberg U, Johnson A, et al. Somatically mutated Ig V(H)3-21 genes characterize a new subset of chronic lymphocytic leukemia. Blood 2002;99:2262-2264. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11877310.

30. Krober A, Bloehdorn J, Hafner S, et al. Additional genetic high-risk features such as 11q deletion, 17p deletion, and V3-21 usage characterize discordance of ZAP-70 and VH mutation status in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2006;24:969-975. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418492.

31. Krober A, Seiler T, Benner A, et al. V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2002;100:1410-1416. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12149225.

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

32. Oscier D, Wade R, Davis Z, et al. Prognostic factors identified three risk groups in the LRF CLL4 trial, independent of treatment allocation. Haematologica 2010;95:1705-1712. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20511662.

33. Oscier DG, Gardiner AC, Mould SJ, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in CLL: clinical stage, IGVH gene mutational status, and loss or mutation of the p53 gene are independent prognostic factors. Blood 2002;100:1177-1184. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12149195.

34. Gentile M, Mauro FR, Calabrese E, et al. The prognostic value of CD38 expression in chronic lymphocytic leukaemia patients studied prospectively at diagnosis: a single institute experience. Br J Haematol 2005;130:549-557. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16098069.

35. Del Principe MI, Del Poeta G, Buccisano F, et al. Clinical significance of ZAP-70 protein expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Blood 2006;108:853-861. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16601244.

36. Rassenti LZ, Jain S, Keating MJ, et al. Relative value of ZAP-70, CD38, and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2008;112:1923-1930. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18577710.

37. Corcoran M, Parker A, Orchard J, et al. ZAP-70 methylation status is associated with ZAP-70 expression status in chronic lymphocytic leukemia. Haematologica 2005;90:1078-1088. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16079107.

38. Claus R, Lucas DM, Stilgenbauer S, et al. Quantitative DNA methylation analysis identifies a single CpG dinucleotide important for ZAP-70 expression and predictive of prognosis in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2012;30:2483-2491. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22564988.

39. Claus R, Lucas DM, Ruppert AS, et al. Validation of ZAP-70 methylation and its relative significance in predicting outcome in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2014;124:42-48. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24868078.

40. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. Blood 2008;112:975-980. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18411418.

41. Tsimberidou AM, Tam C, Wierda W, et al. Beta-2 microglobulin (B2M) is an independent prognostic factor for clinical outcomes in patients with CLL treated with frontline fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) regardless of age, creatinine clearance (CrCl) [abstract]. J Clin Oncol 2007;25:Abstract 7034. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/7034.

42. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, et al. Characteristics associated with important clinical end points in patients with chronic lymphocytic leukemia at initial treatment. J Clin Oncol 2009;27:1637-1643. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224852.

43. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, et al. Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2007;109:4679-4685. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17299097.

44. Shanafelt TD, Jenkins G, Call TG, et al. Validation of a new prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. Cancer 2009;115:363-372. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19090008.

45. Molica S, Mauro FR, Callea V, et al. The utility of a prognostic index for predicting time to first treatment in early chronic lymphocytic leukemia: the GIMEMA experience. Haematologica 2010;95:464-469. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19903673.

46. Neilson JR, Auer R, White D, et al. Deletions at 11q identify a subset of patients with typical CLL who show consistent disease progression and reduced survival. Leukemia 1997;11:1929-1932. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9369428.

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

47. Austen B, Skowronska A, Baker C, et al. Mutation status of the residual ATM allele is an important determinant of the cellular response to chemotherapy and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia containing an 11q deletion. J Clin Oncol 2007;25:5448-5457. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968022.

48. Tsimberidou AM, Tam C, Abruzzo LV, et al. Chemoimmunotherapy may overcome the adverse prognostic significance of 11q deletion in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. Cancer 2009;115:373-380. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117034.

49. 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. Lancet 2010;376:1164-1174. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888994.

50. Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:230-239. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17658394.

51. Stilgenbauer S, Sander S, Bullinger L, et al. Clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia: acquisition of high-risk genomic aberrations associated with unmutated VH, resistance to therapy, and short survival. Haematologica 2007;92:1242-1245. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17666364.

52. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, et al. Multivariable model for time to first treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2011;29:4088-4095. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969505.

53. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2014;124:49-62. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24797299.

54. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, et al. TP53 Mutation and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol 2010;28:4473-4479. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20697090.

55. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. Blood 2014;123:3247-3254. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24652989.

56. Gonzalez D, Martinez P, Wade R, et al. Mutational status of the TP53 gene as a predictor of response and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the LRF CLL4 trial. J Clin Oncol 2011;29:2223-2229. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21483000.

57. Rossi D, Cerri M, Deambrogi C, et al. The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness. Clin Cancer Res 2009;15:995-1004. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188171.

58. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Chemoimmunotherapy With Fludarabine and Rituximab Produces Extended Overall Survival and Progression-Free Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia: Long-Term Follow-Up of CALGB Study 9712. J Clin Oncol 2011;29:1349-1355. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21321292.

59. Fabbri G, Rasi S, Rossi D, et al. Analysis of the chronic lymphocytic leukemia coding genome: role of NOTCH1 mutational activation. J Exp Med 2011;208:1389-1401. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670202.

60. Puente XS, Pinyol M, Quesada V, et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. Nature 2011;475:101-105. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642962.

61. Wang L, Lawrence MS, Wan Y, et al. SF3B1 and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2011;365:2497-2506. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22150006.

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

62. Quesada V, Conde L, Villamor N, et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia. Nat Genet 2012;44:47-52. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22158541.

63. Rossi D, Fangazio M, Rasi S, et al. Disruption of BIRC3 associates with fludarabine chemorefractoriness in TP53 wild-type chronic lymphocytic leukemia. Blood 2012;119:2854-2862. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22308293.

64. Messina M, Del Giudice I, Khiabanian H, et al. Genetic lesions associated with chronic lymphocytic leukemia chemo-refractoriness. Blood 2014;123:2378-2388. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24550227.

65. Rossi D, Rasi S, Spina V, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2013;121:1403-1412. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23243274.

66. Oscier DG, Rose-Zerilli MJ, Winkelmann N, et al. The clinical significance of NOTCH1 and SF3B1 mutations in the UK LRF CLL4 trial. Blood 2013;121:468-475. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23086750.

67. Schnaiter A, Paschka P, Rossi M, et al. NOTCH1, SF3B1, and TP53 mutations in fludarabine-refractory CLL patients treated with alemtuzumab: results from the CLL2H trial of the GCLLSG. Blood 2013;122:1266-1270. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23821658.

68. Rossi D, Rasi S, Spina V, et al. Different impact of NOTCH1 and SF3B1 mutations on the risk of chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome. Br J Haematol 2012;158:426-429. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22571487.

69. Villamor N, Conde L, Martinez-Trillos A, et al. NOTCH1 mutations identify a genetic subgroup of chronic lymphocytic leukemia patients with high risk of transformation and poor outcome. Leukemia 2013;27:1100-1106. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23295735.

70. Conte MJ, Bowen DA, Wiseman GA, et al. Use of positron emission tomography-computed tomography in the management of patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Leuk Lymphoma 2014;55:2079-2084. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24286263.

71. Falchi L, Keating MJ, Marom EM, et al. Correlation between FDG/PET, histology, characteristics, and survival in 332 patients with chronic lymphoid leukemia. Blood 2014;123:2783-2790. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24615780.

72. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1975;46:219-234. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1139039.

73. Binet J, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 1981;48:198-206. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7237385.

74. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. Blood 1996;87:4990-4997. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8652811.

75. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2012;30:2820-2822. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22778323.

76. Chanan-Khan A, Miller KC, Lawrence D, et al. Tumor flare reaction associated with lenalidomide treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia predicts clinical response. Cancer 2011;117:2127-2135. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523725.

77. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2013;369:32-42. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23782158.

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

78. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2014;370:997-1007. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24450857.

79. Woyach JA, Smucker K, Smith LL, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. Blood 2014;123:1810-1817. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24415539.

80. Kovacs G, Boettcher S, Bahlo J, et al. Value of Minimal Residual Disease (MRD) Negative Status at Response Evaluation in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Combined Analysis of Two Phase III Studies of the German CLL Study Group (GCLLSG). Blood 2014;124:Abstract 23. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/124/21/23.

81. Raphael B, Andersen JW, Silber R, et al. Comparison of chlorambucil and prednisone versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone as initial treatment for chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of an Eastern Cooperative Oncology Group randomized clinical trial. J Clin Oncol 1991;9:770-776. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2016618.

82. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000;343:1750-1757. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11114313.

83. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Long-Term Survival Analysis of the North American Intergroup Study C9011 Comparing Fludarabine (F) and Chlorambucil (C) in Previously Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ASH Annual Meeting Abstracts 2009;114:536-. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;114/22/536.

84. Leporrier M, Chevret S, Cazin B, et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. Blood 2001;98:2319-2325. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11588025.

85. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. Blood 2009;114:3382-3391. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19605849.

86. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2006;107:885-891. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16219797.

87. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. J Clin Oncol 2007;25:793-798. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17283364.

88. Chen CI, Bergsagel PL, Paul H, et al. Single-agent lenalidomide in the treatment of previously untreated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2011;29:1175-1181. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21189385.

89. Chen CI, Paul H, Wang T, et al. Long-term follow-up of a phase 2 trial of single agent lenalidomide in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2014;165:731-733. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24611934.

90. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al. Lenalidomide as initial therapy of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2011;118:3489-3498. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21725050.

91. Strati P, Keating MJ, Wierda WG, et al. Lenalidomide induces long-lasting responses in elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2013;122:734-737. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23801633.

92. U.S. Food and Drug Administration. FDA Statement: FDA halts clinical trial of drug Revlimid (lenalidomide) for chronic lymphocytic leukemia due to safety

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

concerns. 2013. Available at: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm361444.htm. Accessed July 2013

93. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2009;27:4378-4384. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652068.

94. Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. Br J Haematol 2012;159:67-77. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22861163.

95. Hainsworth JD, Litchy S, Barton JH, et al. Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. J Clin Oncol 2003;21:1746-1751. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12721250.

96. Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2009;23:1779-1789. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19693094.

97. Foa R, Giudice ID, Cuneo A, et al. Chlorambucil plus Rituximab with or without Maintenance Rituximab as First-Line Treatment for Elderly Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. Am J Hematol 2014;89:480-486. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24415640.

98. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, et al. Rituximab Plus Chlorambucil As First-Line Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of an Open-Label Phase II Study. J Clin Oncol 2014;32:1236-1241. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24638012.

99. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med 2014;370:1101-1111. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24401022.

100. Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). Blood 2003;101:6-14. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393429.

101. Byrd JC, Rai K, Peterson BL, et al. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. Blood 2005;105:49-53. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15138165.

102. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2005;23:4079-4088. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15767648.

103. Kay NE, Geyer SM, Call TG, et al. Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. Blood 2007;109:405-411. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008537.

104. Kay NE, Wu W, Kabat B, et al. Pentostatin and rituximab therapy for previously untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. Cancer 2010;116:2180-2187. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20187101.

105. Reynolds C, Di Bella N, Lyons RM, et al. A Phase III trial of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab vs. pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Invest New Drugs 2012;30:1232-1240. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21922186.

106. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in Combination With Rituximab for Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2012;30:3209-3216. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22869884.

107. Leblond V, Laribi K, Ilhan O, et al. Rituximab in Combination with Bendamustine or Chlorambucil for Treating Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Interim Results of a Phase IIIb Study (MaBLe) [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 2744. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/2744.

108. Eichhorst B, Fink AM, Busch R, et al. Frontline Chemoimmunotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Shows Superior Efficacy in Comparison to Bendamustine (B) and Rituximab (BR) in Previously Untreated and Physically Fit Patients (pts) with Advanced Chronic Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Final Analysis of an International, Randomized Study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study)[abstract]. Blood 2014;124:Abstract 19. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/124/21/19.

109. James DF, Werner L, Brown JR, et al. Lenalidomide and rituximab for the initial treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter clinical-translational study from the chronic lymphocytic leukemia research consortium. J Clin Oncol 2014;32:2067-2073. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24868031.

110. Lundin J, Kimby E, Bjorkholm M, et al. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). Blood 2002;100:768-773. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12130484.

111. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2007;25:5616-5623. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984186.

112. Parikh SA, Keating MJ, O'Brien S, et al. Frontline chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, alemtuzumab, and rituximab for high-risk chronic lymphocytic leukemia. Blood 2011;118:2062-2068. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21750315.

113. Flynn JM, Byrd JC, Kipps TJ, et al. Obinutuzumab (GA101) 1,000 mg versus 2,000 mg in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): Results of the phase II GAGE (GAO4768g) trial. J Clin Oncol 2014;32:7083. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/15_suppl/7083.

114. Robak T, Janssens A, Govindbabu K, et al. Ofatumumab + Chlorambucil Versus Chlorambucil Alone In Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results Of The Phase III Study Complement 1 (OMB110911) [abstract]. Blood 2013;122:Abstract 528. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/122/21/528.

115. Burger JA, Montserrat E. Coming full circle: 70 years of chronic lymphocytic leukemia cell redistribution, from glucocorticoids to inhibitors of B-cell receptor signaling. Blood 2013;121:1501-1509. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23264597.

116. Fowler N, Davis E. Targeting B-cell receptor signaling: changing the paradigm. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013;2013:553-560. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24319231.

117. O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. Lancet Oncol 2014;15:48-58. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24332241.

118. O'Brien SM, Furman RR, Coutre SE, et al. Independent evaluation of ibrutinib efficacy 3 years post-initiation of monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia including deletion 17p disease [abstract]. J Clin Oncol 2014;32(15_suppl):Abstract 7014. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/15_suppl/7014.

119. Wiestner A, Farooqui M, Valdez J, et al. Single agent ibrutinib (PCI-32765) is highly effective in chronic lymphocytic leukaemia patients with 17p deletion. Hematol Oncol 2013;31 (Suppl 1):98 (Abstract 008). Available at: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.2057/pdf.

120. Zelenetz AD, Lamanna N, Kipps TJ, et al. A Phase 2 Study of Idelalisib Monotherapy in Previously Untreated Patients ≥65 Years with Chronic

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). Blood 2014;124:Abstract 1986. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/124/21/1986.

121. O'Brien S, Lamanna N, Kipps TJ, et al. Update on a Phase 2 Study of Idelalisib in Combination with Rituximab in Treatment-Naïve Patients ≥65 Years with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). Blood 2014;124:Abstract 1994. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/124/21/1994.

122. Brown JR, Byrd JC, Coutre SE, et al. Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110delta, for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Blood 2014;123:3390-3397. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24615777.

123. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. J Clin Oncol 2013;31:88-94. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23045577.

124. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med 2014;371:213-223. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881631.

125. Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, et al. Updated Efficacy Including Genetic and Clinical Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATETM Trial of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Blood 2014;124:Abstract 3331. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/124/21/3331.

126. O'Brien S, Jones JA, Coutre S, et al. Efficacy and Safety of Ibrutinib in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Leukemia with 17p Deletion: Results from the Phase II RESONATE™-17 Trial. Blood 2014;124:Abstract 327. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/124/21/327.

127. Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, et al. Second Interim Analysis of a Phase 3 Study of Idelalisib (ZYDELIG®) Plus Rituximab (R) for Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Efficacy Analysis in Patient Subpopulations with Del(17p) and Other Adverse Prognostic Factors. Blood 2014;124:Abstract 330. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/124/21/330.

128. Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, et al. Efficacy of idelalisib in CLL subpopulations harboring del(17p) and other adverse prognostic factors: Results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [abstract]. J Clin Oncol 2014;32(15_suppl):Abstract 7011. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/15_suppl/7011.

129. Wierda W, O'Brien S, Wen S, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2005;23:4070-4078. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15767647.

130. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. Blood 2011;117:3016-3024. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21245487.

131. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2010;28:1756-1765. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194844.

132. Lamanna N, Kalaycio M, Maslak P, et al. Pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab is an active, well-tolerated regimen for patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2006;24:1575-1581. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16520464.

133. Weiss MA, Maslak PG, Jurcic JG, et al. Pentostatin and cyclophosphamide: an effective new regimen in previously treated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2003;21:1278-1284. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12663715.

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

134. Tsimberidou AM, Wierda WG, Plunkett W, et al. Phase I-II study of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab combination therapy in patients with Richter's syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2008;26:196-203. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182662.

135. Tsimberidou AM, Wierda WG, Wen S, et al. Phase I-II clinical trial of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab therapy in aggressive relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia or Richter syndrome. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013;13:568-574. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810245.

136. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine Combined With Rituximab in Patients With Relapsed and/or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2011:3559-3566. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844497.

137. Bowen DA, Call TG, Jenkins GD, et al. Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. Leuk Lymphoma 2007;48:2412-2417. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18067017.

138. Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2008;22:2048-2053. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18754025.

139. Dungarwalla M, Evans SO, Riley U, et al. High dose methylprednisolone and rituximab is an effective therapy in advanced refractory chronic lymphocytic leukemia resistant to fludarabine therapy. Haematologica 2008;93:475-476. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18310545.

140. Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. J Clin Oncol 2006;24:5343-5349. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17088571.

141. Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. Blood 2008;111:5291-5297. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18334676.

142. Andritsos LA, Johnson AJ, Lozanski G, et al. Higher doses of lenalidomide are associated with unacceptable toxicity including life-threatening tumor flare in patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2008;26:2519-2525. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18427150.

143. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al. Phase II Study of Lenalidomide and Rituximab As Salvage Therapy for Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol 2013;31:584-591. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23270003.

144. Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. Blood 2002;99:3554-3561. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11986207.

145. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. Blood 2004;103:3278-3281. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14726385.

146. Osuji NC, Del Giudice I, Matutes E, et al. The efficacy of alemtuzumab for refractory chronic lymphocytic leukemia in relation to cytogenetic abnormalities of p53. Haematologica 2005;90:1435-1436. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16219582.

147. Cortelezzi A, Pasquini MC, Sarina B, et al. A pilot study of low-dose subcutaneous alemtuzumab therapy for patients with chemotherapy-refractory chronic lymphocytic leukemia. Haematologica 2005;90:410-412. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15749678.

148. Karlsson C, Lundin J, Kimby E, et al. Phase II study of subcutaneous alemtuzumab without dose escalation in patients with advanced-stage, relapsed

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2009;144:78-85. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19016731.

149. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2009;27:3994-4001. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19597025.

150. Varghese AM, Sayala HA, Moreton P, et al. Long term survival report of the UKCLL02 trial: a phase II study of subcutaneous alemtuzumab in patients with fludarabine refractory CLL (on behalf of the NCRI CLL trials sub-group). Blood 2010;116:922. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/922.

151. Fiegl M, Stauder R, Steurer M, et al. Alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia: final results of a large observational multicenter study in mostly pretreated patients. Ann Hematol 2014;93:267-277. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24292560.

152. Elter T, Borchmann P, Schulz H, et al. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II trial. J Clin Oncol 2005;23:7024-7031. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145065.

153. Elter T, Gercheva-Kyuchukova L, Pylylpenko H, et al. Fludarabine plus alemtuzumab versus fludarabine alone in patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia: a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2011;12:1204-1213. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21992852.

154. Elter T, James R, Busch R, et al. Fludarabine and cyclophosphamide in combination with alemtuzumab in patients with primary high-risk, relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2012;26:2549-2552. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22584787.

155. Faderl S, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Alemtuzumab by continuous intravenous infusion followed by subcutaneous injection plus rituximab in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia recurrence. Cancer 2010;116:2360-2365. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20225334.

156. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Cyclophosphamide, fludarabine, rituximab and alemtuzumab (CFAR) as salvage therapy for heavily pre-treated patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2011;118:2085-2093. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670470.

157. Nguyen DD, Cao TM, Dugan K, et al. Cytomegalovirus viremia during Campath-1H therapy for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia. Clin Lymphoma 2002;3:105-110. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12435283.

158. Cortelezzi A, Pasquini MC, Gardellini A, et al. Low-dose subcutaneous alemtuzumab in refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL): results of a prospective, single-arm multicentre study. Leukemia 2009;23:2027-2033. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19641526.

159. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2010;28:1749-1755. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194866.

160. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Final analysis from the international trial of single-agent ofatumumab in patients with fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 921. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/921.

161. Wierda WG, Padmanabhan S, Chan GW, et al. Ofatumumab is active in patients with fludarabine-refractory CLL irrespective of prior rituximab: results from the phase II international study. Blood 2011;118:5126-5129. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21856867.

162. Cartron G, de Guibert S, Dilhuydy MS, et al. Obinutuzumab (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final data from the phase 1/2

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

GAUGUIN study. Blood 2014;124:2196-2202. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25143487.

163. Goede V, Engelke A, Fischer K, et al. Salvage Therapy with Obinutuzumab (GA101) Plus Chlorambucil (Clb) after Treatment Failure of Clb Alone in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Comorbidities: Results of the CLL11 Study. Blood 2014;124:Abstract 3327. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/124/21/3327.

164. Gribben JG, Zahrieh D, Stephans K, et al. Autologous and allogeneic stem cell transplantations for poor-risk chronic lymphocytic leukemia. Blood 2005;106:4389-4396. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16131571.

165. Khouri IF, Keating MJ, Saliba RM, Champlin RE. Long-term follow-up of patients with CLL treated with allogeneic hematopoietic transplantation. Cytotherapy 2002;4:217-221. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12194718.

166. Sorror ML, Storer BE, Sandmaier BM, et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. J Clin Oncol 2008;26:4912-4920. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794548.

167. Khouri IF, Saliba RM, Admirand J, et al. Graft-versus-leukaemia effect after non-myeloablative haematopoietic transplantation can overcome the unfavourable expression of ZAP-70 in refractory chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2007;137:355-363. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17456058.

168. Moreno C, Villamor N, Colomer D, et al. Allogeneic stem-cell transplantation may overcome the adverse prognosis of unmutated VH gene in patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2005;23:3433-3438. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809449.

169. Schetelig J, van Biezen A, Brand R, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: a retrospective European Group for Blood and Marrow Transplantation analysis. J Clin Oncol 2008;26:5094-5100. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711173.

170. Dreger P, Dohner H, Ritgen M, et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. Blood 2010;116:2438-2447. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20595516.

171. Tsimberidou AM, Keating MJ. Treatment of fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. Cancer 2009;115:2824-2836. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19402170.

172. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Chronic Lymphocytic Leukemia. Bethesda, MD: 2012. Available at: http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html. Accessed August 2012.

173. Eichhorst B, Goede V, Hallek M. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma 2009;50:171-178. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19197731.

174. Thurmes P, Call T, Slager S, et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma 2008;49:49-56. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18203011.

175. Goede V, Cramer P, Busch R, et al. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. Haematologica 2014;99:1095-1100. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24584349.

176. Satram-Hoang S, Reyes C, Hoang KQ, et al. Treatment practice in the elderly patient with chronic lymphocytic leukemia-analysis of the combined SEER and Medicare database. Ann Hematol 2014;93:1335-1344. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24638841.

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

177. Salvi F, Miller MD, Grilli A, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. J Am Geriatr Soc 2008;56:1926-1931. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18811613.

178. Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, et al. Cladribine with or without prednisone in the treatment of previously treated and untreated B-cell chronic lymphocytic leukaemia - updated results of the multicentre study of 378 patients. Br J Haematol 2000;108:357-368. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10691866.

179. Cazin B, Divine M, Lepretre S, et al. High efficacy with five days schedule of oral fludarabine phosphate and cyclophosphamide in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2008;143:54-59. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18710390.

180. Dearden CE, Richards S, Else M, et al. A comparison of the efficacy and safety of oral and intravenous fludarabine in chronic lymphocytic leukemia in the LRF CLL4 trial. Cancer 2010. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21157963.

181. Rossi JF, van Hoof A, de Boeck K, et al. Efficacy and safety of oral fludarabine phosphate in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2004;22:1260-1267. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051774.

182. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. N Engl J Med 2014;370:1008-1018. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24450858.

183. Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. Cancer 2005;103:216-228. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15578683.

184. Tsimberidou AM, O'Brien S, Kantarjian HM, et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: the M. D. Anderson Cancer Center experience. Cancer 2006;107:1294-1302. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16902984.

185. Rossi D, Gaidano G. Richter syndrome: molecular insights and clinical perspectives. Hematol Oncol 2009;27:1-10. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19206112.

186. Chigrinova E, Rinaldi A, Kwee I, et al. Two main genetic pathways lead to the transformation of chronic lymphocytic leukemia to Richter syndrome. Blood 2013;122:2673-2682. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24004666.

187. Fabbri G, Khiabanian H, Holmes AB, et al. Genetic lesions associated with chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome. J Exp Med 2013;210:2273-2288. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127483.

188. Tsimberidou AM, O'Brien S, Khouri I, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation. J Clin Oncol 2006;24:2343-2351. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16710033.

189. Tadmor T, Shvidel L, Goldschmidt N, et al. Hodgkin's variant of Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia; a retrospective study from the Israeli CLL study group. Anticancer Res 2014;34:785-790. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24511013.

190. Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Cortes J, et al. Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin, and dexamethasone plus rituximab and granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) alternating with methotrexate and cytarabine plus rituximab and GM-CSF in patients with Richter syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. Cancer 2003;97:1711-1720. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655528.

191. Cwynarski K, van Biezen A, de Wreede L, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome): A retrospective analysis from the chronic lymphocytic leukemia subcommittee of the chronic leukemia working party and lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

Clin Oncol 2012;30:2211-2217. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547610.

192. Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches. Best Pract Res Clin Haematol 2010;23:145-153. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620978.

193. Tsai HT, Caporaso NE, Kyle RA, et al. Evidence of serum immunoglobulin abnormalities up to 9.8 years before diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: a prospective study. Blood 2009;114:4928-4932. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19828698.

194. Perkins JG, Flynn JM, Howard RS, Byrd JC. Frequency and type of serious infections in fludarabine-refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma. Cancer 2002;94:2033-2039. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11932906.

195. Chapel H, Dicato M, Gamm H, et al. Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a comparison of two dose regimes. Br J Haematol 1994;88:209-212. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7803248.

196. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 1988;319:902-907. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2901668.

197. Boughton BJ, Jackson N, Lim S, Smith N. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia. Clin Lab Haematol 1995;17:75-80. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7621634.

198. Molica S, Musto P, Chiurazzi F, et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIG) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. Haematologica 1996;81:121-126. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8641639.

199. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. Leukemia & Lymphoma 2009;50:764-772. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330654.

200. Sinisalo M, Vilpo J, Itala M, et al. Antibody response to 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic lymphocytic leukaemia. Vaccine 2007;26:82-87. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18053620.

201. Sinisalo M, Aittoniemi J, Kayhty H, Vilpo J. Vaccination against infections in chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma 2003;44:649-652. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12769342.

202. Van der Velden AM, Van Velzen-Blad H, Claessen AM, et al. The effect of ranitidine on antibody responses to polysaccharide vaccines in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. Eur J Haematol 2007;79:47-52. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532765.

203. Jurlander J, de Nully Brown P, Skov PS, et al. Improved vaccination response during ranitidine treatment, and increased plasma histamine concentrations, in patients with B cell chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 1995;9:1902-1909. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7475282.

204. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH, Advisory Committee on Immunization P. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older: United States, 2015*. Ann Intern Med 2015;162:214-223. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25643306.

205. Yeo W, Chan PKS, Ho WM, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. J Clin Oncol 2004;22:927-934. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990649.

206. FDA Drug Safety Communication: Boxed Warning and new recommendations to decrease risk of hepatitis B reactivation with the immune-suppressing and anti-cancer drugs  Arzerra (ofatumumab) and Rituxan

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

(rituximab); September 25, 2013. Available at: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM369436.pdf.

207. Fiegl M, Falkner A, Hopfinger G, et al. Routine clinical use of alemtuzumab in patients with heavily pretreated B-cell chronic lymphocytic leukemia: a nation-wide retrospective study in Austria. Cancer 2006;107:2408-2416. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054106.

208. O'Brien S, Ravandi F, Riehl T, et al. Valganciclovir prevents cytomegalovirus reactivation in patients receiving alemtuzumab-based therapy. Blood 2008;111:1816-1819. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18039954.

209. Laurenti L, Piccioni P, Cattani P, et al. Cytomegalovirus reactivation during alemtuzumab therapy for chronic lymphocytic leukemia: incidence and treatment with oral ganciclovir. Haematologica 2004;89:1248-1252. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15477211.

210. Visani G, Mele A, Guiducci B, et al. An observational study of once weekly intravenous ganciclovir as CMV prophylaxis in heavily pre-treated chronic lymphocytic leukemia patients receiving subcutaneous alemtuzumab. Leuk Lymphoma 2006;47:2542-2546. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17169798.

211. O'Brien SM, Keating MJ, Mocarski ES. Updated guidelines on the management of cytomegalovirus reactivation in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. Clin Lymphoma Myeloma 2006;7:125-130. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17026823.

212. Dearden C. Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008;2008:450-456. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074125.

213. Zent CS, Kay NE. Autoimmune complications in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). Best Pract Res Clin Haematol 2010;23:47-59. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620970.

214. Borthakur G, O'Brien S, Wierda WG, et al. Immune anaemias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab – incidence and predictors. British Journal of Haematology 2007;136:800-805. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17341265.

215. Barcellini W, Capalbo S, Agostinelli R, et al. Relationship between autoimmune phenomena and disease stage and therapy in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Haematologica 2006;91:1689-1692. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17145607.

216. Zanotti R, Frattini F, Ghia P, et al. ZAP-70 expression is associated with increased risk of autoimmune cytopenias in CLL patients. Am J Hematol 2010;85:494-498. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20575031.

217. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, et al. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. Blood 2010;116:4771-4776. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20736453.

218. Dearden C, Wade R, Else M, et al. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. Blood 2008;111:1820-1826. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18055869.

219. Visco C, Ruggeri M, Laura Evangelista M, et al. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. Blood 2008;111:1110-1116. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17986663.

220. Cortes J, O'Brien S, Loscertales J, et al. Cyclosporin A for the treatment of cytopenia associated with chronic lymphocytic leukemia. Cancer 2001;92:2016-2022. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11596014.

221. D'Arena G, Laurenti L, Capalbo S, et al. Rituximab therapy for chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia. Am J Hematol 2006;81:598-602. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16823816.

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

222. Gupta N, Kavuru S, Patel D, et al. Rituximab-based chemotherapy for steroid-refractory autoimmune hemolytic anemia of chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2002;16:2092-2095. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12357362.

223. Berentsen S. Rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias. Haematologica 2007;92:1589-1596. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18055980.

224. Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. Blood 2008;112:925-926. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18463354.

225. Hegde UP, Wilson WH, White T, Cheson BD. Rituximab treatment of refractory fludarabine-associated immune thrombocytopenia in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2002;100:2260-2262. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12200396.

226. Shanafelt TD, Madueme HL, Wolf RC, Tefferi A. Rituximab for immune cytopenia in adults: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, and Evans syndrome. Mayo Clin Proc 2003;78:1340-1346. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14601692.

227. Ghazal H. Successful treatment of pure red cell aplasia with rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2002;99:1092-1094. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11807020.

228. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet 2008;371:395-403. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242413.

229. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. N Engl J Med 2010;363:1889-1899. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067381.

230. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2007;357:2237-2247. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18046028.

231. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. Blood 2009;113:2161-2171. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18981291.

232. Bennett CL, Angelotta C, Yarnold PR, et al. Thalidomide- and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer. JAMA 2006;296:2558-2560. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17148721.

233. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med 2007;357:2133-2142. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18032763.

234. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. Leukemia 2008;22:414-423. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18094721.

235. Gay F, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a comparative analysis of 411 patients. Blood 2010;115:1343-1350. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008302.

236. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol 2010;11:29-37. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19853510.

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

237. Aue G, Nelson Lozier J, Tian X, et al. Inflammation, TNFalpha and endothelial dysfunction link lenalidomide to venous thrombosis in chronic lymphocytic leukemia. Am J Hematol 2011;86:835-840. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21812019.

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年，保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

本讨论进行了更新，以符合新近更新的算法。最后更新于 2014 年 10 月 28 日。

## 分类

在 1956 年，Rappaport 等人根据细胞生长的类型（结节型或弥漫型）以及肿瘤细胞的大小和形状对淋巴瘤进行了分类。[1,2] 虽然这种分类方法曾经在美国被广泛使用，但是由于不同类型淋巴细胞（B、T 和 NK 淋巴细胞）存在的发现而迅速过时。Kiel 分类将这些新信息应用于对淋巴瘤的分类，从而成为首个最为重要的分类方法。[3-5] 根据 Kiel 分类，基于组织学特征淋巴瘤可以被分为低级别和高级别两种。这种分类方法曾在欧洲被广泛使用。各个临床研究中采用的不同分类系统使研究结果难以进行比较。因此，发展形成了 NHL 国际工作分类（IWF），对淋巴瘤的分类进行标准化。

### 国际工作分类

IWF 基于形态学表现和自然病程将 NHL 分为三种主要的类别，即低级别、中级别和高级别三大类。[6] 这种分类方法将 DLBCL 归为中级别和高级别。但是，这些区别没有重现性。由于这种分类不包括免疫表型，所分类型没有重现性。[7] 此外，在发表这种分类方法之后，又发现的许多新的疾病是 IWF 分类方法没有包括在内的。

### 修订的欧美淋巴系肿瘤分类

在 1994 年，国际淋巴瘤研究组（ILSG）提出了修订的欧美淋巴系肿瘤分类（REAL），根据细胞起源（B、T 或 NK 细胞）、形态、免疫表型、遗传特征和临床特征将淋巴瘤进行分类和描述。[8] 1997 年，国际淋巴瘤分类计划在 1403 例 NHL 患者队列中对修订的欧美分类(REAL)方法进行了一项临床评价。[9,10] NHL 诊断在其中的 1378 例患者（98.2%）中得到了确认。该研究确定了 13 种最为常见的组织学类型，这些类型约占美国所有 NHL 病例的 90%。这些结果如下：弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）占 31%；滤泡性淋巴瘤（FL）占 22%；小淋巴细胞淋巴瘤/慢性淋巴细胞白血病（SLL/CLL）占 6%；套细胞淋巴瘤（MCL）占 6%；外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）占 6%；粘膜相关淋巴组织（MALT）淋巴瘤占 5%。其余亚型中，每种的发生率都不足 2%。重要的是，美国超过 50%的淋巴瘤病例为 DLBCL 或 FL。研究者总结称，REAL 分类方法在临床上可以对 NHL 各种类型进行准确分型。

### 世界卫生组织分类

在 2001 年，世界卫生组织（WHO）更新了造血系统和淋巴组织肿瘤分类。[11,12] WHO2001 分类采用了 REAL 分类的原则，代表了对血液系统恶性肿瘤分类的第一个国际共识。REAL/WHO 分类增加了多种疾病类型，这些类型在 IWF 中尚未得到认识。[11,12] 考虑到细胞起源（B、T 或 NK 细胞），这种分类方法将淋巴瘤再细分为来源于前体淋巴细胞的淋巴瘤及来源于成熟淋巴细胞的淋巴瘤。该分类还根据免疫表型、遗传和临床特征对分类进行进一步的完善，这些考虑有助于确定具体淋巴瘤亚型的积极治疗。

在 2008 年，国际 T 细胞淋巴瘤项目在对 1314 例 PTCL 和自然杀伤/T 细胞淋巴瘤（NKTCL）患者的队列研究中对 T 细胞淋巴瘤的 WHO 分类进行了评价。其中 1153 例患者的 PTCL 或 NKTCL（88%）诊断被确认。最常见的亚型是外周 T 细胞淋巴瘤-非特指型（PTCL-NOS，25.9%），血管免疫母细胞性淋巴瘤（18.5%），自然杀伤/T 细胞淋巴瘤（NKTCL，10.4%），成人 T 细胞白血病/淋巴瘤（ATLL，9.6%），ALK 阳性间变性大细胞淋巴瘤（ALCL）（6.6%）和 ALK 阴性 ALCL（5.5%）。[13] 该研究结果证实了 WHO 对 T 细胞淋巴瘤的亚型分类是可用的。

2008 年 9 月，WHO 分类再次进行更新，加入了过去十年间发现的新的疾病和亚型，并且基于最新进展更好地确定了一些异质性和不明确的分类[14,15]。细胞遗传学或荧光原位杂交（FISH）检测的一些遗传学特征在确定

Discussion Update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

特定的 NHL 亚型中起的作用越来越重要。此外，对病毒，特别是对 EB 病毒、HHV8 和 HTLV1 的检测，通常是建立特异性诊断所必需的。

**WHO 2008 年对成熟 B 细胞淋巴瘤的分类**

***CLL/SLL***

更新后的分类包括国际 CLL 工作组（IWCLL）发布的定义。[16] CLL 的诊断要求外周血中存在的单克隆 B 淋巴细胞≥ 5×109/ L，B 细胞的克隆性应通过流式细胞术确认。存在少于 5000/mm3 的 B 淋巴细胞，且无淋巴结病变、器官肿大或其它临床特征，则被定义为单克隆性 B 淋巴细胞增多症（MBL）。CLL 表型的 MBL 和淋巴细胞增多症患者中需要治疗的 CLL 每年为 1.1%。[17]

***滤泡性淋巴瘤***

在滤泡性淋巴瘤（FL）中，根据中心母细胞数量的病理学分级被认为可以对疾病结局进行临床预测。2001 年 WHO 分级建议分为 3 个级别：FL1、FL2 和 FL3；FL3 可以被分级为 3A（中心细胞依然存在）或 3B（大片中心母细胞）。但是，FL1 和 FL2 患者的临床结局没有差别，这种分类被视为不可靠。因此，在 2008 年更新的 WHO 分类中，这两者被归为一个级别（FL1-2）。Hans 等人报道，3A 级和 3B 级 FL 的生存率没有区别，但是弥漫部分超过 50%的 FL3 患者的生存率较低，与 DLBCL 患者的生存率相近。[18] 有 BCL6（位于 3q27 染色体）细胞遗传学异常的 FL3B 在基因方面被认为比 FL1-3A 更接近于生发中心型 DLBCL ，并且有着更具侵袭性的临床过程。BCL2 易位的 FL3B 患者，其临床过程好像与 FL1-3A 患者相似。[19] 由于 FL3B 比较罕见，在大多数研究中，FL3 临床行为主要是基于 FL3A 病例进行研究。2008 年 WHO 分类要求将 FL3 分为 3A 或 3B。因此，根据中心母细胞的数目，FL 依然被分为三种级别（FL1-2、FL3A 和 FL3B）。如果 FL 的任一弥漫区域符合 FL3A 或 3B 标准，那么应该对其进行单独的 DLBCL 诊断。

儿童型 FL、原发性肠道 FL、其他结外 FL 和滤泡内“原位”肿瘤（FLIS）是 FL 所包括的其他变异型。

*儿童型滤泡性淋巴瘤：*儿童型 FL 在 2008 年 WHO 分类被认为是一种罕见的变型，一般以缺少 *BCL2* 重排和 t(14,18)为特征，而这两者构成了常规成人中所见 FL 的遗传学标志。[20-24] 儿童型 FL 的预后比成人 FL 要好，经常仅通过最小限度的治疗即可治愈。

*原发性肠道滤泡性淋巴瘤：*发生于胃肠道的 FL 是最近被描述的一种类型，常见于小肠，绝大多数发生于十二指肠。其形态学、免疫表型和遗传学特征与结节型 FL 相似。然而临床上，它在大多数患者中为惰性和局部性病变。即使不进行治疗，生存率也很非常高。

*其他结外滤泡性淋巴瘤：*许多其他结外病变的形态学、免疫表型和遗传学特征也与淋巴结 FL 相似。患者通常为局部病变，全身发病比较罕见。

*“原位”滤泡性淋巴瘤：*FLIS 以淋巴结结构的保留为特征，意外发现受累滤泡中 BCL2（仅限于生发中心）和 CD10 的局灶性强阳性染色，以及 FISH 检出 t(14;18)。[21,25-27]FLIS 病例在既往 FL 患者、合并 FL（在其他部位）患者、以及没有已知 FL 病史的患者中均有过报道。[21,25,26]FLIS 在一般人群中的发病似乎很罕见。

***原发皮肤滤泡中心淋巴瘤（PC-FCL）***

在 2008 年分类中，这是一种新的类别，被定义为滤泡中心细胞的肿瘤，包括中心细胞和数量不等的中心母细胞，生长模式有滤泡性、滤泡和弥漫混合性、弥漫性生长三种。PC-FCL 是最常见的皮肤 B 细胞淋巴瘤，在 EORTC 皮肤淋巴瘤分类中是一种独特的类型。[28]基因表达谱研究也提供了支持这种分类的证据。[29] PC-FCL 表现为头皮、前额或躯干部位的一种孤立性或局限性皮肤病灶。其特点为病程进展缓慢，且很少扩散至皮肤以

Discussion in progress Update

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

外的部位。PC-FCL 患者的 BCL6 一定是阳性的，滤泡性生长模式的患者可能是 CD10 阳性的。BCL2 通常是阴性或弱阳性（主要见于生长模式为滤泡型的患者）。PC-FCL 预后很好，5 年生存率为 95%。[28,30]PC-FCL 必须与原发性皮肤 DLBCL（腿型）区分开，后者不是总能从组织学上识别，但可以通过 IRF4/MUM1 表达识别，而且它具有很强 BCL2+和较差的预后。[31,32]

***弥漫性大 B 细胞淋巴瘤***

DLBCL 的一些新的类别被定义为结外原发病灶，且与 EBV 或 HHV8 等病毒相关。两个交界性类型也被包括在内，以纳入不能够区分是成人伯基特淋巴瘤（BL）还是 DLBCL、原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤（PBML）或结节硬化型经典霍奇金淋巴瘤（NSCHL）的患者。ALK 阳性的 DLBCL、浆母细胞淋巴瘤和原发性渗出性淋巴瘤被视为不同类型。2008 年的分类也包括了 HHV8 相关多中心性 Castleman 病引起的大 B 细胞淋巴瘤这一新的类别。

***DLBCL，非特指型（NOS）***

2008 年分类中包括了一种新的类别：DLBCL，NOS，其中包含了 GCB 亚型、ABC 亚型以及其他不属于四种特定亚型[富含 T 细胞/组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤、原发性中枢神经系统 DLBCL、原发性皮肤 DLBCL（“腿型”）或老年人 EBV 阳性 DLBCL]中任何一种的 DLBCL 病例。

基因表达谱（GEP）被用于鉴别 DLBCL 不同亚型：生发中心 B 细胞（GCB）亚型、活化 B 细胞样（ABC）亚型和原发纵隔 B 细胞淋巴瘤（PBML）及不属于 GCB 或 ABC 或 PMBL 亚型的病例的 3 型。[33]目前还不建议将 GEP 常规用于临床。已经开发出免疫染色算法来使用 CD10、BCL6、IRF4/MUM1、GCET1 和 FOXP1 的组合区分这两种亚型[34,35]，GCB 患者的结局似乎出现好转，但亚型分类不会影响目前的治疗选择。[36-38]

***介于 BL 和 DLBCL 之间的 B 细胞淋巴瘤***

伯基特淋巴瘤（BL）的特点是存在 t(8;14)易位，导致 8 号染色体 *MYC* 基因和 14 号染色体免疫球蛋白重链可变区（*IGHV*）的并置，以及 *MYC* 和免疫球蛋白轻链基因的变异易位。[39]不过，DLBCL 也会发生 MYC 基因的易位。GEP 研究证实，根据现有的形态学、免疫表型和基因异常的标准来区分 BL 和 DLBCL 的重现性差。[40,41]成熟的侵袭性 B 细胞淋巴瘤中，当没有 BL 分子特征（non-mBL），存在 *MYC* 重排[41]以及 t(8;14) 和 t(14;18)同时易位时，其预后差。[42]

这种临时类型代替了 2001 年 WHO 分类中“非典型伯基特淋巴瘤”这一类别。新类型包括了既有 DLBCL 特征、又有 BL 特征的淋巴瘤，但是由于生物学和/或临床原因，不能被诊断为 DLBCL 或者 BL。这种临时类型中的淋巴瘤包括形态上介于 BL 和 DLBCL 之间而免疫表型接近 BL（CD10 阳性、BCL6 阳性、BCL2 阴性和 IRF4/MUM1 阴性或弱阳性）的淋巴瘤、形态上与 BL 相似但是 BCL2 强阳性的淋巴瘤以及同时存在 MYC 与 BCL2 重排（双重打击）及复杂核型的淋巴瘤。

***介于 PMBL 和 NSCHL 之间的 B 细胞淋巴瘤***

根据其独特的临床和形态特征，原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤（PMBL）被认为是 DLBCL 的一种亚型。结节硬化型经典霍奇金淋巴瘤（NSCHL）是霍奇金淋巴瘤（HL）最常见的类型。这两种肿瘤都发生在纵隔，主要影响青少年和青壮年。GEP 研究显示 PMBL 和 CHL 的关系密切。PMBL 中高表达的基因中大约有三分之一也在经典型霍奇金淋巴瘤（CHL）细胞中特征性表达。[43]Traverse-Glehen 等人报告了既有 CHL、又有 B 细胞 NHL 的生物学和形态学特征的交界性病例，即“纵隔灰区淋巴瘤”。[44]

这种临时类型包括具有 CHL、DLBCL，尤其是 PBML 重叠特征的淋巴瘤。这些病例在形态学上类似于有 CD20 及其他 B 细胞相关标记物高表达的 NSCHL。类似 PBML 的病例可能有弱阳性表达或不表达 CD20，高表达 CD30

Discussion update in progress

和 CD15。相比 CHL 或 PBML，这些淋巴瘤有着更具侵袭性的疾病过程和更差的结局。

***原发皮肤 DLBCL（腿型）（PC-DLBCL）***

PC-DLBCL（腿型）是 DLBCL 中一种少见的类型，由大的转化 B 细胞组成，最常发生于腿部（85-90%），尽管也会发生于其他部位（10-15%）。[30] 这些肿瘤发生于表达 CD20、IRF4/MUM1、FOXP1 和 BCL2 的后生发中心 B 细胞；许多病例表达 BCL6，并且 CD10 表达缺失。[30,45,46] 这些肿瘤能够扩散至皮肤之外的其他部位，包括中枢神经系统（CNS）。有研究报告称 PC-DLBCL 患者发生皮肤外复发的几率在 17%-47%。[30,47,48] 关于 PC-DLBCL 患者的一项研究中，CNS 是最常见的内脏侵犯部位，占皮肤外复发患者的 27%（或占该研究所有患者的 12%）。[47] PC-DLBCL 患者的皮肤外高复发率使其预后较其他皮肤 B 细胞淋巴瘤更差，表现涉及多处皮肤病变时尤其如此。[47]

**2008 年 WHO 对成熟 T 细胞和 NK 细胞淋巴瘤的分类**

2008 年 WHO 关于皮肤 T 细胞淋巴瘤的分类改编自 EOTRC 分类。[28] 新的分类包括原发皮肤 γ－δ T 细胞淋巴瘤、原发皮肤侵袭性亲表皮 CD9 阳性细胞毒性 T 细胞淋巴瘤、以及原发皮肤小型/中型 CDE4 阳性 T 细胞淋巴瘤。间变性大细胞淋巴瘤（ALCL），ALK 阴性型现已从 PTCL-NOS 中划出，作为一种临时类型。

***ALCL***

ALCL 的比例低于 NHL 病例总数的 5%。现在公认 ALCL 有三种不同亚型：ALK 阳性 ALCL、ALK 阴性 ALCL 和原发性皮肤 ALCL。原发性皮肤 ALCL 是成熟 T 细胞淋巴瘤的一种独特亚型。ALK 阳性 ALCL 最常见于儿童和青壮年。其特点是间变性淋巴瘤激酶（ALK1）蛋白的过量表达，这是 t(2;5) 易位的结果，占患者总数的 40-60%。[49,50] 虽然在临床上具有侵袭性，但是通过 CHOP 化疗治愈的可能性很大。ALK 阳性 ALCL 和 ALK 阴性 ALCL 的区别在 2001 年 WHO 分类中未作要求。现在已经清楚 ALK 阳性 ALCL 是定义明确的临床病理学类型。国际外周 T 细胞淋巴瘤项目报告，ALK 阳性 ALCL 患者比 ALK 阴性 ALCL 患者的结局好[5 年无失败生存率（FFS）：60%对 36%；5 年总体生存期(OS)：70%对 49%]。[51] 与以前的报道相反，ALK 阴性 ALCL 患者比 PTCL-NOS 患者的结局好。其 5 年 FFS（36%对 20%）以及 OS（49%对 32%）均优于 PTCL-NOS。GELA 研究的一项最新分析发现，年龄以及 β 2-微球蛋白（而非 ALK1 的表达）是 ALCL 结局的一个重要指标；但是，年龄与 ALK1 的表达密切相关。[52] 虽然 ALK1 为阴性，但患有原发皮肤 ALCL 的患者拥有很好的 5 年 OS（90%）；5 年 FFS 率为 55%。该研究中的发现证实，应该将 ALK 阴性 ALCL 与 ALK 阳性 ALCL 以及 PTCL-NOS 相区分。基于最近的发现，2008 年 WHO 分类中已经包括了 ALK 阴性 ALCL 临时类型。它与 ALK 阳性 ALCL 在形态学上一致，ALK 阴性 ALCL 能够弥漫性高表达 CD30，但不表达 B 细胞抗原，并且存在 ALK1 表达缺失。其预后处于 ALK 阳性 ALCL 和 PTCL-NOS 之间。

## 缓解标准

国际工作组（IWG）在 1999 年发表了淋巴瘤缓解标准指南。这一缓解标准的依据是 CT 扫描测量的肿大淋巴结体积的缩小，以及骨髓穿刺涂片和活检确定的骨髓受累程度。[53]2007 年，国际协调项目对这些指南进行了修订，在淋巴瘤缓解的定义中纳入了 IHC、流式细胞术以及 18-氟脱氧葡萄糖（FDG）正电子发射计算机断层（PET）扫描。[54] 因为残余病灶是根据 PET 扫描结果来确定是部分缓解（PR）还是完全缓解（CR），修订后的指南实际上取消了不确定的完全缓解（CRu）的概念。应用该修订后的指南，淋巴瘤缓解程度分为完全缓解、部分缓解、稳定（SD）和疾病复发或进展（PD）。

然而，PET 在判断缓解方面的应用局限于特定组织，活性肿瘤需要具有可靠的 FDG 摄取。然而，修订的缓解标准迄今只用于 DLBCL 及霍奇金淋

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

巴瘤，在其他组织学的应用尚需进行验证，其缓解标准目前还应使用原版 IWG 指南。值得注意的是，IWG 缓解标准可能不适用《NCCN 指南》中的某些肿瘤亚型。CLL/SLL、蕈样肉芽肿/Sezary 综合征、成人 T 细胞白血病/淋巴瘤（ATLL）、毛细胞白血病（HCL）及 T 幼淋巴细胞白血病（T-PLL）的指南中包括每种肿瘤的特异性缓解标准信息。

## 诊断

对 NHL 所有病例，最重要的第一步是做出准确的病理学诊断。基本病理学评估在每种指南（按肿瘤类型）中均相同，尽管某些情况下需要进行一些进一步评估以明确特定诊断；具体内容将在各指南的病理学评估部分单独叙述。

诊断 NHL，推荐采用淋巴结切取或切除活检术。不推荐使用空芯针活检，除非在特定的临床情况下空芯针活检是获取受检组织的唯一安全手段。细针穿刺（FNA）活检在恶性肿瘤诊断中广泛应用，但在淋巴瘤诊断中 FNA 的作用仍存在争议[55,56]。修订的 REAL/WHO 分类不仅基于形态学，也依据免疫表型，因此单独的 FNA 无法作为诊断 NHL 的可靠工具。然而，在严格选择的条件下，FNA 联合其他辅助技术就能够提供准确诊断，从而避免进行更具创伤性的活检。最近的研究显示，FNA 与免疫组化法（IHC）、流式细胞术相结合的诊断，其准确性显著提高 52-54。[57-59]

《NCCN 指南》中，单用 FNA 不适于 NHL 的初始诊断，不过这一方法也许足以确定复发。然而，在特定的情况下，当淋巴结不易获得时，空芯针活检和 FNA 联合适当的辅助技术[PCR 法检测 IGHV 和/或 T 细胞受体（TCR）基因重排；FISH 检测主要的染色体易位；免疫表型分析]可能为诊断提供足够的信息。　该方法尤其可用于诊断 CLL。在其他类型如 FL 或 MCL 表现为白血病期时，依然倾向于采用活检确定组织学亚型。

对于区分 NHL 各种亚型，确定正确的诊断，进行免疫表型分析是十分必要的。可通过流式细胞术和/或免疫组化法（IHC）分析免疫表型，具体选择那种方式取决于抗原、血液病理医师的专业技能和已有资源。对于某些病例，流式细胞术和免疫组化法是互补的诊断工具。[60]某些情况下，有必要采用细胞遗传学或分子遗传学分析，以确定某些 NHL 亚型中的特异性染色体易位或进行克隆性分析。

2008 年 WHO 分类公布之后，《NHL 指南》专家组开发了一系列用于诊断成熟淋巴肿瘤免疫表型的算法。开发这些算法是为了给外科病理医师提供指导，以及帮助临床医师解读病理学报告，这些算法的应用应该结合临床和病理学的相关内容。见指南中的*免疫表型/基因检测*。

## 检查

基本检查程序包括全面体检，应特别关注带有淋巴结的区域、肝脏和脾脏的体积、症状表现、体能状态等；实验室检查包括 CBC、血清乳酸脱氢酶（LDH）、乙型肝炎病毒检测（详见下文）、生化常规，以及口服和静脉注射造影剂进行的胸部/腹部/骨盆 CT 检查（除非患者同时患有肾功能不全）。当治疗用药中含有蒽环类药物和蒽二酮时，推荐使用 MUGA 扫描或超声心动图进行检查。对所有考虑进行治疗的患者来说，骨髓活检±穿刺涂片是必需的；但是在有些情况下可能会被推迟进行（见下文）。由于存在乙型肝炎病毒再活化的风险，专家组建议，对所有将接受抗 CD20 单克隆抗体为基础药物治疗的患者进行乙型肝炎病毒检测（乙型肝炎病毒表面抗原以及乙型肝炎病毒核心抗体），这应包括在治疗开始前的基本检查内。此外，有报道指出单纯化疗的患者出现了乙型肝炎病毒再活化，对于任何具有风险因素（如输血、静脉注射毒品等）的患者或者来自乙型肝炎高发地区的患者，均应考虑进行检测。（请参阅下文支持治疗章节的“乙肝病毒再激活”）。Viral Reactivation 高危患者以及患有脾边缘区淋巴瘤的患者需要进行丙型肝炎检查。

Discussion Update in Progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

可选程序（取决于具体的淋巴瘤类型）包括 β-2-微球蛋白检测、CT 或 PET-CT 扫描、超声内镜（胃 MALT 淋巴瘤）、头颅 CT 或脑 MRI 检查以及腰椎穿刺分析脑脊液（MCL 和 DLBCL）。在适当的情况下讨论生育问题和精子储存。[61]

当流式细胞术显示克隆性淋巴细胞增多时，所有 NHL 患者的检查通常都应包括骨髓活检，但 SLL/CLL 患者除外。低级别淋巴瘤的骨髓受累发生的比例为 39%；中级别淋巴瘤为 36%；高级别淋巴瘤为 18%。在中级别或高级别淋巴瘤患者中，骨髓受累者生存期显著缩短。[62]近期一项回顾性研究分析了 192 名 I 期和 II 期 DLBCL 患者中骨髓受累的发生率以及预测骨髓受累的参数。[63] 骨髓受累的总发生率为 3.6%。作者认为对于一些选定的早期 DLBCL 病例，省去骨髓活检是安全的。[63] 在皮肤 B 细胞淋巴瘤中，对于 PC-DLBCL（腿型）来说骨髓活检是必须的，因为该肿瘤是一类可能需要全身性治疗的侵袭性非常强的淋巴瘤，但是骨髓活检在 PC-FCL 和 PC-MZL 检查中的作用并不明确。最近的研究已经表明骨髓活检在首发表现于皮肤上的 PC-FCL 患者的肿瘤分期中是必须的，但是在首发表现于皮肤上的 MZL 患者的肿瘤分期中发挥的作用有限，并且被认为只可用于某些病例。[64,65]

在《NCCN 指南》中，骨髓活检±穿刺涂片包括在所有淋巴瘤的基本检查内。但是，对于肿块较小、惰性且影像学分期为临床 III 期的患者，如果建议进行观察，初始分期骨髓检查由于不会改变临床建议可以推迟进行。但是，在对潜在的早期惰性淋巴瘤（I 期或 II 期）进行检查时，骨髓活检是必须的；一些专家组成员主张在这种情况下进行双侧空芯针活检。[66] 如果考虑使用放射免疫治疗，则推荐进行双侧空芯针活检。

FDG-PET 扫描已经用于 NHL 患者的初始分期、再分期以及随访。[67] 最近的荟萃分析表明，PET 扫描用于淋巴瘤的疾病分期以及再分期时显示出很高的诊断敏感性及特异性。[68]在进行霍奇金淋巴瘤、DLBCL 以及滤泡性淋巴瘤的诊断时，FDG-PET 几乎普遍呈阳性结果[69]，在大约 90%的 T 细胞淋巴瘤[70]以及结内 MZL 中呈阳性，但对结外 MZL 的敏感性较差。[71] 然而，包括结节病、感染以及炎症在内的许多良性疾病能够导致 PET 扫描的假阳性，增加了解读难度。用 PET 扫描检测小于 1cm 的病灶不能可靠显示。目前，PET 扫描是霍奇金淋巴瘤以及 DLBCL 治疗前评估的一部分，并且对其他组织学病变的选定患者可能也有助于诊治。根据新的缓解标准（见上文），治疗前 PET 在对疗效评估的解释中有着极其重要的作用。在诊断中，虽然 PET 扫描可能检测出其他病灶，但仅改变了 15%到 20% 患者的临床分期，并且仅有 8%的患者治疗相应进行了改变。PET 扫描一般会与诊断性 CT 扫描联合使用。

在美国，联合 PET-CT 在很大程度上取代了专用 CT 扫描。与单独使用全剂量诊断 CT 或 PET 相比，该诊断检测方法在疾病分期和再分期过程中有明确的优势。[72,73]在一项回顾性研究中，在对霍奇金病或高级别 NHL 患者的淋巴结和器官受累的检查中，发现与常规增强 CT 相比，使用低剂量非增强 CT 完成的 PET-CT 有更强的敏感性和特异性。[73]另一项近期前瞻性研究（47 名患者；之前进行了 CT 诊断的患者除外）的初步结果显示，在对淋巴瘤中的淋巴结和结外病变进行评估时，低剂量非增强 PET-CT 与全剂量增强 PET-CT 相关性好。[72]但是，不进行静脉注射造影以及分辨率降低使得对一些患者的解剖定位及 FDG 高亲和性区域的解读变得困难。在进行淋巴瘤的初始分期以及疗效评价时，PET-CT 扫描是否能够取代 CT 扫描诊断尚需要进行更深入的研究。专家组已经将 PET-CT 扫描作为一种对选定患者的可选检查程序。

## 支持治疗

支持治疗仍然是治疗 NHL 患者的重要组成部分，尤其在动态治疗期间。NHL 支持治疗措施可包括（但并不仅限于）感染性并发症的治疗，肿瘤溶解综合征治疗，以及骨髓生长因子或血制品的使用。这些措施可通过

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

增加患者耐受力、减少治疗相关毒性以及确保所计划的疗程准时实施，以使得 NHL 治疗利益最大化。由于骨髓移植治疗和/或基础的恶性肿瘤可导致严重的免疫抑制，血液系统恶性肿瘤患者发生感染性并发症的风险增加。例如，潜伏病毒的激活可发生于伴明显免疫抑制的 NHL 患者。

## 病毒再激活和感染

### *乙型肝炎病毒再激活*

已报告称接受化疗±免疫制剂的患者中发生乙型肝炎病毒（HBV）再激活。[74-80]伴淋巴恶性肿瘤的 HBV 携带者发生 HBV 激活和乙肝的风险较高[81]，尤其对于采用抗 CD20 单克隆抗体的患者（如利妥昔单抗和 ofatumumab）。[82]采用含利妥昔单抗方案的患者中已有病例发生与 HBV 激活相关的肝衰竭和死亡。[82]

乙肝表面抗原（HBsAg）和核心抗体（HBcAb）检测可确定个人的 HBV 感染状况。由于乙肝疫苗的广泛使用，乙肝表面抗体(HBsAb)阳性的价值有限；然而，在一些少见的情况下，HBsAb 水平可助于指导治疗。HBsAg 或 HBcAb 呈阳性的恶性肿瘤患者在接受细胞毒性化疗时存在 HBV 激活的风险；约 20%-50%的 HBsAg 阳性患者和 3%-45%的 HBcAb 阳性患者发生 HBV 激活[74,75,77,80,83-90]。HBsAg 假阴性结果可发生于慢性肝病患者；因此，伴有肝炎病史且需行化疗的患者应进行病毒载量测量。[91] HBsAb 阳性大体相当于保护性免疫，尽管 HBcAb 阳性患者在伴有明显免疫抑制时可能发生 HBV 再激活性疾病。[75,92]采用含利妥昔单抗方案治疗的 B 细胞淋巴组织恶性肿瘤的患者中，HBV 再激活可发生于 HBcAb 阳性患者（伴或不伴 HBsAb 阳性），即便在治疗前 HBsAg 呈阴性的患者。[77,85,90]最近的一项关于淋巴增殖性疾病患者 HBV 再激活的 FDA 安全报告的荟萃分析和评估称，HBcAb 阳性时发生利妥昔单抗相关性 HBV 再激活几率增加。[84]对于 HBV 阴性患者（即 HBsAg、HBsAb 及 HBcAb 阴性）应强烈考虑接种 HBV 疫苗。[75,93]

对于正在接受免疫抑制治疗的恶性血液病患者，治疗 HBV 再激活的推荐策略包括前期抗病毒预防或先驱性治疗。预防性方法包括给予 HBsAg 阳性或 HBcAb 阳性患者预防性抗病毒治疗，而不管病毒载量高低或是否出现 HBV 再激活的临床表现。先驱性治疗的另一种策略为采用高灵敏度定量测定 HBV 进行密切监测，并在 HBV DNA 载量增高时进行抗病毒治疗。[75]已发现使用拉米夫定进行抗病毒预防可降低采用免疫抑制细胞毒性制剂治疗的伴恶性血液病的 HBsAg 阳性患者发生 HBV 再激活的风险。[81,94-97]关于 HBsAg 阳性淋巴瘤患者（N=30）的一项小型随机研究表明，拉米夫定抗病毒预防优于延迟的先驱性治疗（即根据血清样品中病毒 DNA 水平提示存在 HBV 再激活的血清学证据时给予抗病毒药物）。[94] 延迟治疗组患者有 53%发生 HBV 再激活，而预防组为 0。对评估接受免疫抑制方案的 HBsAg 阳性淋巴瘤患者采用拉米夫定预防性治疗后受益情况的临床试验的一项荟萃分析表明，与未行预防性治疗患者相比，接受预防性治疗可显著降低 HBV 再激活几率（风险比=0.21；95%CI，0.13-0.35），及降低 HBV 相关死亡率的趋势(风险比=0.68；95% CI，0.19-2.49)。[97]最近的研究表明，恩替卡韦在预防利妥昔单抗相关 HBV 再激活方面比拉米夫定更有效。[98-100] 在一项比较恩替卡韦和拉米夫定疗效的前瞻性研究中，新诊断为 DLBCL 的 HBsAg 阳性患者使用 R-CHOP 化学免疫治疗（n = 229），恩替卡韦与明显更低的肝炎发生率有关（8.2%对 23.3%，P = 0.022）、HBV 再激活（6.6%对 30.0%，*P* = 0.001）、HBV 延迟肝炎（0%对 8.3%，*P* = 0.027）和化疗中断（1.6%对 18.3%，*P* = 0.002）相关。[98]另一项随机对照试验的结果同样表明，恩替卡韦预防性治疗（化疗开始前到化疗完成后 3 个月）与对照组（恩替卡韦治疗在 HBV 再激活以及 HBsAg 逆向血清学转换换时开始）相比更有效地预防 HBV 再激活。[99] 在化疗后第 6、12 和 18 个月累计 HBV 再激活率在对照组中分别为 8%、11.2%和 25.9%，恩替卡韦预防治疗组中分别为 0%、0%和 4.3%（*P* = 0.019）。

Discussion Update in Progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

尽管已经在接受免疫抑制抗肿瘤治疗的情况下评估了拉米夫定预防性治疗的疗效（如上文所述），最佳的抗病毒策略仍未确定。存在发生拉米夫定耐药的顾虑。[101-105] 阿德福韦联用拉米夫定对拉米夫定耐药的 HBV 感染患者的疗效已经得到了评估。[106,107] 随机双盲的 III 期研究已证实泰诺福韦对伴慢性 HBV 感染患者的抗病毒效果优于阿德福韦，在这种情况下是可作为首选药物的；然而，关于该药用于癌症患者的资料十分有限。[108] 同样已在随机开放标签研究中评估了恩替卡韦和替比夫定对伴慢性 HBV 感染患者的疗效（与阿德福韦对比），证实两种药物抗病毒活性均优于阿德福韦。[109,110]

NCCN 专家组建议所有计划行含抗 CD20 单克隆抗体方案的患者进行 HBsAg 和 HBcAb 检查。对于 HBsAg 和/或 HBcAb 检查阳性的患者，应对 HBV DNA 进行基线定量 PCR 测定以确定病毒载量。但是，基线 PCR 阴性并不能排除病毒再激活的可能性。对于 HBV 高患病率地区（亚洲、非洲、东欧和南美洲部分地区）或 HBV 患病率未知地区的患者，对所有接受免疫治疗、化疗或化学免疫治疗的患者均应进行 HBSAg 和 HBcAb 检测。接受静脉注射免疫球蛋白（IVIG）的患者可能由于 IVIG 治疗而变为 HBcAb 阳性，尽管推荐进行 HBV 病毒载量监测。[111]

建议 HBsAg 阳性并接受 NHL 治疗的患者采用恩替卡韦预防性抗病毒治疗。由于产生耐药性的风险，应避免拉米夫定预防性治疗。对于 HBsAg 阴性但 HBcAb 阳性的患者，抗病毒预防性治疗同样为首选方法；然而，若这些患者同时伴有高水平 HBsAb，可对其进行 HBV 病毒载量连续测量监测，并在病毒载量增加时给予先驱性抗病毒治疗。在治疗期间应当通过 PCR 每月对病毒载量进行监测，并治疗结束后每 3 个月进行一次。如果病毒载量始终测不到，应继续使用抗病毒药物进行预防。如病毒载量未能下降或既往检测不出的 PCR 变为阳性，则建议咨询肝病科医生并停止抗 CD20 抗体治疗。

如上所述，有几种抗病毒药物可供预防性治疗使用。将根据机构标准或肝病及传染病会诊意见确定最佳的选择。合适的预防性治疗持续时间还没有确定，但是专家组建议至少持续到抗肿瘤治疗结束之后最多 12 个月。[75]

***丙肝病毒相关 B 细胞 NHL***

病例对照研究已表明丙肝病毒（HCV）血清学阳性与发生 NHL 存在很大联系，尤其是 B 细胞淋巴瘤。[112-120] 在大规模人群或多中心病例对照研究中，伴 B 细胞组织学类型（包括 DLBCL 和边缘灰区淋巴瘤）患者发生丙肝病毒血清学阳性患病率不断增加。[114,115,118,120] 一项关于 HCV 感染患者（N=3209）的回顾性研究表明，持续性丙肝病毒感染患者发展成恶性淋巴瘤的累积发生率显著高于对含干扰素治疗存在持续病毒学应答（SVR）的患者（15 年发生率 2.6%对 0%；*P*=0.016）。[121] 基于多因素分析，持续性丙肝病毒感染仍然是发生恶性淋巴瘤的重大独立相关因素。该研究建议采用以干扰素为基础的治疗获 SVR 时可能减少 HCV 感染患者发生恶性淋巴瘤的几率。[121] 一些已发表的报告表明，使用抗病毒制剂（通常为干扰素 ± 利巴韦林）治疗可使 HCV 阳性患者 NHL 病变消退，这提供了 HCV 感染对发生淋巴组织增生性疾病潜在致病作用的补充证据。[122-128] 一项对化疗后获 CR 的 NHL 患者（N=343；惰性和侵袭性组织学类型）的回顾性研究中，采用抗病毒治疗（干扰素和利巴韦林；n=25）的 HCV 阳性患者亚组的无病生存率显著高于未接受抗病毒治疗的 HCV 阳性患者组（n=44）；5 年随访的无复发生存率分别为 76%和 55%。[127] 此外，对抗病毒药物达 SVR 的患者中无一复发（n=0/8），而对抗病毒药物无应答患者中有 29%（n=5/17）复发。在一项对大型系列伴惰性 NHL 的 HCV 阳性患者的多中心回顾性研究中，抗病毒治疗（干扰素或聚乙二醇干扰素， ± 利巴韦林）可使 78%接受一线抗病毒制剂的患者获 SVR （n=76），并可使 56%初始治疗失败后以抗病毒药物作为二线治疗的患者获 SVR （n=18）。[128] 对于此分析中的患者，不需对其淋巴瘤进行立即治疗。以

Discussion Update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

抗病毒制剂作为一线治疗（47%CR）和作为二线治疗（27%CR）的两个亚组，其总的血液学缓解率为 78%。以抗病毒制剂为一线治疗的患者组中，血液学缓解率与获 SVR 显著相关。[128] 因此，对于不需要立即行（化学免疫治疗方案）抗肿瘤治疗的伴惰性 NHL 的 HCV 阳性患者，采用干扰素（± 利巴韦林）作为初始治疗看来可使很高比例的患者发生淋巴瘤消退。对于采用抗肿瘤治疗后达到消退的 HCV 阳性 NHL 患者，抗病毒后续治疗可能会使疾病复发风险降低。

HCV 阳性 NHL 患者的最佳治疗尚有待确定。如某些报告所称，伴惰性 NHL 和 HCV 血清学阳性患者可能会从抗病毒治疗（作为初始治疗）中获益[122,124,126,128,129]。对于侵袭性 NHL 患者，一项来自 Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte （GELA）临床研究（利妥昔单抗时代之前）的较早汇总资料分析表明，DLBCL 患者 HCV 血清学阳性时生存率显著降低，部分由于某些 HCV 感染患者有严重肝脏中毒。[130] 利妥昔单抗治疗时代随后一些研究表明，HCV 血清学阳性在 PFS 或 OS 方面并不能对 DLBCL 患者做出解决预测。[131,132] 然而，HCV 阳性患者发生化学免疫肝毒性的几率较高，证实了在 GELA 研究中的观察。

随着新型抗病毒制剂问世，慢性 HCV 感染的治疗改善，尤其那些针对 HCV 基因 1 型携带者的新药。对于 HCV 基因 1 型慢性携带者，直接作用抗病毒药物（DAA）联用标准抗病毒制剂（聚乙二醇干扰素和利巴韦林）的 SVR 率显著高于仅采用标准治疗患者。[133-136] 特拉普韦和波塞普韦为最近经 FDA 许可可用于治疗 HCV 基因 1 型感染患者（联用聚乙二醇干扰素和利巴韦林）的 DAA。美国肝病研究协会（AASLD）关于 HCV 感染治疗的更新指南建议将 DAA 纳入 HCV 基因 1 型感染患者的标准抗病毒治疗。[137]

NCCN 专家组建议无症状的 HCV 阳性低分级 B 细胞 NHL 患者采用初始抗病毒治疗。按照 AASLD 指南，对于 HCV 基因 1 型患者应考虑采用含 DAA 的三重抗病毒治疗。根据 NCCN 的 NHL 指南，HCV 阳性侵袭性 B 细胞 NHL 患者应初始采用合适的化学免疫治疗方案。在化学免疫治疗中和之后应严密监测肝功能检查和血清 HCV RNA 水平，以检测肝毒性状况。化学免疫治疗结束后达完全缓解的患者，应考虑给予抗病毒治疗。

***巨细胞病毒再激活***

巨细胞病毒(CMV)再激活可发生于正在接受阿仑单抗治疗的伴淋巴组织增生性恶性肿瘤患者（最常见为 CLL/SLL），并最常发生于开始治疗后 3-6 周 T 细胞计数达最低时。[138-140] CMV 再激活是应用阿仑单抗患者常见的感染性并发症，发生在多达 25%的经治患者中。[138,141-145] 当前预防 CMV 再激活的治疗惯例包括，若先于阿仑单抗治疗前出现 CMV 病毒血症则采用预防性更昔洛韦治疗（口服或 IV）[140]， 若在治疗过程中发现病毒载量增加则先驱性使用这些药物。[139,146,147]

CLL 患者采用阿仑单抗治疗的一些研究已经证实使用常规 CMV 监测并联合更昔洛韦先驱性治疗在预防明显 CMV 疾病中的作用。[138,139] 一项小型随机试验中淋巴细胞增生性疾病患者采用含阿仑单抗方案治疗（N=40），研究表明与口服万乃洛韦相比，口服缬更昔洛韦前期 CMV 预防性治疗可显著降低 CMV 再激活发生率（0%对 35%；*P*=0.004）。[140]

采用含阿仑单抗方案治疗的恶性血液病患者，应密切监测和治疗以防潜在发生 CMV 再激活。为此，用定量聚合酶链反应（PCR）化验定期监测 CMV 抗原是 CMV 再激活治疗中的一个有效措施。[146] 专家组推荐阿仑单抗治疗期间和阿伦单抗治疗完成后 2 月内，常规监测 CMV 病毒血症（每 2-3 周 1 次）。

***进行性多灶性脑白质病***

进行性多灶性脑白质病（PML）是一种由潜伏的 JC(John Cunningham)多瘤病毒导致的罕见但严重的、并且通常为致命性的中枢神经系统感染。PML 病例通常发生于严重免疫功能低下患者，如艾滋病患者。伴有严重

Discussion in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

免疫抑制的恶性血液病患者（由于基础疾病和/或免疫抑制治疗）同样有发生 PML 的风险。在对 57 例病例（来自药物不良反应和报告项目研究）的一份报告中，有 52 例淋巴增殖性疾病患者在接受利妥昔单抗和其他治疗（包括造血干细胞移植或应用嘌呤类似物或烷化剂进行化疗）之后出现 PML。[148] 利妥昔单抗最后一次给药至诊断出 PML 的中位时间为 5.5 个月。诊断出 PML 后至患者死亡的中位时间为 2 个月。病死率为 90%。[148] 利妥昔单抗的使用可使免疫功能低下的淋巴细胞增生性恶性肿瘤患者发生 PML 风险增加。[149] 已有人报告 CLL/SLL 或其他型 NHL 患者采用利妥昔单抗(通常联合化疗)治疗后发生 PML 的病例。[150-160] 使用含利妥昔单抗方案抗肿瘤治疗前或过程中，伴低 CD4+ T 细胞的患者可能特别易患 PML。[148,150,151]NHL 患者接受其他抗 CD20 单克隆抗体 ofatumumab，[161]或抗 CD30 抗体药物共轭 brentuximab vedotin 治疗，可能也存在发生 PML 的潜在风险。[162-164]

临床怀疑发生 PML 的神经系统症状和体征可包括意识模糊、运动无力或运动协调性差、视觉改变和/或语言改变。[148] PML 的诊断常通过脑脊液（CSF）PCR 检测，或在某些情况下通过脑活检组织分析得以确定。PML 没有有效的治疗手段。应严密监测患者是否出现任何神经系统症状。目前尚无治疗前评估能够预测 PML 的发生的共识。

### 肿瘤溶解综合征

肿瘤溶解综合征（TLS）种潜在的化疗的严重并发症，其特征是化疗使细胞分解，引起细胞内容物突然释放至血液而导致代谢异常。通常在开始化疗后的 12-72 个小时内观察到。[165] 不经治疗的 TLS 会引起明显的代谢变化，导致心律失常、癫痫、肌肉失控、急性肾衰和甚至死亡。

Cairo 和 Bishop 已将 TLS 分为实验室 TLS 和临床 TLS。实验室 TLS 是指血清尿酸、钾或磷的水平升高 25%或钙水平下降 25%。[166] 而临床 TLS 是指有临床毒性需要进行干预的实验室 TLS。临床并发症可能包括肾功能不全、心律失常或癫痫。TLS 的四种主要电解质异常为高钾血症、高尿酸血症、高磷血症和低钙血症。TLS 相关的临床症状包括恶心呕吐、腹泻、癫痫、呼吸短促或心律失常。

如果能在化疗前预期到 TLS 的可能并开始治疗，那么就能很好的防治 TLS。对 TLS 治疗的核心措施是输液和对高尿酸血症的控制。应该在化疗开始之前给予别嘌呤醇。尽管经过别嘌呤醇治疗但尿酸水平还是很高，或者患者肾功能不全，则应使用拉布立酶治疗。对于高钾血症和高磷血症，应当每 6-8 小时对电解质和肾脏功能进行监测和适当的干预。严密的临床监测有助于抢在并发症之前开始治疗，许多病例可进入 ICU 治疗。心脏监测或连续心电图有利于及早确定电解质相关的心脏异常。无尿急性肾衰患者可能需要进行透析。

别嘌呤醇是黄嘌呤的类似物，是黄嘌呤氧化酶的竞争性抑制剂，能够阻断嘌呤代谢产物向尿酸的转化。别嘌呤醇能够减少尿酸的形成，并显示能够降低尿酸性尿路病的发病率。[167] 由于这种药物抑制新尿酸的形成，而不是减少已经存在的尿酸，因此在开始治疗后需要几天的时间才能使尿酸的水平降至正常，因此可延迟化疗的开始时间。另外，别嘌呤醇可能导致黄嘌呤结晶体在肾小管蓄积，从而导致急性阻塞性尿道疾病。别嘌呤醇还将会减少 6-巯基嘌呤和大剂量甲氨喋呤的清除。

拉布立酶是重组的尿酸氧化酶，能够催化尿酸向高可溶性、非毒性、且很容易排出体外的代谢产物的氧化反应。它已被证明在预防和治疗恶性血液病儿童和成人患者的化疗引起的高尿酸血症时是安全和十分有效的。[168] 一项国际体恤使用试验中，伴 TLS 风险患者采用化疗过程中（N=280 参加），拉布立酶（0.20mg/kg/静脉输注 1-7 天）使所有被评估患者的高尿酸血症缓解(n=219，成人，n=97)。[168] 伴高尿酸血症成年患者亚组中（n=27），平均尿酸水平由治疗前 14.2mg/dL 降至末次拉布立酶后 24-48 小时的 0.5mg/dL。对于伴 TLS 风险的成年患者（但无基线

Discussion Update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

高尿酸血症；n=70），平均尿酸水平由 4.8mg/dL 降至 0.4mg/dL。[168] GRAAL1 试验评估了拉布立酶（0.20 mg/kg/天，静脉输注 3－7 天，在化疗第 0 或 1 天开始） 在诱导化疗中对伴侵袭性 NHL 的成年高尿酸血患者（N=100）预防和治疗的效果和安全性。[169] 化疗前，66%患者存在乳酸脱氢酶(LDH)水平升高，11%患者存在尿酸水平升高（>7.56mg/dL）。所有患者在化疗过程中尿酸水平正常及维持在正常范围内。尿酸水平在首次注射拉布立酶之后 4 小时内下降。此外，肌酐水平和其他代谢产物的水平也在给予拉布立酶之后得到控制。[169]

一项前瞻性多中心随机对照 III 期临床试验中，对比研究了拉布立酶和别嘌呤醇在患血液肿瘤并有高或潜在 TLS 风险的成人患者（N=275）中的疗效和安全性。[170] 患者随机接受单药拉布立酶（0.20mg/kg/日，IV 第 1－5 天；n=92），或拉布立酶联用别嘌呤醇（拉布立酶 0.20mg/kg/日，IV 第 1－3 天；别嘌呤醇 300mg/日 PO 第 3－5 天；n=92），或单药别嘌呤醇（300mg/日 PO 第 1－5 天；n=91）。拉布立酶组尿酸缓解率（定义为第 3-5 天起所有血浆尿酸水平测量≤7.5mg/dL）为 87%，拉布立酶联用别嘌呤醇组为 78%，别嘌呤醇组为 66%。[170] 各组间发生临床 TLS 的几率相似，分别为 3%、3%和 4%。各组发生实验室 TLS 的几率分别为 21%、27%和 41%，拉布立酶组显著低于别嘌呤醇组（P=0.003）。在整体研究人群(87%对 66%, 如上，*P*=0.001)、高危 TLS 患者（89%对 68%，*P*=0.001）以及基线高尿酸血症患者（90% 对 53%，，*P*=0.015）中，拉布立酶的缓解率均优于别嘌呤醇。拉布立酶控制高尿酸血症患者血清尿酸的中位时间为给药后 4 小时，而拉布立酶和别嘌呤醇联合用药为 4 小时，别嘌呤醇为 27 小时。[170] 报告成潜在由研究方案所致的超敏反应在拉布立酶组存在 4%，联合治疗组存在 1%；该实验中无过敏反应或 4 级超敏反应的报告。[170] 但是，拉布立酶可能诱发过敏反应。其他不良反应包括在葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G6PD）缺乏症患者中引发高铁血红蛋白血症和严重溶血。单一固定剂量的拉布立酶（6mg）[171,172] 或单一基于体重剂量的拉布立酶（0.05-0.15mg/kg）[173,174] 已被证实对治疗伴高尿酸水平或伴 TLS 高危因素成年患者的有效性。一项最近 II 期随机试验对比研究了伴 TLS 高风险或伴 TLS 潜在风险的成年患者（N=80）采用单一剂量拉布立酶（0.15mg/kg，必要时继以附加天数治疗）或采用 5 天拉布立酶（0.15mg/kg/日）的疗效。[175] 高风险患者（n=40）中位治疗前尿酸水平为 8.5mg/dL，伴潜在风险患者（n=40）该值为 5.6mg/dL。在首次给予拉布立酶后 4 小时内，几乎所有受治患者（99%）显示尿酸水平正常；84%患者的尿酸水平无法被检测到（<0.7 mg/dL）。[175] 拉布立酶单药组中，85%患者的尿酸水平持续缓解，拉布立酶 5 天给药组有 98%呈持续缓解。在单一给药的高危患者中，6 名患者接受了第二次剂量的拉布立酶以获得尿酸水平缓解。[175]

TLS 的风险因素包括骨髓受累、化疗敏感的巨块型肿瘤、快速增殖或侵袭性血液系统恶性肿瘤、白细胞计数升高或治疗前的乳酸脱氢酶（LDH）升高、预先存在的尿酸升高、肾脏疾病或肿瘤对肾脏的侵袭。淋巴母细胞淋巴瘤或伯基特淋巴瘤患者出现 TLS 的风险较高。少数情况下，巨块型 DLBCL 患者和白细胞计数高的 CLL 患者 TLS 的发生率相对较高。

《NCCN 指南》建议应在化疗前 2-3 天开始给予别嘌呤醇进行治疗，持续 10-14 天。建议对有以下任何一种危险因素的患者予以拉布立酶：存在任何高风险特征（即，伯基特淋巴瘤或淋巴母细胞淋巴瘤；自发性 TLS；白细胞计数升高；尿酸升高；骨髓受累；肾脏疾病或肿瘤对肾脏的侵袭）；需立即治疗的肿块型病变；充分的输液不可能；别嘌呤醇无效；或急性肾衰。在大多数情况下，用药一次已经足够；重复用药视具体情况而定。

Discussion Update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

## 参考文献

1. Hicks EB, Rappaport H, Winter WJ. Follicular lymphoma; a re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. Cancer 1956;9:792-821. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13356265.

2. Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. In: Atlas of Tumor Pathology Series (ed I). Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1966.

3. Bennetta MH, Farrer-Brown G, Henry K, et al. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. Lancet 1974;2:405-408. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4136882.

4. Lennert K. Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease. New York: Springer-Verlag 1978.

5. Lennert K, Feller A. Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphomas (ed 2nd Edition). Berlin: Springer-Verlag; 1992.

6. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. Cancer 1982;49:2112-2135. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6896167.

7. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. Reproducibility of major classification systems. NCI non-Hodgkin's Classification Project Writing Committee. Cancer 1985;55:91-95. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3965089.

8. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994;84:1361-1392. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8068936.

9. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997;89:3909-3918. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166827.

10. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol 1998;16:2780-2795. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704731.

11. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 1999;17:3835-3849. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10577857.

12. Jaffe ES, Harris. N.L., Stein H, Vardiman JW. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues Lyon: IARC; 2001.

13. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol 2008;26:4124-4130. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18626005.

14. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. Blood 2008;112:4384-4399. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029456.

15. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008.

16. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008;111:5446-5456. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18216293.

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

17. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2008;359:575-583. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18687638.

18. Hans CP, Weisenburger DD, Vose JM, et al. A significant diffuse component predicts for inferior survival in grade 3 follicular lymphoma, but cytologic subtypes do not predict survival. Blood 2003;101:2363-2367. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12424193.

19. Katzenberger T, Ott G, Klein T, et al. Cytogenetic alterations affecting BCL6 are predominantly found in follicular lymphomas grade 3B with a diffuse large B-cell component. Am J Pathol 2004;165:481-490. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15277222.

20. Lorsbach RB, Shay-Seymore D, Moore J, et al. Clinicopathologic analysis of follicular lymphoma occurring in children. Blood 2002;99:1959-1964. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11877266.

21. Harris NL, Swerdlow SH, Jaffe ES, et al. Follicular lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:220-226.

22. Oschlies I, Salaverria I, Mahn F, et al. Pediatric follicular lymphoma--a clinico-pathological study of a population-based series of patients treated within the Non-Hodgkin's Lymphoma--Berlin-Frankfurt-Munster (NHL-BFM) multicenter trials. Haematologica 2010;95:253-259. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19679882.

23. Louissaint A, Jr., Ackerman AM, Dias-Santagata D, et al. Pediatric-type nodal follicular lymphoma: an indolent clonal proliferation in children and adults with high proliferation index and no BCL2 rearrangement. Blood 2012;120:2395-2404. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22855608.

24. Liu Q, Salaverria I, Pittaluga S, et al. Follicular lymphomas in children and young adults: a comparison of the pediatric variant with usual follicular lymphoma. Am J Surg Pathol 2013;37:333-343. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23108024.

25. Cong P, Raffeld M, Teruya-Feldstein J, et al. In situ localization of follicular lymphoma: description and analysis by laser capture microdissection. Blood 2002;99:3376-3382. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11964306.

26. Sotomayor EA, Shah IM, Sanger WG, Mark HF. In situ follicular lymphoma with a 14;18 translocation diagnosed by a multimodal approach. Exp Mol Pathol 2007;83:254-258. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482162.

27. Carbone A, Gloghini A, Santoro A. In situ follicular lymphoma: pathologic characteristics and diagnostic features. Hematol Oncol 2012;30:1-7. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21560142.

28. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005;105:3768-3785. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15692063.

29. Hoefnagel JJ, Dijkman R, Basso K, et al. Distinct types of primary cutaneous large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Blood 2005;105:3671-3678. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15308563.

30. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM, et al. Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. J Clin Oncol 2007;25:1581-1587. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17353548.

31. Grange F, Bekkenk M, Wechsler J, et al. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. J Clin Oncol 2001;19:3602-3610. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11504742.

32. Willemze R, Meijer CJ, Sentis HJ, et al. Primary cutaneous large cell lymphomas of follicular center cell origin. A clinical follow-up study of nineteen patients. J Am Acad Dermatol 1987;16:518-526. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3546419.

Discussion Update in Progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

33. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature 2000;403:503-511. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10676951.

34. 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. Blood 2004;103:275-282. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504078.

35. Choi WWL, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. Clin Cancer Res 2009;15:5494-5502. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19706817.

36. Fu K, Weisenburger DD, Choi WWL, et al. Addition of rituximab to standard chemotherapy improves the survival of both the germinal center B-cell-like and non-germinal center B-cell-like subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2008;26:4587-4594. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18662967.

37. Meyer PN, Fu K, Greiner TC, et al. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. J Clin Oncol 2011;29:200-207. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21135273.

38. Nyman H, Adde M, Karjalainen-Lindsberg ML, et al. Prognostic impact of immunohistochemically defined germinal center phenotype in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy. Blood 2007;109:4930-4935. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17299093.

39. Ferry JA. Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. Oncologist 2006;11:375-383. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16614233.

40. Dave SS, Fu K, Wright GW, et al. Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. N Engl J Med 2006;354:2431-2442. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16760443.

41. Hummel Ml, Bentink S, Berger H, et al. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. N Engl J Med 2006;354:2419-2430. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16760442.

42. Macpherson N, Lesack D, Klasa R, et al. Small noncleaved, non-Burkitt's (Burkitt-Like) lymphoma: cytogenetics predict outcome and reflect clinical presentation. J Clin Oncol 1999;17:1558-1567. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10334544.

43. Rosenwald A, Wright G, Leroy K, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. J Exp Med 2003;198:851-862. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12975453.

44. Traverse-Glehen A, Pittaluga S, Gaulard P, et al. Mediastinal gray zone lymphoma: the missing link between classic Hodgkin's lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma. Am J Surg Pathol 2005;29:1411-1421. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16224207.

45. Hoefnagel JJ, Mulder MMS, Dreef E, et al. Expression of B-cell transcription factors in primary cutaneous B-cell lymphoma. Mod Pathol 2006;19:1270-1276. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16778825.

46. Kodama K, Massone C, Chott A, et al. Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients. Blood 2005;106:2491-2497. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947086.

47. Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. Arch Dermatol 2007;143:1144-1150. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17875875.

48. Zinzani PL, Quaglino P, Pimpinelli N, et al. Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: the Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. J Clin Oncol 2006;24:1376-1382. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16492713.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

49. Falini B, Pileri S, Zinzani PL, et al. ALK+ lymphoma: clinico-pathological findings and outcome. Blood 1999;93:2697-2706. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10194450.

50. Gascoyne RD, Aoun P, Wu D, et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. Blood 1999;93:3913-3921. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10339500.

51. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood 2008;111:5496-5504. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385450.

52. Sibon D, Fournier M, Briere J, et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials. J Clin Oncol 2012;30:3939-3946. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23045585.

53. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an International Workshop to standardize response criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. J Clin Oncol 1999;17:1244-1253. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561185.

54. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007;25:579-586. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17242396.

55. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. J Clin Oncol 2004;22:3046-3052. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284254.

56. Meda BA, Buss DH, Woodruff RD, et al. Diagnosis and subclassification of primary and recurrent lymphoma. The usefulness and limitations of combined fine-needle aspiration cytomorphology and flow cytometry. Am J Clin Pathol 2000;113:688-699. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10800402.

57. Dong HY, Harris NL, Preffer FI, Pitman MB. Fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis and classification of primary and recurrent lymphoma: a retrospective analysis of the utility of cytomorphology and flow cytometry. Mod Pathol 2001;14:472-481. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11353059.

58. Jeffers MD, Milton J, Herriot R, McKean M. Fine needle aspiration cytology in the investigation on non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Pathol 1998;51:189-196. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9659258.

59. Zeppa P, Marino G, Troncone G, et al. Fine-needle cytology and flow cytometry immunophenotyping and subclassification of non-Hodgkin lymphoma: a critical review of 307 cases with technical suggestions. Cancer 2004;102:55-65. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14968418.

60. Dunphy CH. Applications of flow cytometry and immunohistochemistry to diagnostic hematopathology. Arch Pathol Lab Med 2004;128:1004-1022. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15335254

61. Howell SJ, Shalet SM. Fertility preservation and management of gonadal failure associated with lymphoma therapy. Curr Oncol Rep 2002;4:443-452. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12162920.

62. Conlan MG, Bast M, Armitage JO, Weisenburger DD. Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. Nebraska Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 1990;8:1163-1172. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1694234.

63. Lim ST, Tao M, Cheung YB, et al. Can patients with early-stage diffuse large B-cell lymphoma be treated without bone marrow biopsy? Ann Oncol 2005;16:215-218. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668272.

64. 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

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood 2007;110:479-484. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17339420.

65. Senff N, Kluin-Nelemans H, Willemze R. Results of bone marrow examination in 275 patients with histological features that suggest an indolent type of cutaneous B-cell lymphoma. Br J Haematol 2008;142:52-56. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18422781.

66. Juneja SK, Wolf MM, Cooper IA. Value of bilateral bone marrow biopsy specimens in non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Pathol 1990;43:630-632. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2401730.

67. Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. Blood 2007;110:3507-3516. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17709603.

68. Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. Cancer 2005;104:1066-1074. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16047335.

69. Trotman J, Fournier M, Lamy T, et al. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. J Clin Oncol 2011;29:3194-3200. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21747087.

70. Feeney J, Horwitz S, Gonen M, Schoder H. Characterization of T-cell lymphomas by FDG PET/CT. AJR Am J Roentgenol 2010;195:333-340. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/20651187.

71. Hoffmann M, Kletter K, Becherer A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) for staging and follow-up of marginal zone B-cell lymphoma. Oncology 2003;64:336-340. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12759529.

72. Rodriguez-Vigil B, Gomez-Leon N, Pinilla I, et al. PET/CT in lymphoma: prospective study of enhanced full-dose PET/CT versus unenhanced low-dose PET/CT. J Nucl Med 2006;47:1643-1648. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17015900.

73. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging--do we need contrast-enhanced CT? Radiology 2004;232:823-829. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15273335.

74. Lau GK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. Hepatol Int 2008;2:152-162. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19669300.

75. Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2009;113:3147-3153. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19144986.

76. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. Gastroenterology 1991;100:182-188. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1983820.

77. Matsue K, Kimura S, Takanashi Y, et al. Reactivation of hepatitis B virus after rituximab-containing treatment in patients with CD20-positive B-cell lymphoma. Cancer 2010;116:4769-4776. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20597091.

78. Targhetta C, Cabras MG, Mamusa AM, et al. Hepatitis B virus-related liver disease in isolated anti-hepatitis B-core positive lymphoma patients receiving chemo- or chemo-immune therapy. Haematologica 2008;93:951-952. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18515881.

79. Tsutsumi Y, Kawamura T, Saitoh S, et al. Hepatitis B virus reactivation in a case of non-Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy and rituximab: necessity of prophylaxis for hepatitis B virus reactivation in rituximab therapy. Leuk Lymphoma 2004;45:627-629. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15160930.

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

80. Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. J Med Virol 2000;62:299-307. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11055239.

81. Yeo W, Chan PKS, Ho WM, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. J Clin Oncol 2004;22:927-934. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990649.

82. FDA Drug Safety Communication: Boxed Warning and new recommendations to decrease risk of hepatitis B reactivation with the immune-suppressing and anti-cancer drugs Arzerra (ofatumumab) and Rituxan (rituximab); September 25, 2013. Available at: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM369436.pdf.

83. Borentain P, Colson P, Coso D, et al. Clinical and virological factors associated with hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative and anti-HBc antibodies-positive patients undergoing chemotherapy and/or autologous stem cell transplantation for cancer. J Viral Hepat 2010;17:807-815. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20002298.

84. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. Ann Oncol 2011;22:1170-1180. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115603.

85. Fukushima N, Mizuta T, Tanaka M, et al. Retrospective and prospective studies of hepatitis B virus reactivation in malignant lymphoma with occult HBV carrier. Ann Oncol 2009;20:2013-2017. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561036.

86. Ji D, Cao J, Hong X, et al. Low incidence of hepatitis B virus reactivation during chemotherapy among diffuse large B-cell lymphoma patients who are HBsAg-negative/ HBcAb-positive: a multicenter retrospective study. Eur J Haematol 2010;85:243-250. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20491883.

87. Koo YX, Tan DS, Tan IB, et al. Hepatitis B virus reactivation and role of antiviral prophylaxis in lymphoma patients with past hepatitis B virus infection who are receiving chemoimmunotherapy. Cancer 2010;116:115-121. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19899164.

88. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. Br J Haematol 2007;136:699-712. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17338776.

89. Lau GK, Leung YH, Fong DY, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. Blood 2002;99:2324-2330. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11895763.

90. Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. J Clin Oncol 2009;27:605-611. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075267.

91. Brechot C, Degos F, Lugassy C, et al. Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. N Engl J Med 1985;312:270-276. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2981408.

92. Dhedin N, Douvin C, Kuentz M, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. Transplantation 1998;66:616-619. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9753342.

93. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007;45:507-539. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17256718.

94. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. Gastroenterology 2003;125:1742-1749. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14724827.

Discussion Update in Progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

95. Rossi G, Pelizzari A, Motta M, Puoti M. Primary prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HbsAg carriers with lymphoid malignancies treated with chemotherapy. Br J Haematol 2001;115:58-62. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11722410.

96. Tsutsumi Y, Tanaka J, Kawamura T, et al. Possible efficacy of lamivudine treatment to prevent hepatitis B virus reactivation due to rituximab therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. Ann Hematol 2004;83:58-60. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14513286.

97. Ziakas PD, Karsaliakos P, Mylonakis E. Effect of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in lymphoma: a meta-analysis of published clinical trials and a decision tree addressing prolonged prophylaxis and maintenance. Haematologica 2009;94:998-1005. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19454492.

98. Huang H, Li XY, Li HR, et al. Preventing hepatitis B reactivation in HBsAg-positive patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma with R-CHOP chemotherapy: A prospective study to compare entecavir and lamivudine. J Clin Oncol 2013;31:8503. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/8503.

99. Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. J Clin Oncol 2013;31:2765-2772. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775967.

100. Kim SJ, Hsu C, Song YQ, et al. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: analysis from the Asia Lymphoma Study Group. Eur J Cancer 2013;49:3486-3496. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23910494.

101. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. Hepatology 1998;27:1670-1677. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9620341.

102. Gauthier J, Bourne EJ, Lutz MW, et al. Quantitation of hepatitis B viremia and emergence of YMDD variants in patients with chronic hepatitis B treated with lamivudine. J Infect Dis 1999;180:1757-1762. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10558928.

103. Law JK, Ali JA, Harrigan PR, et al. Fatal postlymphoma chemotherapy hepatitis B reactivation secondary to the emergence of a YMDD mutant strain with lamivudine resistance in a noncirrhotic patient. Am J Hematol 2006;81:969-972. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16937392.

104. Picardi M, Pane F, Quintarelli C, et al. Hepatitis B virus reactivation after fludarabine-based regimens for indolent non-Hodgkin's lymphomas: high prevalence of acquired viral genomic mutations. Haematologica 2003;88:1296-1303. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14607759.

105. Schnepf N, Sellier P, Bendenoun M, et al. Reactivation of lamivudine-resistant occult hepatitis B in an HIV-infected patient undergoing cytotoxic chemotherapy. J Clin Virol 2007;39:48-50. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17368969.

106. Cortelezzi A, Vigano M, Zilioli VR, et al. Adefovir added to lamivudine for hepatitis B recurrent infection in refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia on prolonged therapy with Campath-1H. J Clin Virol 2006;35:467-469. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16316778.

107. Peters MG, Hann Hw H, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. Gastroenterology 2004;126:91-101. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14699491.

108. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. N Engl J Med 2008;359:2442-2455. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19052126.

109. Chan HL, Heathcote EJ, Marcellin P, et al. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. Ann Intern Med 2007;147:745-754. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17909201.

Discussion update in progress

110. Leung N, Peng C-Y, Hann H-W, et al. Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: A randomized international study of entecavir versus adefovir. Hepatology 2009;49:72-79. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19065670.

111. Arnold DM, Crowther MA, Meyer RM, et al. Misleading hepatitis B test results due to intravenous immunoglobulin administration: implications for a clinical trial of rituximab in immune thrombocytopenia. Transfusion 2010;50:2577-2581. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20576011.

112. Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, et al. Prevalence of HCV infection in nongastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT. Ann Oncol 2007;18:346-350. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071937.

113. Arcaini L, Merli M, Volpetti S, et al. Indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: clinical and virological features and role of antiviral therapy. Clin Dev Immunol 2012;2012:638185. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22956970.

114. de Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM, et al. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:451-458. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18387498.

115. Engels EA, Chatterjee N, Cerhan JR, et al. Hepatitis C virus infection and non-Hodgkin lymphoma: results of the NCI-SEER multi-center case-control study. Int J Cancer 2004;111:76-80. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15185346.

116. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2003;125:1723-1732. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14724825.

117. Mele A, Pulsoni A, Bianco E, et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian multicenter case-control study. Blood 2003;102:996-999. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12714514.

118. Nieters A, Kallinowski B, Brennan P, et al. Hepatitis C and risk of lymphoma: results of the European multicenter case-control study EPILYMPH. Gastroenterology 2006;131:1879-1886. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17087949.

119. Schollkopf C, Smedby KE, Hjalgrim H, et al. Hepatitis C infection and risk of malignant lymphoma. Int J Cancer 2008;122:1885-1890. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18271005.

120. Spinelli JJ, Lai AS, Krajden M, et al. Hepatitis C virus and risk of non-Hodgkin lymphoma in British Columbia, Canada. Int J Cancer 2008;122:630-633. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17935132.

121. Kawamura Y, Ikeda K, Arase Y, et al. Viral elimination reduces incidence of malignant lymphoma in patients with hepatitis C. Am J Med 2007;120:1034-1041. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18060923.

122. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002;347:89-94. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12110736.

123. Kelaidi C, Rollot F, Park S, et al. Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphomas. Leukemia 2004;18:1711-1716. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284859.

124. Tursi A, Brandimarte G, Torello M. Disappearance of gastric mucosa-associated lymphoid tissue in hepatitis C virus-positive patients after anti-hepatitis C virus therapy. J Clin Gastroenterol 2004;38:360-363. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15087696.

125. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Systematic review: regression of lymphoproliferative disorders after treatment for hepatitis C infection. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:653-662. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15771751.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

126. Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. J Clin Oncol 2005;23:468-473. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15659492.

127. La Mura V, De Renzo A, Perna F, et al. Antiviral therapy after complete response to chemotherapy could be efficacious in HCV-positive non-Hodgkin's lymphoma. J Hepatol 2008;49:557-563. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18678434.

128. Arcaini L, Vallisa D, Merli M, et al. Hematolgical response to antiviral treatment in 94 patients with indolent B-cell lymphomas associated with hepatitis C virus infection: a study of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL) [abstract]. Ann Oncol 2011;22 (Suppl 4):Abstract 138. Available at: http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_4/iv128.

129. Pellicelli AM, Marignani M, Zoli V, et al. Hepatitis C virus-related B cell subtypes in non Hodgkin's lymphoma. World J Hepatol 2011;3:278-284. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22125661.

130. Besson C, Canioni D, Lepage E, et al. Characteristics and outcome of diffuse large B-cell lymphoma in hepatitis C virus-positive patients in LNH 93 and LNH 98 Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte programs. J Clin Oncol 2006;24:953-960. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418500.

131. Ennishi D, Maeda Y, Niitsu N, et al. Hepatic toxicity and prognosis in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis. Blood 2010;116:5119-5125. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823454.

132. Nishikawa H, Tsudo M, Osaki Y. Clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma with hepatitis C virus infection in the rituximab era: a single center experience. Oncol Rep 2012;28:835-840. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22736295.

133. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011;364:1207-1217. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21449784.

134. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011;364:2405-2416. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21696307.

135. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2009;360:1827-1838. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403902.

136. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011;364:1195-1206. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21449783.

137. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2011;54:1433-1444. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21898493.

138. Nguyen DD, Cao TM, Dugan K, et al. Cytomegalovirus viremia during Campath-1H therapy for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia. Clin Lymphoma 2002;3:105-110. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12435283.

139. Laurenti L, Piccioni P, Cattani P, et al. Cytomegalovirus reactivation during alemtuzumab therapy for chronic lymphocytic leukemia: incidence and treatment with oral ganciclovir. Haematologica 2004;89:1248-1252. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15477211.

140. O'Brien S, Ravandi F, Riehl T, et al. Valganciclovir prevents cytomegalovirus reactivation in patients receiving alemtuzumab-based therapy. Blood 2008;111:1816-1819. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18039954.

Discussion updated progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

141. Fiegl M, Falkner A, Hopfinger G, et al. Routine clinical use of alemtuzumab in patients with heavily pretreated B-cell chronic lymphocytic leukemia: a nation-wide retrospective study in Austria. Cancer 2006;107:2408-2416. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054106.

142. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2007;25:5616-5623. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984186.

143. Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. Blood 2002;99:3554-3561. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11986207.

144. Lundin J, Kimby E, Bjorkholm M, et al. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). Blood 2002;100:768-773. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12130484.

145. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2009;27:3994-4001. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19597025.

146. O'Brien SM, Keating MJ, Mocarski ES. Updated guidelines on the management of cytomegalovirus reactivation in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. Clin Lymphoma Myeloma 2006;7:125-130. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17026823.

147. Visani G, Mele A, Guiducci B, et al. An observational study of once weekly intravenous ganciclovir as CMV prophylaxis in heavily pre-treated chronic lymphocytic leukemia patients receiving subcutaneous alemtuzumab. Leuk Lymphoma 2006;47:2542-2546. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17169798.

148. Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. Blood 2009;113:4834-4840. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264918.

149. FDA Prescribing Information for Rituxan® (rituximab). 2013. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103705s5414lbl.pdf.

150. Hopfinger G, Plessl A, Grisold W, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab in a patient with relapsed follicular lymphoma and low IgG levels and a low CD4+ lymphocyte count. Leuk Lymphoma 2008;49:2367-2369. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19052987.

151. Yokoyama H, Watanabe T, Maruyama D, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with B-cell lymphoma during rituximab-containing chemotherapy: case report and review of the literature. Int J Hematol 2008;88:443-447. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18855101.

152. Reddy N, Abel TW, Jagasia M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with follicular lymphoma treated with multiple courses of rituximab. Leuk Lymphoma 2009;50:460-462. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19266387.

153. D'Souza A, Wilson J, Mukherjee S, Jaiyesimi I. Progressive multifocal leukoencephalopathy in chronic lymphocytic leukemia: a report of three cases and review of the literature. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2010;10:E1-9. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20223720.

154. Paues J, Vrethem M. Fatal progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with non-Hodgkin lymphoma treated with rituximab. J Clin Virol 2010;48:291-293. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20558102.

155. Tuccori M, Focosi D, Blandizzi C, et al. Inclusion of rituximab in treatment protocols for non-Hodgkin's lymphomas and risk for progressive multifocal leukoencephalopathy. Oncologist 2010;15:1214-1219. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041380.

Discussion Update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

156. Tuccori M, Focosi D, Maggi F, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a report of three cases in HIV-negative patients with non-Hodgkin's lymphomas treated with rituximab. Ann Hematol 2010;89:519-522. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19727726.

157. Chakraborty S, Tarantolo SR, Treves J, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a HIV-Negative Patient with Small Lymphocytic Leukemia following Treatment with Rituximab. Case Rep Oncol 2011;4:136-142. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21691572.

158. Herold T, Seiler T, Egensperger R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after treatment with rituximab, fludarabine and cyclophosphamide in a patient with chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma 2012;53:169-172. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21812535.

159. Warsch S, Hosein PJ, Morris MI, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy following treatment with bendamustine and rituximab. Int J Hematol 2012;96:274-278. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22684926.

160. Sikkema T, Schuiling WJ, Hoogendoorn M. Progressive multifocal leukoencephalopathy during treatment with rituximab and CHOP chemotherapy in a patient with a diffuse large B-cell lymphoma. BMJ Case Rep 2013;2013. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23355583.

161. Arzerra (ofatumumab) Injection:Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). September 2013. Available at: http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm372685.htm.

162. FDA Drug Safety Communication: New Boxed Warning and Contraindication for Adcetris (brentuximab vedotin); January 13, 2012. Available at: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm287668.htm.

163. von Geldern G, Pardo CA, Calabresi PA, Newsome SD. PML-IRIS in a patient treated with brentuximab. Neurology 2012;79:2075-2077. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23115213.

164. Wagner-Johnston ND, Bartlett NL, Cashen A, Berger JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with Hodgkin lymphoma treated with brentuximab vedotin. Leuk Lymphoma 2012;53:2283-2286. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22424602.

165. Coiffier B, Altman A, Pui C, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. J Clin Oncol 2008;26:2767-2778. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18509186.

166. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol 2004;127:3-11. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15384972.

167. Krakoff IH, Meyer RL. Prevention of hyperuricemia in leukemia and lymphoma: use of alopurinol, a xanthine oxidase inhibitor. . JAMA 1965;193:1-6. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14297704.

168. Bosly A, Sonet A, Pinkerton CR, et al. Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer: report of an international compassionate use study. Cancer 2003;98:1048-1054. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12942574.

169. Coiffier B, Mounier N, Bologna S, et al. Efficacy and safety of rasburicase (recombinant urate oxidase) for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of the GRAAL1 (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma) study. J Clin Oncol 2003;21:4402-4406. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581437.

170. Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone-results of a multicenter phase III study. J Clin Oncol 2010;28:4207-4213. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20713865.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

171. McDonnell AM, Lenz KL, Frei-Lahr DA, et al. Single-dose rasburicase 6 mg in the management of tumor lysis syndrome in adults. Pharmacotherapy 2006;26:806-812. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16716134.

172. Vines AN, Shanholtz CB, Thompson JL. Fixed-dose rasburicase 6 mg for hyperuricemia and tumor lysis syndrome in high-risk cancer patients. Ann Pharmacother 2010;44:1529-1537. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20841516.

173. Campara M, Shord SS, Haaf CM. Single-dose rasburicase for tumour lysis syndrome in adults: weight-based approach. J Clin Pharm Ther 2009;34:207-213. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19250141.

174. Knoebel RW, Lo M, Crank CW. Evaluation of a low, weight-based dose of rasburicase in adult patients for the treatment or prophylaxis of tumor lysis syndrome. J Oncol Pharm Pract 2011;17:147-154. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20332174.

175. Vadhan-Raj S, Fayad LE, Fanale MA, et al. A randomized trial of a single-dose rasburicase versus five-daily doses in patients at risk for tumor lysis syndrome. Ann Oncol 2012;23:1640-1645. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22015451.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

## 滤泡性淋巴瘤

### 诊断

滤泡性淋巴瘤（FL）是 NHL 最常见的惰性亚型，大约占新诊断 NHL 病例的 22%。[1] 大约 90%的病例为 t(14;18)易位，使得 *IgH* 基因座与 *BCL2* 并置，导致 BCL2 表达失调。

确立 FL 的诊断，需要通过 IHC 试剂盒和/或流式细胞术对细胞表面标记物进行分析，获得细胞的免疫表型。FL 的特征性免疫表型包括 CD20+、CD10+、BCL2+、CD23+/-、CD43-、CD5-、CCDN1-和 BCL6+。在 FL 的罕见病例中也可以出现 CD10-或 BCL2-。通过组织学特征易于做出诊断，但是鼓励进行免疫分型，以区分 FL 和结节型 MCL 或 SLL。研究显示高增殖指数（通过 Ki-67 免疫染色进行检测）的低级别 FL 具有侵袭性临床行为。但尚没有证据表明高 Ki-67 应当指导治疗方案的选择。[2,3]在特定的情况下，分子遗传学分析检测 *BCL2* 重排、细胞遗传学或 FISH 检测确定 t(14;18))以及石蜡切片 Ki-67 免疫组化检测具有临床意义。在 BCL2 阴性的局限性病变患者中，可以考虑诊断为儿童型滤泡性淋巴瘤。

滤泡性淋巴瘤国际预后指数（FLIPI）是根据年龄、安阿伯分期、受累结节区的数目、血红蛋白水平和血清 LDH 水平进行分析的一个预后评分系统。[4] FLIPI 的制定基于 FL 患者的大量回顾性资料，并确立了三种不同的预后组，5 年生存率在 54.5%-91%之间（在前利妥昔单抗治疗时代）。[4] 在美国的 National LymphoCare 研究中，对 2728 位新诊断 FL 患者的治疗方案和结局进行了分析，并且根据 FLIPI 将患者分为三个不同的预后组[5]在国际滤泡性淋巴瘤预后因素项目最近的一项研究中，根据新诊断 FL 患者在含利妥昔单抗化学免疫治疗方案时代下进行治疗的数据，制定了一个预后模型（FLIPI-2）。[6] 该最终预后模型包括年龄、血红蛋白水平、最大受累淋巴结的最长径、β2 微球蛋白以及骨髓受累。FLIPI-2 能很好地预测治疗结局，并且将患者分为 3 个明显不同的风险组，其中 3 年无进展生存（PFS）率的范围从 51%到 91%，OS 率的范围从 82%到 99%；FLIPI-2 同样能够在接受含利妥昔单抗方案治疗的患者亚群中明确划分不同风险组，其 PFS 率的范围从 57%至 89%。[6] 因此，对于接受利妥昔单抗为基础的高效方案治疗的患者，FLIPI-2 可能有助于对其进行预后评估。FLIPI-1 和 FLIPI-2 均可预测预后，但是这些指数评分尚未作为治疗方案的选择手段使用。最近，一种仅纳入基线血清 β2 微球蛋白和乳酸脱氢酶（LDH）水平的简化预后指数被设计出来，其看来如同 FLIPI-1 和 FLIPI-2 指数一样能够预测结局，且更容易使用。[7,8]

### 意义不明的滤泡性淋巴瘤样细胞的原位受累（“原位”滤泡性淋巴瘤）

在十年前首次描述了形态学上反应性淋巴结的生发中心存在 FL 样 B 细胞（最初称为“滤泡内肿瘤”或“原位”滤泡性淋巴瘤[FLIS]）。[9,10]这些病例都具有保留淋巴结结构的特征，意外发现受累滤泡中 BCL2（仅限于生发中心）和 CD10 的局灶性强阳性染色，以及 FISH 检出 t(14;18)。[9-12]

FLIS 病例在既往 FL 患者、合并 FL（在其他部位）患者、以及没有已知 FL 病史的患者中均有过报道。[9-11] FLIS 在一般人群中的发病似乎很罕见。根据患者反应性淋巴结的一系列连续未选定手术标本的数据（N=132；1294 个标本），FLIS 的发病率为 2.3%。[13] 据报道，有些患者在发现 FLIS 后进展或恶化为显性淋巴瘤，虽然这种情况似乎并不常见(5-6%)。[14,15]恶性 FLIS 对于无已知 FL 患者的意义和潜在风险尚不明确。这些病例可能潜在地代表带 t(14;18)的循环 B 细胞的组织型 FLIS，或者代表非常早期的带 t(14;18)易位病变，但是不带导致显性淋巴瘤的其他基因异常。[10,14,16]WHO 分类建议，不要对这些病例做出淋巴瘤的诊断，但是该报告反映出应评估患者别的部位是否存在淋巴瘤，以及可能需要密切随访。

Discussion Update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

## 儿童型滤泡性淋巴瘤

在 2008 年 WHO 分类中，儿童型 FL 被认为是 FL 的一种罕见变异型[10]，报道称在儿童 NHL 中的比例少于 2%。[17-20] 在已发表的研究中，儿童型 FL 的中位诊断年龄约为 11 岁，大部分病例在诊断时为 I 期或 II 期病变，且倾向于头部和颈部的局限性淋巴结受累。[18-22] 在组织学上，儿童型 FL 趋于引起具有“星空（starry sky）”模式、高组织学级别(3 级)、和高增殖指数的大型膨胀性滤泡。[20-22] 约 40%-50%的病例出现 BCL-2 蛋白的表达，大多数病例可见到 Bcl-6 蛋白的表达。[19-22]

重要的是，儿童变异型 FL 普遍缺乏构成常规成人 FL 病例基因标志的 BCL2 重排和 t(14,18)[10,19-22]。*BCL6* 重排通常也不出现在儿童型 FL 中。[20,21] 如上文所述，已经报告 BCL-2 蛋白（经 IHC 检测）在约半数不伴 BCL2 重排或 t(14,18)的 FL 病例中表达。[20-22] 不伴 BCL2 重排的儿童型 FL 倾向于与惰性病程和较好预后的局限性病变相关，仅在极少数情况下出现疾病进展或复发。[19-22] 在最近一项对年轻患者（年龄<40 岁；n=27）FL 病例的分析中，根据同时缺乏 BCL2 重排和高增殖指数（定义为 ki-67≥30%）确定高惰性儿童型 FL。[21] 所有不伴 BCL2 重排但具有高增殖指数(n=21)的病例均为 I 期病变，未出现疾病进展或复发。相反地，剩余伴有 BCL2 重排和/或低增殖指数（定义为 ki-67 <30%）的病例（n=6）均为 III 期或 IV 期病变，其中 83%的患者出现疾病进展或复发。也在一个独立的成年患者队列中发现惰性儿童型 FL 病例；与年轻患者队列中的发现相似，不伴 BCL2 重排但具有高增殖指数的成年患者（n=13）均为 I 期病变，并且在中位随访 61 个月后没有疾病进展或复发。[21] 这项研究表明，具有缺乏 *BCL2* 重排、早期病变和惰性病程特征的儿童型 FL 可以用于成人的诊断。儿童型 FL 病例的主要治疗包括化疗（± 放疗）、单纯切除（± 放疗）以及最新出现的通常具有较好结局和预后的化学免疫治疗。[19,21,23]

## 检查

FL 的诊断性检查与其他淋巴瘤相似。对于最新诊断的患者，初步检查应包括：全面的身体检查，重点检查带有淋巴结的区域，评估体能状态和全身症状。实验室检查应包括 CBC 和白细胞分类、生化全项，以及血清 LDH 水平和血清 β 2 微球蛋白水平。当患者考虑使用化学免疫治疗方案时，病毒再激活的风险增加，应进行乙肝病毒（HBV）检测。某些特定病例中，可能还需要检测尿酸和丙型肝炎。

多数 FL 患者表现为播散性病变。局限性病变和播散性病变患者的治疗方法具有很大差异。骨髓活检和穿刺涂片是证实临床 I-II 期病变所必需的检查。应获得足够的环钻活检（标本≥1.6cm）[24,25] 以及骨髓穿刺，进行初始分期检查。如果考虑进行放射免疫治疗，建议行双侧空心针骨髓活检。在这种情况下，病理医生应提供所有细胞组分的百分比以及骨髓中细胞组分的百分比。如果观察作为初始治疗，骨髓活检可以延迟进行。

多数 NCCN 成员机构常规对患者进行胸部、腹部、盆腔 CT 检查，并将其作为诊断性评估的一部分。颈部 CT 也可以协助确定局部病变的范围。对于倾向于局限性病变的患者，PET 扫描可能有助于确定隐匿的病变部位或是否有组织学转化[26] PET 并不代替诊断的组织学检查确认；但是，如果有的部位有异常高的 FDG 亲和性，那么这些部位最有可能发生了转化。如果考虑使用含蒽环类药物方案或含蒽二酮的治疗方案，应对患者进行 MUGA 扫描/超声心动图检查。

## I-II 期 FL 治疗选择

《NCCN FL 指南》适用于 1-2 级 FL 患者。FL3A 和 FL3B 病例通常按 DLBCL 的治疗推荐来治疗。

Discussion Update in Progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

对于早期 FL 患者，受累部位放疗（ISRT）仍是当前的标准治疗。长期随访研究的结果显示，这些患者通过放疗获得较好结局。[27-30] 对于初始治疗使用受累野或扩大野放疗的 I、II 期低级别 FL 患者，中位总体生存期（OS）约为 14 年；15 年 OS 率为 40%，15 年无复发生存率（RFS）或无进展生存率（PFS）也约为 40%。[29,30] 在上述两项研究中，41%的患者为疾病 I 期。影响 15 年 PFS 结局的因素包括疾病分期（I 期疾病的 66%对 II 期的 26%）和最大肿瘤直径（<3cm 肿瘤的 49%对≥3cm 肿瘤的 29%）。OS 率在扩大野放疗和 IFRT（分别是 49%对 40%）间没有显著差异。[30] 另一项关于早期 1-2 级 FL 患者采用放疗的长期研究结果（± 化疗）显示，中位 OS 为 19 年，15 年 OS 率为 62%。[28] 在该研究中，大多数患者（74%）为疾病 I 期，24%接受过化疗＋放疗，与前面提到的研究相比，这些因素可能导致 OS 率出现升高。在对限制期 FL（1 期至 3A 期）患者的最近一项研究中，使用 IFRT 或缩野 IFRT（仅受累淋巴结放疗），10 年 PFS 和 OS 率分别为 49%和 66%。[27] 缩小放射野大小并不影响 PFS 或 OS 结果。在 IFRT 相关毒性是个问题的早期 FL 患者中对单纯观察进行了评估。在一项对 I-II 期 FL 患者进行的回顾性分析中，对于经仔细选择（需要大面积腹部照射野、老龄、因口干燥症而对治疗有顾虑或患者拒绝）的没有接受立即放疗的患者，其疾病结局与接受放疗患者的结局相类似。[31]

在早期 FL 患者中也对放疗序贯联合化疗的治疗方案进行了评估。在一项对 44 例 I-II 期低级别 NHL 患者进行的前瞻性研究中，在放疗的基础上，增加环磷酰胺、长春新碱、强的松和博来霉素（COP-博来霉素）或 CHOP-博来霉素，得到的 5 年无失败生存（FFS）率和 OS 率分别为 74%和 89%。[32] 在疾病早期的患者中，联合治疗方案看来能够改善无失败生存期，但对 OS 没有影响。[32] 在一项对 I 期低或中等级别 NHL 患者（n=44）单独放疗与 CHOP 辅助放疗进行比较的小型前瞻性随机研究中，加入 CHOP 辅助 RT 没有改善早期低级别 NHL 患者亚组中的无复发生存期（RFS）或 OS。[33]

在一项基于 National LymphoCare 登记研究数据的前瞻性分析中，评估了 I 期 FL 患者亚组（使用骨髓活检和完整影像学资料进行严格分期，n=206）中不同一线治疗方案的结局。[34] 一线治疗策略包括：仅采用观察治疗（“观察等待”）占 17%，单纯放疗占 27%，利妥昔单抗单药治疗占 12%，利妥昔单抗联用化疗（化学免疫治疗）占 28%，含放疗的综合治疗（化学免疫治疗常先于放疗）占 13%。中位随访 57 个月，单独放疗组中位 PFS 为 72 个月；其他治疗组还未达到中位 PFS。在按肿瘤分级、LDH 水平及是否存在 B 症状调整之后，化学免疫治疗或含放疗的综合治疗 PFS 优于单纯放疗（HR 分别为 0.36 和 0.11）。[34] 单纯放疗、单纯观察与利妥昔单抗单药组之间的 PFS 结局无差异。目前随访结果显示在不同治疗方法之间的 OS 结果并未存在差异。[34] 研究者认为在如今治疗策略多样化的时代，早期症状性 FL 采用单纯放疗的“标准”治疗方法可能受到挑战。

近期一项多中心回顾性分析中评估了 145 名 I 期或 II 期 FL 患者采用不同的一线治疗方案（观察（即“观察等待”）、单纯化疗、单纯放疗、放疗联合化疗、利妥昔单抗单药治疗及利妥昔单抗联合化疗（化学免疫治疗））的疗效。[35] 中位年龄 55 岁；58%伴有 I 期病变，42%伴有 II 期病变。肿块型病变存在于 15%的患者。对于接受有效治疗的患者，利妥昔单抗单药组的 CR 率为 57%，单纯化疗组为 69%，化学免疫治疗组为 75%，单纯放疗组为 81%，放疗联合化疗组为 95%。[35] 7.5 年时，与其他组相比（单纯放疗组 19%，单纯化疗组 23%，放疗联合化疗组 26%，单纯观察组 26%；P =0.00135），化学免疫治疗组 PFS 率最高（60%）。然而，各组之间的 7.5 年 OS 率不存在显著性差异（单一放疗组 66%，单独化疗组 74%，放疗联合化疗组 67%，单一观察组 72%，化学免疫治疗组 74%）。[35]

Discussion in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

**II 期（肿块型）及 III-IV 期疾病治疗选择**

尽管治疗的发展已经能够改善 FL 患者的结局，但是通常认为现有治疗下 FL 是一种具有多次复发特征的慢性疾病。几项对晚期、低肿瘤负荷（或无症状）FL 患者进行的前瞻性随机试验，未能证明出即刻治疗比“观察等待”在改善生存期方面更具有优势。[36-38] 由于是在标准纳入利妥昔单抗治疗 FL 之前进行，这些研究对即刻治疗组使用化疗方案。

一项随机三期组间临床试验在晚期无症状 FL（n=462）患者中评估了利妥昔单抗即刻治疗（± 额外的利妥昔单抗维持治疗）对比观察等待的作用。[39] 该研究的主要终点是随机分组至开始新治疗的时间。该研究的一份期中分析结果显示，与单纯观察相比，利妥昔单抗即刻治疗显著延长中位至开始新治疗的时间（4 年时没有达到对 33 个月；P <0.001），并且中位 PFS 也显著延长（没有达到对约 24 个月；P <0.001）。但是考虑到研究中 1 个组涉及到早期治疗的开始，所选择的终点还是颇具争议；更合理的终点应该是“至开始第 2 次治疗的时间”。此外，OS 在研究组间没有显著差异。[39]需进行进一步的随访，以评估利妥昔单抗即刻治疗是否对至二线治疗的时间有影响。

在 ECOG 进行的一项较新的随机三期临床试验（E4402 研究；RESORT）中，对低肿瘤负荷的 FL 患者（通过 GELF 标准确定）给予标准剂量的利妥昔单抗，治疗缓解的患者被随机分组，一组进行利妥昔单抗的即刻维持治疗（n=140），另一组疾病进展后才使用利妥昔单抗进行再治疗（n=134）。[40] 该研究的主要终点是至治疗失败的时间（TTF）。一项既定期中分析的结果显示，在随访时间为 3.8 年时，持续治疗组和再治疗组具有相似中位 TTF（3.9 年对 3.6 年）。与再治疗组相比，利妥昔单抗维持治疗具有更长的至开始细胞毒性治疗时间（在 3 年时保持无细胞毒性治疗 95%对 86%）。但是在相似患者群中，与历史上的“观察等待”方法相比，这两种方法均推迟了细胞毒性治疗。[40] 对 OS 结局的评估需要进行进一步的随访。

在基于国际滤泡性淋巴瘤预后因素项目 F2 登记研究数据的一项近期分析中，对初始采用“观察等待”的伴低肿瘤负荷 FL 患者队列（n=107）进行了疗效
评估。[41] 该队列中所有患者均无症状，84%患者存在 III 或 IV 期病变。中位随访 64 个月，中位无治疗观察时间为 55 个月。54 名患者（50%）需要治疗，在这些患者中，71%患者采用含利妥昔单抗方案作为一线治疗。多变量分析表明，侵犯超过 4 个淋巴结区是较短至初始治疗时间的显著独立预测因素。为了评估初始采用“观察等待”法是否对后续治疗的疗效存在不利影响，将该队列中的结局同 F2 研究中伴低肿瘤负荷的无症状 FL 患者初始采用含利妥昔单抗方案（n=242）的结局作了对比。[41] 用以对比的终点为无治疗失败时间（FFTF），定义是从确诊到发生以下事件的时间：治疗过程中疾病进展、开始补救性治疗、复发或任何原因的死亡。在“观察等待”队列中，启用一线治疗不属于 FFTF 事件。“观察等待”队列的 4 年 FFTF 为 79%，而初始采用含利妥昔单抗方案队列为 69%；在调整基线疾病因素差异之后，两个队列间的结果并不存在显著差异。此外，5 年 OS 率相似（87%对 88%）。[41] 研究者得出结论为，即便处于利妥昔单抗治疗时代，“观察等待”法仍是伴良性预后特征、低肿瘤负荷 FL 患者的有效治疗选择。

总体而言，以上研究的结果表明，除了参加临床试验，观察等待依然是晚期低肿瘤负荷 FL 患者的标准做法。在临床实践背景下，只有当患者出现治疗指征时，才能开始进行治疗（根据 GELF 标准）。

研究已经证实利妥昔单抗单药治疗对初治患者以及复发/难治性患者的疗效。[42-44] 利妥昔单抗联合化疗的治疗方案被持续证实能够提高 ORR、缓解持续时间和 PFS 结局。[45-49] 此外，一些研究已证实增加利妥昔单抗进

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

行治疗后 OS 得到改善，一项最新荟萃分析也确认 OS 出现了改善，尽管所进行的 FL 随访仍较有限。[50]

一项多中心 II 期试验的长期随访数据证实了利妥昔单抗联合 CHOP 化疗（R-CHOP）在复发或新诊断惰性 NHL 患者中的安全性和疗效。[46] ORR 率为 100%，87%的患者取得 CR 或 CRu。中位至进展时间和缓解持续时间分别为 82 个月和 83.5 个月。德国低级别淋巴瘤研究组（GLSG）进行的一项前瞻性随机三期研究证实，作为初治晚期 FL 患者（N=428）的一线治疗，R-CHOP 比 CHOP 更具有优势。R-CHOP 可以使治疗失败的相对风险降低 60%，明显延长至治疗失败时间，提高 ORR（但对 CR 率无影响），并且延长缓解持续时间。[47] 但这项研究进行了二次随机分组（对于年龄<60 岁的患者），包括大剂量化疗后出现的自体造血干细胞解救（HDT/ASCR），使 OS 分析变得复杂化。在进行 HDT/ASCR 巩固治疗的患者中，对于用与不用利妥昔单抗，结局无显著差异。但是，在接受干扰素维持治疗的患者（没有进行 HDT/ASCR 治疗）中，R-CHOP 后加干扰素治疗与 CHOP/干扰素相比，显著改善缓解持续时间（中位值没有达到对 26 个月）。此外，在由老年患者（年龄≥60 岁）组成、进行干扰素维持治疗（不适合进行 HDT/ASCR 治疗）的亚组中，与 CHOP/干扰素相比，R-CHOP/干扰素显著改善 4 年 PFS 率（62%对 28%）和 OS 率（90%对 81%）。[51]

在一项随机三期研究中，与 CVP 化疗方案（n=159）相比，CVP 增加利妥昔单抗（R-CVP，n=162）显著改善初治 FL 患者的结局，且毒性反应没有明显增加。[48] 中位随访 53 个月时，R-CVP 治疗患者的 ORR（81%对 57%）、CR/Cru 率（41%对 10%）、中位至进展时间（34 个月对 15 个月）和 4 年 OS 率（83%对 77%）均获得改善。[49]

在多项临床研究中对氟达拉滨单药或以氟达拉滨为基础的联合治疗中加入利妥昔单抗进行了评估。[52-55] 一项 II 期研究中在初治或复发低级别或滤泡性 NHL 患者（n=40，68%初治）中对氟达拉滨联合利妥昔单抗（FR）进行了评估。[52] ORR 率为 90%， 80%的患者取得 CR。中位随访时间为 44 个月时，中位缓解持续期、至进展时间和 OS 均未达到。估计 OS 在 50 个月时为 80%。初治患者和复发患者之间在缓解和 OS 结局方面均没有显著差异。[52] 在一项前瞻性随机 III 期试验（n=147；128 名可评估患者）中，利妥昔单抗联合 FCM（氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌，即 R-FCM）在复发/难治性 FL 患者和 MCL 患者中结局优于 FCM。[53] 与单用 FCM 相比，R-FCM 显著提高 ORR（79%对 58%；P=0.01）和 CR 率（33%对 13%；P=0.005），改善中位 PFS（16 个月对 10 个月；P =0.038）和中位 OS（3 年时未达到对 24 个月；P=0.003）。此外，在 FL 患者（n=65）亚组中，R-FCM 与显著增加的中位 PFS（3 年时没有达到对 21 个月；P =0.014）相关，中位 OS（两个治疗组均没有到达）没有显著差异。[53] MD Anderson 癌症中心（MDACC）进行的一项随机临床试验中，同时使用利妥昔单抗和 FND 方案（氟达拉滨、米托蒽醌和地塞米松，即 R-FMD），明显提高了 FL 患者亚组的 3 年无失败生存率（84%对序贯组的 59%）。[54] 在 MDACC 一份后续报告中，包括对该项研究（在 FND 同时或序贯使用利妥昔单抗）的分析，在 FL 患者（n=151）中，中位随访 3.3 年时，中位 FFS 和 OS 均未达到；该方案的 5 年 FFS 率和 OS 率分别是 60%和 95%。[56] 一项二期临床试验在复发/难治性、高肿瘤负荷（根据 GELF 标准；n=50）FL 患者中对利妥昔单抗联合氟达拉滨和米托蒽醌（R-FM）进行了评估。[57] 这些患者此前均未使用过利妥昔单抗、氟达拉滨和米托蒽醌。该治疗方案的 ORR 为 84%（68%出现 CR/CRu）。3 年 PFS 率和 OS 率分别为 47%和 66%。[57]

利妥昔单抗纳入化疗的方案已成为被广泛接受的 FL 一线治疗的标准治疗。但是，尚没有头对头随机研究显示一种化疗免疫方案相对于另一种在 OS 结局上具有优势。美国 National Lympho Care 研究的一份前瞻性、多中心观察性报告显示，在美国大量新诊断 FL 患者（n=2738）中，52%使用含利妥昔单抗的化学免疫治疗方案。[5] 在这些患者中，最常用的

Discussion Update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

治疗方案包括 R-CHOP（55%）、R-CVP（23%）以及利妥昔单抗联合氟达拉滨为基础的治疗方案（R-Flu；15.5%）。在美国 National Lympho Care 研究中，一份对使用这些含利妥昔单抗治疗方案的患者的分析显示，2 年 PFS 率与使用 R-CHOP、R-CVP 或 R-Flu 的患者（78%对 72%对 76%）相似。[58] 但是 2 年 OS 率显示出显著差异（分别是 94%对 88%对 91%），其中 R-CHOP 优于 R-CVP，特别是 R-CHOP 在具有不良风险 FLIPI 分数患者中的 OS 优势更明显。[58]

意大利淋巴瘤小组进行的一项 III 期随机试验（FOLL-05 临床试验）在晚期 FL 患者（n=534）中评估了 3 种化学免疫治疗方案（R-CVP、R-CHOP 和 R-FM）作为一线治疗的疗效。[59] 该研究的主要终点是至治疗失败的时间（TTF）。在中位随访为 34 个月后，随机分组至 R-CVP 组的患者中 3 年 TTF 率为 46%，R-CHOP 为 62%（*P*=0.003，对 R-CVP），R-FM 为 59%（*P*=0.006，对 R-CVP）。3 年 PFS 率分别为 52%、68%和 63%（*P* =0.011）。治疗组之间在 ORR 或 CR 率方面并无显著性差异。该研究中所有患者的 3 年 OS 率为 95%。[59] 3 或 4 级中性粒细胞减少较常发生于 R-FM 组，发生于 64%患者，而 R-CVP 组为 28%，R-CHOP 组为 50%。R-FM 组的继发性恶性肿瘤发生率（8%）也常高于 R-CVP 组（2%）和 R-CHOP 组（3%）。[59] 尽管这些研究认为 R-CHOP 比 R-CVP 更具潜在优势，但是两种方案均被认为是标准一线治疗，临床上应该主要根据患者的个体因素，选择最适合的治疗。

因为基于氟达拉滨的化学免疫治疗方案有干细胞毒性以及更高继发恶性肿瘤风险的原因，这些方案可能不是前线治疗背景下的理想治疗选择。[60-62] 对于未来考虑进行自体干细胞移植的年轻 FL 患者，对这一点可能特别关注。先前接受氟达拉滨治疗的淋巴瘤患者，外周血干细胞的动员能力较差。[45,60-62]

苯达莫司汀是一种含有嘌呤样苯并咪唑环成分的烷化剂，因为其独特的细胞毒性，相对于其他烷基化剂，其表现低的或不完整交叉耐药性。苯达莫司汀（单药治疗或联合利妥昔单抗）显示在新诊断和既往大剂量治疗过的复发和难治性惰性淋巴瘤或套细胞组织病变及转化 NHL 患者中均有可喜的结果，并且毒性可接受。[63-68] 一项 StiL（惰性淋巴瘤研究组）开展的多中心随机开放标签三期研究将利妥昔单抗联合苯达莫司汀（BR）和 R-CHOP 作为一线治疗方案在晚期滤泡性、惰性和套细胞淋巴瘤患者（n=514）中的疗效进行了比较。[69] 该研究的主要终点是 PFS，BR 组 PFS 显著长于 R-CHOP 组（中位 69.5 个月对 31 个月；风险比=0.58，95% CI 0.44－0.74；P <0.0001）。FL 患者亚组采用 BR 的 PFS 显著较长（n=279；未达到 对 41 个月；P =0.0072）。两组间 ORR 相似（BR 为 93%；R-CHOP 为 91%），尽管 BR 组的 CR 率显著较高（40%对 30%；P=0.021）。[69] 中位随访 45 个月，两治疗组间 OS 未见显著差异，两组中位 OS 均未达到。与 R-CHOP 组相比，BR 方案发生严重不良事件的几率较低（19%对 29%）。此外，BR 发生 3 或 4 级中性粒细胞减少（29%对 69%）或感染（任何分级；37%对 50%）的几率较低。与 R-CHOP 相比，BR 方案更常发生红斑（16%对 9%）和过敏性皮肤反应（15%对 6%）。两组间发生继发性恶性肿瘤的几率相似，20 例（8%）见于 BR 组，23 例（9%）见于 R-CHOP 组。[69]

另一项正在进行中的多中心随机开放标签 III 期研究，对比了 BR 方案与 R-CHOP/R-CVP 方案对初治惰性 NHL 或套细胞淋巴瘤患者的有效性和安全性（BRIGHT 研究）。[70] 可被评估患者（N=419）中，BR 组的 CR 率（由独立评审委员会评估）并不劣于 R-CHOP/R-CVP 组（31%对 25%）。惰性 NHL 患者亚组 CR 率分别为 27%和 23%。与 R-CHOP/R-CVP 组相比，BR 方案发生 3 或 4 级中性粒细胞减少的几率较少（根据实验室检查：44%对 70%），但发生输液相关反应几率较高（6%对 4%）。致命性不良事件在 BR 组发生于 6 名患者（3%），在 R-CHOP/R-CVP 组发生于 1 名患者（<

Discussion Update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

1%）。[70] 在一项 II 期多中心研究中，复发或难治性惰性和套细胞淋巴瘤患者（N=67）经 BR 治疗后，ORR 为 92%（CR 占 41%）。[67] 中位缓解持续时间和 PFS 分别为 21 个月和 23 个月。惰性或套细胞组织病变患者的临床结局类似。[67]

最近两项 II 期临床研究在复发和/或难治性 FL 患者中，对苯达莫司汀联合利妥昔单抗以及蛋白体抑制剂硼替佐米（BVR）进行了评估。[63,64]在一项 30 例复发/难治性惰性或套细胞淋巴瘤患者（16 例患者患有 FL；高危 FLIPI，56%；中位既往治疗次数为 4 次）的研究中，BVR 方案与 83%的 ORR 相关（CR 占 52%）。[64] FL 患者亚组中，ORR 为 93%，利妥昔单抗难治性患者亚组中，ORR 为 75%（n=10）。对于所有患者，2 年 PFS 率为 47%，中位 PFS 约为 22 个月。8 名患者出现严重的不良事件，包括 1 名患者死于败血症。[64] 另一项在复发/难治性 FL 患者（n=73；高危 FLIPI，38%；中位既往治疗次数为 2 次）中进行的研究（VERTICAL）对另一种 BVR 联合方案进行了评估，ORR（在 n=60 位可评估的患者中）为 88%（CR 占 53%）。[63] 中位缓解持续时间为 12 个月。在既往利妥昔单抗耐药患者的亚组中（n=20 位可评估的患者），ORR 为 95%。研究中所有患者的中位 PFS 为 15 个月 34%的患者出现严重不良事件；最常见的 3 或 4 级不良事件是骨髓毒性反应、疲劳、外周神经病变以及胃肠道症状。[63]

免疫调节剂来那度胺（一种沙利度胺类似物，适于治疗多发性骨髓瘤和骨髓增生异常综合征）± 利妥昔单抗对初治和复发/难治性惰性 NHL 患者的疗效已得到评估。在一项复发/难治性惰性 NHL 患者（n=43，中位 3 次既往治疗）的 II 期试验中，单药来那度胺的 ORR 率为 23%（CR/CRu 占 7%）。[71] FL 患者亚组（n=22）中，ORR 为 27%。中位持续缓解时间长于 16.5 个月，且尚未达到。所有患者的中位 PFS 为 4.4 个月。[71] 一项正在进行中的随机 II 期试验，正评估单用来那度胺或来那度胺联用利妥昔单抗（CALGB50401 研究）对于复发 FL 患者（N=94；n=89 可被评估）的疗效。[72] 单用来那度胺组 ORR 为 49%（CR 占 13%），联合治疗方案组为 75%（CR 占 32%）。中位随访 1.5 年，联合治疗组中位 EFS 显著较高（2 年对 1.2 年；P=0.0063）。各组中约有 19%的患者由于不良事件而终止治疗。单药治疗组和联合治疗组发生 3 或 4 级不良事件的患者比例类似（49%对 52%；每组中 4 级事件均占 9%）。最常见的 3 或 4 级毒性反应包括中性粒细胞减少（16%对 19%）、疲劳（9%对 14%）和血栓（16%对 4%）。[72] 一项 II 期研究中也评估了来那度胺和利妥昔单抗联合方案对初治惰性 NHL 患者的疗效（N=110，n=103 可被评估）。[73] FL 患者亚组中 （n=46） ORR 为 98%（CR/CRu 占 87%），2 年 PFS 为 89%。治疗前 PET 呈阳性的 FL 患者（n=45），93%患者在治疗后获 PET 阴性缓解。3 级或更高级别的中性粒细胞减少症较常见，共发生于 40%患者。血栓形成发生于 3 名患者（3%）。[73]

放射免疫治疗（RIT）联合 90Y-托西莫单抗和 $^{131}$I-替伊莫单抗进行放射免疫治疗已经在新诊断和复发难治性或组织转化 FL 患者中进行了评估。[74-78] [79-82]一项国际 II 期试验中，$^{90}$Y-替伊莫单抗作为一线治疗用于老年（年龄＞50 岁）伴 III 或 IV 期 FL 患者（N=59；中位年龄 66 岁，范围 51-83 岁）的治疗后 6 月时 ORR 为 87%（CR 占 41%，CRu 占 15%）。[78] 中位随访约 31 个月，中位 PFS 为 26 个月，中位 OS 未达到。$^{90}$Y-替伊莫单抗作为一线治疗最常见的毒性反应包括 3 或 4 级血小板减少症（48%；4 级占 7%）和中性粒细胞减少症（32%；4 级占 17%）。未见 3 或 4 级非血液学毒性反应报告。2 级感染发生于 20%患者，2 级 GI 毒性发生于 10%患者。[78] 在一项复发或难治性低分级、滤泡性或转化性淋巴瘤（N=143）患者的随机 III 期研究中，采用 $^{90}$Y-替伊莫单抗在统计上和临床上都获得优于单用利妥昔单抗的 ORR（80%对 56%）和 CR 率（30%对 16%）。[75] 中位随访 44 个月，$^{90}$Y-替伊莫单抗组的中位 TTP（15 个月对 10 个月）和缓解持续时间（17 个月对 11 个月）均长于利妥昔单抗组。[76]

Discussion in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

采用一周疗程的 $^{131}$I-托西莫单抗单药治疗作为初始治疗可诱导晚期 FL 患者（N=76）达到长期的临床缓解和分子生物学缓解。[79] 中位随访 10 年之后，中位缓解持续时间为 6 年。其中 57 名 CR 患者的中位 PFS 几乎为 11 年。[83] 10 年 PFS 和 OS 率分别约为 40%和 82%。在长期随访期间，11 名患者（14%）出现继发恶性肿瘤，1 名患者（1%）在治疗大约 8 年后出现 MDS。[83] 在既往用多种方案治疗过的难治性、低级别或转化 NHL 患者中（N=60），单疗程的 $^{131}$I-托西莫单抗比上一次正规化疗明显有效。[81] 研究的最终结果表明 $^{131}$I-托西莫单抗使患者得到长期持久的完全缓解。在 12 位获得 CR 的患者中，中位缓解持续时间约为 10 年；其中 5 位保持 CR（持续时间≥10 年）的患者，他们此前均没有接受过利妥昔单抗的治疗。[84]

磷脂酰肌醇 3-激酶（PI3K）在正常 B 细胞的发育和功能方面起着核心作用。[85] PI3K δ 信号通路在 B 细胞肿瘤中经常机能亢进。在惰性 NHL 患者的 I 期研究中，证实了 Idelalisib（PI3K-δ 的异构体选择性口服抑制剂）具有可喜的临床疗效。[86] idelalisib 在复发惰性 NHL 患者中的安全性和疗效在一项 II 期多中心单组研究中得到了评估。[87] 在这项研究中，122 例既往利妥昔单抗和烷化剂治疗无缓解的惰性 NHL 患者（72 例 FL 患者，28 例 SLL 患者和 15 例 MZL 患者）使用 idelalisib（150mg 口服，每日 2 次）治疗至疾病进展或患者从研究退出。[87] 大多数患者（89%）有 III 期或 IV 期病变。根据 FLIPI 分数，在 FL 患者中 79%的患者为中危或高危，17%的患者为 3a 级 FL。研究的主要终点是 ORR。使用 idelalisib 治疗的中位持续时间为 6.6 个月。Idelalisib 在 90%的患者中使肿瘤缩小，ORR 为 57%（CR 占 6%，PR 占 50%）。所有惰性 NHL 的亚型缓解率相似。中位缓解持续时间、中位 PFS 和 OS 分别为 12.5 个月、11.0 个月和 20.3 个月。在 48 周时，47%患者保持无进展。中位随访时间为 9.7 个月。最常见的不良事件是 3 级或更高级的中性粒细胞减少症（27%）、转氨酶水平升高（13%）、腹泻（13%）和肺炎（7%）。使用 Idelalisib 治疗的患者中已观察到致命和/或严重肝毒性、严重腹泻或肠炎、肺炎和肠穿孔。[88] 请参阅指南中的“*使用 BCR 抑制剂的特别注意事项*”了解 idelalisib 相关不良反应的监测和处理。

基于该研究的结果 ，idelalisib（150mg 口服，一日两次）最近获得了 FDA 的批准，用于对既往至少两次全身性治疗无缓解的复发性 FL 进行治疗。《NCCN 指南》已将 idelalisib 作为复发或难治性 FL 患者二线治疗的选择。

***使用 RIT 的一线巩固治疗***

多项 II 期研究对一线化疗后使用过 $^{90}$Y 替伊莫单抗 [89-92] 或 $^{131}$I 托西莫单抗 [93-96] 的 RIT 疗效进行了评估。

在国际 III 期试验（一线惰性试验；FIT）中，一线诱导治疗缓解的晚期 FL 患者（n=414）被随机分组，接受 $^{90}$Y-替伊莫单抗或没有进一步治疗（只观察）。[91] 中位随访 7.3 年后，$^{90}$Y-替伊莫单抗巩固治疗组预期 8 年 PFS 率为 41%， 而观察组仅为 22%， 中位 PFS 分别为 4.1 年和 1.1 年（$P$ <0.001）。[97] 各治疗组间没有观察到 OS 的显著差异。巩固治疗组发生继发性恶性肿瘤的几率高于观察组（13%对 7%），但该差异无统计学意义。MDS/AML 更频繁发生于巩固治疗组（3%对＜1%），伴有显著增高的精算 8 年发生率（4.2%对 0.6%；$P$ <0.042）。从随机分组至发生继发性恶性肿瘤的中位时间为 58 个月。该项 FIT 研究仅包括数量有限的应用利妥昔单抗联合化疗作为诱导治疗的患者（14%）。[91,97] 在这些患者中，$^{90}$Y 替伊莫单抗巩固治疗组预期 8 年 PFS 率为 56%，而观察组仅为 45%；中位 PFS 分别为＞7.9 年和 4.9 年。该亚组在 PFS 结果方面并未显示出显著性差异；然而，该试验不具备检验出亚组间统计学差异的能力（基于诱导治疗）。[97] 因为仅有一小部分患者参加了含利妥昔单抗诱导治疗的 FIT 试验，接受含利妥昔单抗方案后采用 RIT 巩固治疗的疗效无法被完全评估。

Discussion
Update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

在西南肿瘤组（SWOG S9911）的临床试验中，初治、晚期 FL 患者（n=90）在 CHOP 后使用 131I 托西莫单抗，ORR 达到 91%，其中 CR 率达 69%。[95] 中位随访 5 年后，估算 5 年 PFS 率和 OS 率分别为 67%和 87%。[94] 与历史数据进行比较，这些数据均显著优于单纯 CHOP 治疗。在一项多中心二期研究中，初治 FL 患者（n=30）CVP 化疗后使用 $^{131}$I-托西莫单抗，ORR 达 100%，CR 率为 93%。5 年 PFS 率和 OS 率分别为 56%和 83%。[96]

一项 SWOG/CALGB（S0016）进行的 III 期随机组间研究在晚期 FL 患者中评估一线治疗后继续以使用 $^{131}$I-托西莫单抗的 RIT 巩固治疗（CHOP-RIT）的作用。[7] 在该研究中，554 名患者被随机分为 6 周期 RCHOP 的一线治疗组和 6 周期 R-CHOP 继以 $^{131}$I-托西莫单抗组（CHOP-RIT）。[7] 中位随访 4.9 年后，估算的 2 年 PFS（76%对 80%）和 OS 率（97%对 93%）在 R-CHOP 组和 CHOP-RIT 组之间无显著差异。2 个研究组的中位至进展时间均未达到。两组间 ORR（两组均为 84%）和 CR 率（分别为 40%和 45%）同样类似。与 R-CHOP 相比，CHOP-RIT 发生 3 或 4 级血小板减少症几率较高（18%对 2%），但较少发生发热性中性粒细胞减少症（10%对 16%）。R-CHOP 和 CHOP-RIT 发生继发性恶性肿瘤（9%对 8%）和 AML/MDS（1%对 3%）的几率无差异。[7]

一项正在进行的临床试验（SWOG 研究 S0801）中，对 R-CHOP 后使用 RIT 巩固与 R-CHOP 后继续使用利妥昔单抗维持进行评估，以确定哪一种方案更能提高疗效。评估 RIT 巩固治疗对接受含利妥昔单抗诱导治疗的 FL 患者的作用仍有待于来自该试验的数据。

***使用利妥昔单抗维持的一线巩固治疗***

多项研究报告称，长期使用利妥昔单抗治疗（或利妥昔单抗维持治疗）显著改善了初始利妥昔单抗诱导有效的初次化疗患者的 EFS，但是这种助益没有转化为 OS 上的改善。[98-100] 一项研究在利妥昔单抗治疗有效、化疗呈惰性的淋巴瘤患者（n=90，随机分组）中评估利妥昔单抗维持治疗与疾病进展后使用利妥昔单抗再治疗，与再治疗方案相比，维持治疗显著改善 PFS（31 个月对 7 个月；*P*=0.007）。[101] 但是，出现进展时利妥昔单抗再次治疗与利妥昔单抗维持治疗的作用持续时间相同（31 个月对 27 个月）。[101] 因此，两种方案（维持或进展后再治疗）看来有利于该患者人群。ECOG 的一项随机三期研究（E1496）证实，利妥昔单抗维持治疗能够改善对 CVP 一线化疗有效的晚期惰性淋巴瘤患者（N=311；FL，n=282）的 PFS。[102] 所有 CVP 化疗后有效或病情稳定的晚期惰性淋巴瘤患者中，利妥昔单抗维持治疗组中的 3 年 PFS 为 68%，与此相对照的是，观察对照组中为 33%。对于 FL 患者亚组，相应 PFS 率分别为 64%和 33%；FL 患者的 3 年 OS 率无显著变化（91%对 86%）。[102]

一项三期随机 PRIMA 临床试验在一线化疗联合利妥昔单抗治疗有效的患者中，前瞻性地评估了利妥昔单抗维持治疗的作用。[103] 在该研究中，一线化学免疫治疗（R-CVP、R-CHOP 或 R-FCM） 有效的 FL 患者被随机分为观察组或接受两年的利妥昔单抗维持治疗组（n=1018）。在中位随访 36 月后，利妥昔单抗维持治疗组的 3 年 PFS 率为 75%，而观察组为 58%（*P*=0.0001）。在随机分组 2 年后，利妥昔单抗维持治疗组中 71.5%的患者为 CR/CRu，而观察组为 52%。[103] 但是，两组之间的 OS 没有显著差异。根据多变量分析，R-CHOP 或 R-FCM 的诱导治疗是改善 PFS 的独立因素之一，提示 R-CVP 诱导在本研究中并没有那么有效。需要进行更长时间的随访，以评价利妥昔单抗维持治疗对 OS 的影响。

***使用利妥昔单抗维持的二线巩固治疗***

在复发或难治性患者中，对二线治疗之后使用利妥昔单抗维持治疗的疗效也进行了评估。两项大规模的随机临床试验证实，利妥昔单抗维持治疗组中的 PFS 优于化学免疫治疗诱导后的观察组。[104-106] 在一项 GLSG 进行的前瞻性 III 期随机研究中，R-FCM 二线治疗之后使用利妥昔单抗维

Discussion
Update in progress

持治疗，能够显著延长复发或难治性 FL 患者（n=81）的缓解持续时间；利妥昔单抗维持组中的中位 PFS 未达到，而观察组为 26 个月（P =0.035）。[104] 在一项 III 期随机组间试验（EORTC 20981）中，与观察组相比，利妥昔单抗维持治疗显著改善了 CHOP 或 R-CHOP 诱导有效的复发或耐药 FL 患者（N=334，随机分组）的中位 PFS（3.7 年对 1.3 年；*P* <0.001）。[105,106] 无论使用哪种诱导治疗（CHOP 或 R-CHOP），均观察到 PFS 出现改善。中位随访 6 年，两个研究组之间的 5 年 OS 率无显著差异（分别为 74%对 64%）。[106]

***诱导治疗后造血干细胞移植 (HSCT)***

HDT/ASCR 已被证明能够延长复发或难治性患者的 OS 和 PFS。[107-109] GELA 最近开展了一项对一线治疗中仅用化疗的患者的回顾性分析，发现在复发或难治性 FL 患者中，如果患者接受了含有利妥昔单抗的治疗方案，EFS 和复发后生存率均显著改善，优于仅以化疗为基础的 HDT/ASCR 方案。[110] 以利妥昔单抗为基础的二线治疗继以 HDT/ASCR 得到有利的复发后生存率，5 年时为 90%。异基因 HSCT 与较高的治疗相关的高死亡率相关（清髓性 HSCT 为 30-40%，非清髓性 HSCT 为 25%）。[111,112] 在 IBMTR 最近的报告中，清髓性与非清髓性 HSCT 移植有着相近的移植相关死亡率（TRM），但是非清髓性异基因 HSCT 与更高的疾病进展风险相关。[113]

**FL 的影像学研究**

使用 CT 或 PET-CT 扫描的影像学检查是淋巴瘤患者诊断性检查、中期再分期和治疗后评估的重要组成部分。对于 FL 患者来说，胸部、腹部和盆腔 CT 扫描被视为诊断性检查中的必需项目。对选定 FL 患者在检查或治疗后评估时，使用 PET-CT 被认为是可选或有用的项目。虽然 PET-CT 检查在目前被认为是伴侵袭性 NHL 或霍奇金淋巴瘤患者治疗后疗效评估的标准组成部分，但其对于惰性淋巴瘤患者的作用尚不确定。

多项研究报告了 PET 影像在惰性淋巴瘤患者中的潜在作用，并证实使用该方法检测病变，具有很高的灵敏度（范围是 94%-98%）和特异性（范围是 88%-100%）。[114-117] 研究还表明 PET/CT 扫描在疾病检测方面可能比单用 CT 扫描更准确。[116,118,119] 此外，治疗后 PET/CT 扫描在惰性淋巴瘤患者中具有验证预后的作用。多项研究表明，PET 检查情况（即诱导治疗结束时 PET 阳性或 PET 阴性）与 PFS 结局存在关联。在这些研究中，PET 阴性患者的 PFS 往往长于 PET 阳性患者。[114,119,120] 一项对 R-CHOP 治疗的 FL 患者进行的回顾性研究表明，在分期或评估治疗后缓解中检测结内或结外病变时，PET/CT 影像学检查比 CT 影像学检查更准确。[120] 治疗后 PET/CT 阴性与更优的 PFS 结局相关；PET/CT 阴性病例中的中位 PFS 为 48 个月，而阳性病例为 17 个月（P <0.001）。[120] 基于来自 FL 患者 PRIMA 试验的资料，针对诱导治疗后 PET/CT 检查的预后价值进行了一项探索性回顾分析。在这项试验中，使用含利妥昔单抗的化学免疫治疗的初治 FL 患者被随机分为利妥昔单抗维持组（连用 2 年）或单纯观察组。[103] 在进行诱导后 PET/CT 扫描的患者（n=122）中，PET/CT 阳性患者的 PFS 率明显低于 PET 阴性患者（在 42 个月时 33%对 71%；*P* <0.001）。[121] 中位 PFS 分别是 20.5 个月和没有达到。在被随机分配到观察组的患者（n=57）中，PET/CT 也能很好地预测 PFS 结局。在该组中，PET/CT 阳性和阴性患者的 42 个月 PFS 率分别为 29%和 68%；中位 PFS 分别为 30 个月和 52 个月。[103] 在被随机分配到利妥昔单抗维持治疗组的患者（n=47）中，PET/CT 阳性患者的 PFS 率低于 PET/CT 阴性患者（41 个月时为 56%对 77%，但是统计学差异不显著）；PET/CT 阳性和阴性亚组均未达到中位 PFS。此外，在该探索性分析中，PET/CT 状态也与 OS 结局相关。诱导治疗后 PET/CT 阳性患者的 OS 显著低于 PET/CT 阴性患者（42 个月时为 78.5%对 96.5%；*P* =0.001）。[103]

在近期一项前瞻性研究中，评估了 PET 影像检查对一线治疗采用 6 周期 R-CHOP 的伴高肿瘤负荷 FL 患者（n=121；无利妥昔单抗维持治疗）的预

Discussion Updates in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

后价值。[122] 在 4 周期 R-CHOP 后（中期 PET）和治疗结束时（终末 PET）进行了 PET 检查，并集中审阅了检查结果。PET 阳性定义为 Deauville 4 分或更高。接受中期 PET 检查的患者中（n=111），76%患者呈 PET 阴性。接受终末 PET 检查的患者中（n=106），78%患者呈 PET 阴性。[122] 治疗结束时，几乎所有根据 IWC 获得 CR 的患者（98%）PET 也呈阴性。中期 PET 结果与 2 年 PFS 明显相关（PET 阴性组 86%对阳性组 61%；P=0.0046），但在 OS 方面无显著差异。终末 PET 阴性结果与较高 2 年 PFS（87%对 51%； P <0.001）和较高 OS 率（100%对 88%；P=0.013）均明显相关。[122] 这些研究表明，治疗后影像学检查结果在预测 FL 患者生存结局方面可能存在作用。关于治疗结束时 PET 检查在指导诱导治疗后的治疗决策中是否存在价值，尚需进一步的前瞻性研究。

PET 检查可能在检测惰性 NHL 患者是否发生转化方面有用。研究显示 PET 时惰性淋巴瘤转化患者中的 FDG 标准摄取值(SUV)高于非转化患者。[116] PET 影像中出现高 SUV 值，应怀疑为侵袭性淋巴瘤转化，并用其引导最佳部位的活检，帮助进行组织学确认。[123]

随访监测性影像学检查对于检测惰性 NHL 复发潜在价值的现有数据很少。一项早期回顾性研究中，对诱导治疗后获 CR 的伴 I 期-III 期 FL 患者在常规随访过程中的临床、实验室及影像学检查结果进行了评估（n=257）。[124] 随访过程中患者进行了腹部和/或盆腔 CT。通常在治疗后 5 年内每 3-6 个月随访一次，之后每年随访一次。中位随访时间 80 个月（范围为 13-209 个月）。78 名患者被检查出复发，且大多数复发（77%）发生于治疗后前 5 年内。[124] 这些复发者中有 11 例由单一的腹部和/或盆腔 CT 检出。因此，在该分析中，初始 CR 患者中由常规 CT 监测检出的复发比例占 4%。[124] 一项最新的前瞻性研究评估了监测性 PET 检查对诱导治疗后获 CR 淋巴瘤患者（HL 和 NHL）的作用。[125] 诱导治疗结束后前两年内每 6 个月复查一次 PET，之后每年一次。在惰性 NHL 患者的队列中（n=78），6 月时随访 PET 检查出 10%患者存在真正复发（n=8/78），12 个月时检出 12%患者（n=8/68），18 个月时检出 9%患者（n=5/56），24 个月时检出 9%患者（n=4/47），36 个月时检出 8%患者（n=3/40），48 个月时检出 6%患者（n=2/34）。[125] 在 13 名 PET 阳性而相应 CT 检查无异常的患者中，活检证实有 8 名患者存在复发。在 47 名 PET 阳性的复发患者中，38 名可被 CT 检出，30 名在 PET 检出的同时可根据临床表现检出。尚不清楚这种在部分患者中可早期发现复发的优势是否可改善结局。

在无证据可证明使用 PET 早期检测复发能改善生存结局的情况下，并不建议将 PET 作为治疗后获 CR 患者的常规监测。

**I-II 期疾病治疗的 NCCN 建议**

对于 I 期或连续 II 期患者，受累野放疗（IFRT）是首选治疗（IFRT；24-30Gy，对于某些伴巨块型病变患者另加 6Gy）。对于 ISRT 毒性超过潜在临床获益的某些病例，观察可能是合适的选择。备选治疗方案包括免疫治疗±化疗±放疗。由于将放疗增加到化疗后，无复发生存期并没有出现改善，因此化疗联合放疗在《NCCN 指南》中的推荐类别为 2B 类。

对初始免疫治疗 ± 化疗（但无放疗）后获 PR 的患者，应考虑 ISRT 附加治疗。否则，对于获得临床 PR（ISRT 后）或 CR 的患者，最初 5 年，每 3 至 6 个月临床随访一次，进行全面体检和实验室检测，此后每年随访一次（或根据临床指征）。完成治疗后，行 CT 扫描影像学监测，最初 2 年内至少每 6 个月进行一次，此后至少每年进行一次（或根据临床指征）。初始治疗无效的患者应当按照如下所述的晚期患者的治疗方案进行治疗。

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

## II 期（巨块型病变）和 III-IV 期疾病治疗的 NCCN 建议

正如前面提到的，在临床实践背景下，只有当晚期 FL 患者出现 GELF 标准下的治疗指征时，才能开始治疗。用以确定何时开始治疗的修订标准包括：FL 引起的症状（不限于 B 症状）；危及终末器官功能；淋巴瘤继发的血细胞减少；肿块型病变（单个肿块＞7cm 或有 3 个或更多肿块大于 3cm），脾大；疾病持续进展超过 6 个月。进行治疗决策时，应当考虑患者意愿，但没有临床指征仍希望被治疗的患者应当被纳入合适的临床试验中。应当根据患者的年龄、疾病程度、合并症和治疗目标来选择高度个体化的治疗。在选择初始治疗时，计划进行 HDT/ASCR 的患者应避免使用具有过大骨髓毒性的方案。FL 治疗中常用的化学免疫治疗方案（含利妥昔单抗）将增加乙肝病毒（HBV）再激化的风险，导致肝炎和肝功能衰竭。因此，开始治疗前，所有患者均应进行乙型肝炎检测（包括 HBsAg 和 HBcAb 检测）；乙肝阳性患者应定期监测病毒载量。此外，治疗方案应中应加入对经验性抗病毒治疗或先期预防性治疗的采用。

### *一线治疗方案*

在无合适的临床试验的情况下，有治疗指征的患者应当进行全身治疗。在某些病例中，比如年老虚弱不能耐受化疗的患者，可以用 ISRT（4Gy）局部缓解症状。对于无症状的患者，尤其是超过 70 岁的患者，应当进行临床观察。[38]

基于报告的数据，利妥昔单抗联合苯达莫司汀、CHOP 或 CVP 化疗作为晚期 FL 患者的一线治疗为 1 类推荐。由于缺乏显示 R-CHOP 和 R-CVP 哪个 OS 更优的随机临床试验，这两种方案均被认为适合进行一线治疗。在一项随机 III 期试验中，与 R-CHOP 相比，BR 方案显示出毒性更低，并且 PFS 更优；但两种方案的 OS 结局没有显著差异。另外，对于苯达莫司汀治疗后继发性 MDS/AML 的风险，相关数据还很有限。来自一个有限患者亚组的数据表明，BR 和 R-CHOP 治疗之后均可采集外周血干细胞；但是还需更多数据来验证这一结果。其他的建议方案包括利妥昔单抗单药治疗或者利妥昔单抗联合以氟达拉滨为基础的化疗。正如上文所述，对于年轻、体能适合的患者（可能考虑未来进行 HDT/HSCT），含氟达拉滨的治疗方案可能不是作为一线治疗的理想治疗方案，因为这些方案具有干细胞毒性，能够增加继发恶性肿瘤的风险。因此，在一线治疗中，这些类似 R-FND 的方案均被列为 2B 类推荐。由于缺乏来自随机试验的额外资料，RIT 被列为 3 类治疗选择。局部巨块型或症状性患者如果无法耐受全身治疗，那么可以考虑使用 ISRT（4-30Gy）± 全身治疗缓解患者症状。

利妥昔单抗单药治疗是年老或体弱患者首选的一线治疗。环磷酰胺单药治疗与以环磷酰胺为基础的联合化疗有相等的 OS 和 CR 率。[126] 对于年老或体弱患者的替代治疗，《NCCN 指南》建议的方案还包括 RIT、烷化剂为基础的化疗（环磷酰胺或苯丁酸氮芥）± 利妥昔单抗。

### *一线巩固或延长给药*

一线治疗达到 CR 或 PR 的患者可以进行观察、巩固或维持治疗。基于 PRIMA 研究的结果[103]，对于一线化学免疫治疗有效的患者，建议使用利妥昔单抗（每 8 周 1 次）维持治疗（1 类推荐）最多 2 年。基于 FIT 临床试验的结果，放射免疫治疗（RIT）被建议用于接受一线化疗的患者（1 类推荐）。[91,97]

*从 2014 年 2 月起，$^{131}$I-托西莫单抗不再可供 FL 患者的治疗使用。*

对于接受巩固治疗的患者，最初 5 年每 3 至 6 个月临床随访一次，进行全面体检和实验室检测，此后每年随访一次（或根据临床指征进行随访）。完成治疗后，行 CT 扫描影像学监测，最初 2 年内至少每 6 个月进行一次，此后至少每年进行一次（或根据临床指征）。

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

***疾病复发或进展的二线治疗***

通常，一线治疗之后出现进展的患者能从二期观察中受益。因此，对复发或进展患者的治疗基于的是与一线治疗相同的修订的 GELF 标准。疾病进展应通过组织学证实以排除转化，尤其是当 LDH 水平升高、某个区域有不成比例的生长、结外病变发生或新的全身症状出现时。标准摄取值（SUV）高的区域，尤其是超过 13.1 时，应怀疑存在转化。但是，PET/CT 扫描阳性并不能代替活检，而是应将 PET/CT 扫描结果用于引导活检，以提高活检的诊断率。对于需要二线治疗或一线治疗无效的患者，治疗方案包括用于一线治疗的化学免疫治疗、BVR（苯达莫司汀、硼替佐米、利妥昔单抗）、氟达拉滨联合利妥昔单抗、FCM-R 方案（1 类推荐）或 RIT（1 类推荐）或用于 DLBCL 患者的任何二线治疗方案。根据最近的 FDA 批准，idelalisib 被包括进来，作为二线治疗的选择。

*从 2014 年 2 月起，$^{131}$I-托西莫单抗不再可供 FL 患者的治疗使用。*

***二线巩固或延长给药***

对于二线治疗后缓解的患者，建议（1 类推荐）进行可选的利妥昔单抗（每 12 周给药 1 次，持续 2 年）维持治疗。但是，《NCCN 指南》专家组认识到利妥昔单抗维持治疗对二线治疗的疗效可能会受到一线用利妥昔单抗维持治疗结果的影响。如果患者在一线利妥昔单抗维持治疗 6 个月内出现进展，二线维持治疗几乎没有临床价值。HDT/ASCR 对于二线或三线治疗后缓解的患者是合适的巩固治疗方案。经过严格选择的患者也可以考虑进行异基因 HSCT。对于接受巩固治疗的患者，最初 5 年每 3 至 6 个月临床随访一次，进行全面体检和实验室检测，此后每年随访一次（或根据临床指征进行随访）。完成治疗后，行 CT 扫描影像学监测，最初 2 年内至少每 6 个月进行一次，此后至少每年进行一次（或根据临床指征）。

**向 DLBCL 的组织学转化**

在 FL 患者中，向 DLBCL 的组织转化一般来说与较差的临床结局相关联。向 DLBCL 的组织转化发生率约为每年 3%，持续至少 15 年，15 年之后转化风险下降，其原因尚不明确。[127] 在多因素分析中，诊断时的晚期病变是未来发生转化的唯一预测因素。据报告，转化后的中位 OS 短于 2 年。[127] 但是，未接受化疗的局限性病变患者与新发生的 DLBCL 的临床结局类似，都比较好。[128] 局限性转化患者的 5 年 OS 率为 66%，而晚期患者为 19%（P<0.0001）。[127]

患者既往接受过多种治疗的病例预后较差，参加适当的临床试验是首选的选择。没有合适临床试验的情况下，治疗选择包括 RIT、化疗 ± 利妥昔单抗、ISRT 或最佳的支持治疗。初始治疗缓解的患者可以考虑 HDT/ASCR 或异基因 HSCT 作为巩固治疗。在一项由加拿大血液和骨髓移植组进行的多中心队列研究（172 例患者）中，相比单用基于利妥昔单抗的化疗，HDT/ASCR 治疗的侵袭性组织学转化患者具有较好的结局。[129] 对于接受 HDT/ASCR、含利妥昔单抗的化疗和异基因 SCT 治疗的患者，转化后的 5 年 OS 分别为 65%、61%和 46%。相应的转化后 5 年 PFS 率分别为 55%、40%和 46%。

如果患者化疗程度很轻（IFRT 单用或包括利妥昔单抗在内的单药单疗程治疗）或既往没有接受化疗，则将蒽环类为基础的化疗 + 利妥昔单抗 ± 放疗被包括进来，作为一种治疗选择。建议所有患者初始治疗之后参加临床试验。初始治疗有效（PR 或 CR）的患者可以考虑进行 HDT/ASCR 或异基因 HSCT 的巩固治疗。此外，初始治疗 CR 的患者可以选择进行观察，PR 的患者可以考虑进行 RIT。初始治疗无效或疾病进展的患者应当进行 RIT、姑息性治疗或最佳的支持治疗。

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

## 参考文献

1. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997;89:3909-3918. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166827.

2. Koster A, Tromp HA, Raemaekers JM, et al. The prognostic significance of the intra-follicular tumor cell proliferative rate in follicular lymphoma. Haematologica 2007;92:184-190. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296567.

3. Wang SA, Wang L, Hochberg EP, et al. Low histologic grade follicular lymphoma with high proliferation index: morphologic and clinical features. Am J Surg Pathol 2005;29:1490-1496. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16224216.

4. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004;104:1258-1265. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126323.

5. Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR, et al. Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study. J Clin Oncol 2009;27:1202-1208. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19204203.

6. 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 Clin Oncol 2009;27:4555-4562. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652063.

7. Press OW, Unger JM, Rimsza LM, et al. Phase III randomized intergroup trial of CHOP plus rituximab compared with CHOP chemotherapy plus (131)iodine-tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin lymphoma: SWOG S0016. J Clin Oncol 2013;31:314-320. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233710.

8. Press OW, Unger JM, Rimsza LM, et al. A comparative analysis of prognostic factor models for follicular lymphoma based on a phase III trial of CHOP-rituximab versus CHOP + 131iodine--tositumomab. Clin Cancer Res 2013;19:6624-6632. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24130072.

9. Cong P, Raffeld M, Teruya-Feldstein J, et al. In situ localization of follicular lymphoma: description and analysis by laser capture microdissection. Blood 2002;99:3376-3382. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11964306.

10. Harris NL, Swerdlow SH, Jaffe ES, et al. Follicular lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:220-226.

11. Sotomayor EA, Shah IM, Sanger WG, Mark HF. In situ follicular lymphoma with a 14;18 translocation diagnosed by a multimodal approach. Exp Mol Pathol 2007;83:254-258. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482162.

12. Carbone A, Gloghini A, Santoro A. In situ follicular lymphoma: pathologic characteristics and diagnostic features. Hematol Oncol 2012;30:1-7. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21560142.

13. Henopp T, Quintanilla-Martinez L, Fend F, Adam P. Prevalence of follicular lymphoma in situ in consecutively analysed reactive lymph nodes. Histopathology 2011;59:139-142. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21771030.

14. Jegalian AG, Eberle FC, Pack SD, et al. Follicular lymphoma in situ: clinical implications and comparisons with partial involvement by follicular lymphoma. Blood 2011;118:2976-2984. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768298.

15. Pillai RK, Surti U, Swerdlow SH. Follicular lymphoma-like B-cells of uncertain significance (in situ follicular lymphoma) may infrequently progress, but precedes follicular lymphoma, is associated with other overt lymphomas and mimics follicular lymphoma in flow cytometric studies. Haematologica

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

2013;98:1571-1580. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23831923.

16. Bonzheim I, Salaverria I, Haake A, et al. A unique case of follicular lymphoma provides insights to the clonal evolution from follicular lymphoma in situ to manifest follicular lymphoma. Blood 2011;118:3442-3444. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940830.

17. Frizzera G, Murphy SB. Follicular (nodular) lymphoma in childhood: a rare clinical-pathological entity. Report of eight cases from four cancer centers. Cancer 1979;44:2218-2235. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/389411.

18. Ribeiro RC, Pui CH, Murphy SB, et al. Childhood malignant non-Hodgkin lymphomas of uncommon histology. Leukemia 1992;6:761-765. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1640726.

19. Lorsbach RB, Shay-Seymore D, Moore J, et al. Clinicopathologic analysis of follicular lymphoma occurring in children. Blood 2002;99:1959-1964. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11877266.

20. Oschlies I, Salaverria I, Mahn F, et al. Pediatric follicular lymphoma--a clinico-pathological study of a population-based series of patients treated within the Non-Hodgkin's Lymphoma--Berlin-Frankfurt-Munster (NHL-BFM) multicenter trials. Haematologica 2010;95:253-259. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19679882.

21. Louissaint A, Jr., Ackerman AM, Dias-Santagata D, et al. Pediatric-type nodal follicular lymphoma: an indolent clonal proliferation in children and adults with high proliferation index and no BCL2 rearrangement. Blood 2012;120:2395-2404. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22855608.

22. Liu Q, Salaverria I, Pittaluga S, et al. Follicular lymphomas in children and young adults: a comparison of the pediatric variant with usual follicular lymphoma. Am J Surg Pathol 2013;37:333-343. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23108024.

23. Kumar R, Galardy PJ, Dogan A, et al. Rituximab in combination with multiagent chemotherapy for pediatric follicular lymphoma. Pediatr Blood Cancer 2011;57:317-320. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21462303.

24. Bain BJ. Bone marrow trephine biopsy. J Clin Pathol 2001;54:737-742. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11577117.

25. Bishop PW, McNally K, Harris M. Audit of bone marrow trephines. J Clin Pathol 1992;45:1105-1108. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1479037.

26. Schoder H, Noy A, Gonen M, et al. Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2005;23:4643-4651. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837966.

27. Campbell BA, Voss N, Woods R, et al. Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma: involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy. Cancer 2010;116:3797-3806. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564082.

28. Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:928-934. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16243446.

29. Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. J Clin Oncol 1996;14:1282-1290. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648385.

30. Wilder RB, Jones D, Tucker SL, et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:1219-1227. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11728680.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

31. Advani R, Rosenberg S, Horning S. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. J Clin Oncol 2004;22:1454-1459. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15024027.

32. McLaughlin P, Fuller L, Redman J, et al. Stage I-II low-grade lymphomas: a prospective trial of combination chemotherapy and radiotherapy. Ann Oncol 1991;2 Suppl 2:137-140. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1710918.

33. Yahalom J, Varsos G, Fuks Z, et al. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy after radiation therapy in stage I low-grade and intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. Results of a prospective randomized study. Cancer 1993;71:2342-2350. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8453557.

34. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. J Clin Oncol 2012;30:3368-3375. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22915662.

35. Michallet AS, Lebras LL, Bauwens DD, et al. Early stage follicular lymphoma: what is the clinical impact of the first-line treatment strategy? J Hematol Oncol 2013;6:45. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816219.

36. Young RC, Longo DL, Glatstein E, et al. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. Semin Hematol 1988;25:11-16. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2456618.

37. Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol 1997;15:1110-1117. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060552.

38. Ardeshna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. Lancet 2003;362:516-522. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12932382.

39. Ardeshna K, Qian W, Smith P, et al. An Intergroup randomized trial of rituximab versus a watch and wait strategy in patients with stage II, III, IV, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma (grades 1, 2 and 3a). A preliminary analysis [abstract] Blood 2010;116:Abstact 6. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/6.

40. Kahl BS, Hong F, Williams ME, et al. Results of Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402 (RESORT): A Randomized Phase III Study Comparing Two Different Rituximab Dosing Strategies for Low Tumor Burden Follicular Lymphoma [abstract]. Blood 2011;118:Abstract LBA-6. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/LBA-6.

41. Solal-Celigny P, Bellei M, Marcheselli L, et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. J Clin Oncol 2012;30:3848-3853. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23008294.

42. Colombat P, Salles G, Brousse N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. Blood 2001;97:101-106. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11133748.

43. Witzig TE, Vukov AM, Habermann TM, et al. Rituximab therapy for patients with newly diagnosed, advanced-stage, follicular grade I non-Hodgkin's lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. J Clin Oncol 2005;23:1103-1108. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15657404.

44. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol 1998;16:2825-2833. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704735.

45. Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. J Clin Oncol 1999;17:268-276. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458242.

46. Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, et al. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. J Clin Oncol 2004;22:4711-4716. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15483015.

47. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 2005;106:3725-3732. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16123223.

48. Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood 2005;105:1417-1423. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15494430.

49. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol 2008;26:4579-4586. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18662969.

50. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2007;99:706-714. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470738.

51. Buske C, Kneba M, Lengfelder E, et al. Front - line combined immuno-chemotherapy (R-CHOP) significantly improves the time to treatment failure and overall survival in elderly patients with advanced stage follicular lymphoma - results of a prospective randomized trial of the german low grade lymphoma study group (GLSG) [abstract] Blood 2006;108:Abstract 482. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/108/11/482.

52. Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, et al. Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. J Clin Oncol 2005;23:694-704. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681517.

53. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 2004;104:3064-3071. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284112.

54. McLaughlin P, Hagemeister FB, Rodriguez MA, et al. Safety of fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone combined with rituximab in the treatment of stage IV indolent lymphoma. Semin Oncol 2000;27:37-41. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11225999.

55. Zinzani PL, Pulsoni A, Perrotti A, et al. Fludarabine plus mitoxantrone with and without rituximab versus CHOP with and without rituximab as front-line treatment for patients with follicular lymphoma. J Clin Oncol 2004;22:2654-2661. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15159414.

56. Liu Q, Fayad L, Cabanillas F, et al. Improvement of overall and failure-free survival in stage IV follicular lymphoma: 25 years of treatment experience at The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. J Clin Oncol 2006;24:1582-1589. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16575009.

57. Morschhauser F, Mounier N, Sebban C, et al. Efficacy and safety of the combination of rituximab, fludarabine, and mitoxantrone for rituximab-naive, recurrent/refractory follicular non-Hodgkin lymphoma with high tumor burden: a multicenter phase 2 trial by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) and Groupe Ouest Est des Leucemies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). Cancer 2010;116:4299-4308. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20549824.

Discussion update in progress

58. Nastoupil L, Sinha R, Byrtek M, et al. A Comparison of the Effectiveness of First-Line Chemoimmunotherapy Regimens for Follicular Lymphoma (FL) Used in the United States [abstract]. Blood 2011;118:Abstract 97. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/97.

59. Federico M, Luminari S, Dondi A, et al. R-CVP Versus R-CHOP Versus R-FM for the Initial Treatment of Patients With Advanced-Stage Follicular Lymphoma: Results of the FOLL05 Trial Conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. J Clin Oncol 2013;31:1506-1513. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23530110.

60. Kalaycio M, Rybicki L, Pohlman B, et al. Risk factors before autologous stem-cell transplantation for lymphoma predict for secondary myelodysplasia and acute myelogenous leukemia. J Clin Oncol 2006;24:3604-3610. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16877727.

61. Ketterer N, Salles G, Moullet I, et al. Factors associated with successful mobilization of peripheral blood progenitor cells in 200 patients with lymphoid malignancies. Br J Haematol 1998;103:235-242. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9792315.

62. Micallef IN, Apostolidis J, Rohatiner AZ, et al. Factors which predict unsuccessful mobilisation of peripheral blood progenitor cells following G-CSF alone in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Hematol J 2000;1:367-373. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920216.

63. Fowler N, Kahl BS, Lee P, et al. Bortezomib, Bendamustine, and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: The Phase II VERTICAL Study. J Clin Oncol 2011;29:3389-3395. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810687.

64. Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL, et al. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. Blood 2011;117:2807-2812. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239695.

65. Friedberg JW, Cohen P, Chen L, et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. J Clin Oncol 2008;26:204-210. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182663.

66. Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a multicenter study. Cancer 2010;116:106-114. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19890959.

67. Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008;26:4473-4479. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18626004.

68. Rummel MJ, Kaiser U, Balser C, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab in patients with relapsed follicular, indolent and mantle cell lymphomas - final results of the randomized phase III study NHL 2-2003 on behalf of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany) [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 856. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/856.

69. 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. Lancet 2013;381:1203-1210. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23433739.

70. Flinn IW, Van der Jagt RH, Kahl BS, et al. An Open-Label, Randomized Study of Bendamustine and Rituximab (BR) Compared with Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone (R-CVP) or Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in First-Line Treatment of Patients with Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) or Mantle Cell Lymphoma (MCL): The Bright Study [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 902. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/902.

71. Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

Lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:5404-5409. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805688.

72. Leonard J, Jung S-H, Johnson JL, et al. CALGB 50401: A randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma [abstract]. J Clin Oncol 2012;30:Abstract 8000. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/8000.

73. Fowler NH, Neelapu SS, Hagemeister FB, et al. Lenalidomide and Rituximab for Untreated Indolent Lymphoma: Final Results of a Phase II Study [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 901. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/901.

74. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002;20:3262-3269. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12149300.

75. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002;20:2453-2463. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12011122.

76. Gordon LI, Witzig T, Molina A, et al. Yttrium 90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy produces high response rates and durable remissions in patients with previously treated B-cell lymphoma. Clin Lymphoma 2004;5:98-101. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15453924.

77. Scholz CW, Pinto A, Linkesch W, et al. 90Yttrium ibritumomab tiuxetan as first line treatment for follicular lymphoma. first results from an international phase II clinical trial [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 593. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/593.

78. Scholz CW, Pinto A, Linkesch W, et al. (90)Yttrium-ibritumomab-tiuxetan as first-line treatment for follicular lymphoma: 30 months of follow-up data from an international multicenter phase II clinical trial. J Clin Oncol 2013;31:308-313. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233718.

79. Kaminski MS, Tuck M, Estes J, et al. 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. N Engl J Med 2005;352:441-449. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15689582.

80. Vose JM, Wahl RL, Saleh M, et al. Multicenter phase II study of iodine-131 tositumomab for chemotherapy-relapsed/refractory low-grade and transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol 2000;18:1316-1323. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10715303.

81. Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, et al. Pivotal study of iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol 2001;19:3918-3328. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11579112.

82. Horning SJ, Younes A, Jain V, et al. Efficacy and safety of tositumomab and iodine-131 tositumomab (Bexxar) in B-cell lymphoma, progressive after rituximab. J Clin Oncol 2005;23:712-719. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15613695.

83. Kaminski MS, Tuck M, Estes J, et al. Tositumomab and iodine I-131 tositumomab for previously untreated, advanced-stage, follicular lymphoma: median 10 year follow-up results [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 3759. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/3759.

84. Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, et al. Tositumomab and I 131 Tositumomab achieves complete remissions lasting > 10 years in patients with chemotherapy-refractory low-grade and transformed B-cell lymphomas [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 3960. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/3960.

85. Pauls SD, Lafarge ST, Landego I, et al. The phosphoinositide 3-kinase signaling pathway in normal and malignant B cells: activation mechanisms, regulation and impact on cellular functions. Front Immunol 2012;3:224. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22908014.

Discussion update in progress

86. Lannutti BJ, Meadows SA, Herman SE, et al. CAL-101, a p110delta selective phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor for the treatment of B-cell malignancies, inhibits PI3K signaling and cellular viability. Blood 2011;117:591-594. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959606.

87. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. N Engl J Med 2014;370:1008-1018. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24450858.

88. Full prescribing information for idelalisib. 2014 Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/206545lbl.pdf.

89. Hainsworth JD, Spigel DR, Markus TM, et al. Rituximab plus short-duration chemotherapy followed by Yttrium-90 Ibritumomab tiuxetan as first-line treatment for patients with follicular non-Hodgkin lymphoma: a phase II trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium. Clin Lymphoma Myeloma 2009;9:223-228. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19525191.

90. Jacobs SA, Swerdlow SH, Kant J, et al. Phase II trial of short-course CHOP-R followed by 90Y-ibritumomab tiuxetan and extended rituximab in previously untreated follicular lymphoma. Clin Cancer Res 2008;14:7088-7094. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18981007.

91. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol 2008;26:5156-5164. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18854568.

92. Zinzani PL, Tani M, Pulsoni A, et al. Fludarabine and mitoxantrone followed by yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in previously untreated patients with follicular non-Hodgkin lymphoma trial: a phase II non-randomised trial (FLUMIZ). Lancet Oncol 2008;9:352-358. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18342572.

93. Leonard JP, Coleman M, Kostakoglu L, et al. Abbreviated chemotherapy with fludarabine followed by tositumomab and iodine I 131 tositumomab for untreated follicular lymphoma. J Clin Oncol 2005;23:5696-5704. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16110029.

94. Press OW, Unger JM, Braziel RM, et al. Phase II trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I-131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma: five-year follow-up of Southwest Oncology Group Protocol S9911. J Clin Oncol 2006;24:4143-4149. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16896003.

95. Press OW, Unger JM, Braziel RM, et al. A phase 2 trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I 131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin lymphoma: Southwest Oncology Group Protocol S9911. Blood 2003;102:1606-1612. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12738671.

96. Link BK, Martin P, Kaminski MS, et al. Cyclophosphamide, vincristine, and prednisone followed by tositumomab and iodine-131-tositumomab in patients with untreated low-grade follicular lymphoma: eight-year follow-up of a multicenter phase II study. J Clin Oncol 2010;28:3035-3041. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20458031.

97. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. 90Yttrium-Ibritumomab Tiuxetan Consolidation of First Remission in Advanced-Stage Follicular Non-Hodgkin Lymphoma: Updated Results After a Median Follow-Up of 7.3 Years From the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent Trial. J Clin Oncol 2013;31:1977-1983. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23547079.

98. Ghielmini M, Schmitz SH, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. Blood 2004;103:4416-4423. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14976046.

99. Martinelli G, Hsu Schmitz SF, Utiger U, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. J Clin Oncol 2010;28:4480-4484. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20697092.

Discussion Update in Progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

100. Taverna CJ, Bassi S, Hitz F, et al. Rituximab maintenance treatment for a maximum of 5 years in follicular lymphoma: safety analysis of the randomized phase III trial SAKK 35/03. Blood 2010;116:1802. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/1802.

101. Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, et al. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma--a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. J Clin Oncol 2005;23:1088-1095. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15657401.

102. Hochster H, Weller E, Gascoyne RD, et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. J Clin Oncol 2009;27:1607-1614. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255334.

103. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet 2011;377:42-51. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21176949.

104. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood 2006;108:4003-4008. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16946304.

105. van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. Blood 2006;108:3295-3301. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16873669.

106. van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol 2010;28:2853-2858. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439641.

107. Freedman AS, Neuberg D, Mauch P, et al. Long-term follow-up of autologous bone marrow transplantation in patients with relapsed follicular lymphoma. Blood 1999;94:3325-3333. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10552941.

108. Rohatiner AZS, Nadler L, Davies AJ, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. J Clin Oncol 2007;25:2554-2559. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17515573.

109. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. J Clin Oncol 2003;21:3918-3927. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14517188.

110. Sebban C, Brice P, Delarue R, et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. J Clin Oncol 2008;26:3614-3620. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559872.

111. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. Bone Marrow Transplant 2003;31:667-678. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12692607.

112. van Besien K, Loberiza FR, Bajorunaite R, et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. Blood 2003;102:3521-3529. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893748.

Discussion Update in Progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

113. Hari P, Carreras J, Zhang M-J, et al. Allogeneic transplants in follicular lymphoma: higher risk of disease progression after reduced-intensity compared to myeloablative conditioning. Biol Blood Marrow Transplant 2008;14:236-245. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18215784.

114. Bishu S, Quigley JM, Bishu SR, et al. Predictive value and diagnostic accuracy of F-18-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography treated grade 1 and 2 follicular lymphoma. Leuk Lymphoma 2007;48:1548-1555. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17701586.

115. Blum RH, Seymour JF, Wirth A, et al. Frequent impact of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the staging and management of patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. Clin Lymphoma 2003;4:43-49. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837154.

116. Karam M, Novak L, Cyriac J, et al. Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. Cancer 2006;107:175-183. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16721817.

117. Wohrer S, Jaeger U, Kletter K, et al. 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) visualizes follicular lymphoma irrespective of grading. Ann Oncol 2006;17:780-784. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16497824.

118. Janikova A, Bolcak K, Pavlik T, et al. Value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of follicular lymphoma: the end of a dilemma? Clin Lymphoma Myeloma 2008;8:287-293. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18854283.

119. Zinzani PL, Musuraca G, Alinari L, et al. Predictive role of positron emission tomography in the outcome of patients with follicular lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma 2007;7:291-295. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17324337.

120. Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, et al. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:2307-2314. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20717826.

121. Trotman J, Fournier M, Lamy T, et al. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. J Clin Oncol 2011;29:3194-3200. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21747087.

122. Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, et al. Impact of [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Response Evaluation in Patients With High-Tumor Burden Follicular Lymphoma Treated With Immunochemotherapy: A Prospective Study From the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. J Clin Oncol 2012;30:4317-4322. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109699.

123. Noy A, Schoder H, Gonen M, et al. The majority of transformed lymphomas have high standardized uptake values (SUVs) on positron emission tomography (PET) scanning similar to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Ann Oncol 2009;20:508-512. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139176.

124. Oh YK, Ha CS, Samuels BI, et al. Stages I-III follicular lymphoma: role of CT of the abdomen and pelvis in follow-up studies. Radiology 1999;210:483-486. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10207433.

125. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, et al. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:1781-1787. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19273712.

126. Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G, et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the cancer and leukemia group B. J Clin Oncol 2003;21:5-15. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506163.

Discussion updated progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

127. Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008;26:5165-5169. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838711.

128. Yuen AR, Kamel OW, Halpern J, Horning SJ. Long-term survival after histologic transformation of low-grade follicular lymphoma. J Clin Oncol 1995;13:1726-1733. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7602362.

129. Villa D, Crump M, Panzarella T, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed follicular lymphoma: a report of the Canadian blood and marrow transplant group. J Clin Oncol 2013;31:1164-1171. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401459.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

## 边缘区淋巴瘤

边缘区淋巴瘤（MZL）是一组被认为起源于 B 淋巴细胞的 B 细胞恶性肿瘤，通常存在于在脾、淋巴结和粘膜淋巴组织边缘区可见的淋巴滤泡中。[1,2] 存在 3 种不同的 MZL 亚型，包括粘膜相关淋巴组织结外 MZL（MALT 淋巴瘤）、淋巴结 MZL 和脾 MZL。[3-5] MZL 约占所有非霍奇金淋巴瘤（NHL）的 10%，其中，MALT 淋巴瘤是最常见的亚型（占 NHL 的 7-8%）；淋巴结 MZL 占 NHL＜2%，脾 MZL＜1%。[6] 最近一项来自 SEER 数据库的分析表明，MALT 淋巴瘤患者的生存率（5 年相对生存率为 89%）明显优于脾 MZL（80%）或淋巴结 MZL（76.5%）患者。[7]

MZL 的病因与感染性病原体或炎症导致的慢性免疫刺激相关；*幽门螺杆菌（H. Pylori）*感染涉及胃 MALT 淋巴瘤病例，其他病原体（如*鹦鹉热衣原体*、*空肠弯曲菌*、*伯氏疏螺旋体*和丙型肝炎病毒（HCV）也可能涉及 MZL 的发病。[1,4] 约 30%的 MZL 病例（主要是脾 MZL）具有 HCV 血清学检查阳性。[8,9] 此外，据报告，约 35%的非胃 MALT 淋巴瘤也检出 HCV 阳性。[10]

由于 MZL 还表现出与华氏巨球蛋白血症/淋巴浆细胞淋巴瘤（WM/LPL）重叠的临床和病理特征，在某些情况下难以将 WM/LPL 与 MZL 区分开。[11] 最近的研究证实，WM/LPL 患者中广泛出现的 MYD88 L265P 体细胞突变可能有助于将 WM/LPL 与具有重叠临床和病理特征的 B 细胞恶性肿瘤区分出来。[12-14] 一项回顾性研究在一系列 123 例诊断为 MZL 和 WM/LPL 的患者中分析了免疫球蛋白重链可变区（*IGHV*）基因序列和 MYD88 突变状态，在 67%的 WM/LPL 患者（18/27）中发现有 MYD88 突变，相比之下，脾 MZL 患者为 4%（2/53），MALT 淋巴瘤患者为 7%（2/28），淋巴结 MZL 患者则为 0%。[13] *IGHV* 分析清楚区分了脾 MZL 和 WM/LPL。脾 MZL 以 IGHV1-2 基因重排过表达为特征，具有低或中等的突变率，而 WM/LPL 与 IGHV3-23 重排和高突变率相关。[13] 在某些情况下，当存在浆细胞分化时，应考虑 MYD88 突变分析将 MZL 与 WM/LPL 区分开。

以下讨论部分对《NCCN 指南》中关于 NHL 下 3 种 MZL 亚型的诊断、检查和治疗建议进行了简单总结：MALT 淋巴瘤（胃型和非胃型）、淋巴结 MZL 和脾 MZL。

### MALT 淋巴瘤

在 MALT 淋巴瘤中，胃肠（GI）道是最常见的受累部位（约占 50%的 MALT 淋巴瘤），其中胃是最常见的原发部位（占胃 MALT 淋巴瘤的 80%）。[4,15,16]MALT 淋巴瘤受累的常见非胃部位包括眼眶（7-12%）、肺（8-14%）和皮肤（9-12%）。[15-17] MALT 淋巴瘤倾向于惰性发病，报告称胃与非胃淋巴瘤具有相似的远期结局。在一项对 MALT 淋巴瘤患者（N=108）进行的回顾性分析中，胃 MALT 淋巴瘤和非胃淋巴瘤间的 10 年整体生存率（OS）无差异（75%对 77%）。[16] 但是，在该分析中，胃淋巴瘤从开始治疗起的至进展时间（TTP）长于非胃型（中位 TTP 为 8.9 年对 4.9 年；*P*=0.01）。[16] 在 MALT 淋巴瘤患者（N=98）的一项最近的回顾性研究中，胃 MALT 淋巴瘤的 3 年无进展生存率（PFS）高于非胃 MALT 淋巴瘤病例（95%对 82%）。[18] 在另一项对非胃 MALT 淋巴瘤患者（N=180）进行的临床研究中，5 年无进展生存率（PFS）和 OS 率分别为 60%和 90%。[17] 尽管大部分 MALT 淋巴瘤患者呈局部病变，但是还有三分之一的患者为播散性病变；胃 MALT 淋巴瘤与非胃病例相比，更常见为局部病变。[17,19]据报告，约 15 至 20%的 MALT 淋巴瘤患者出现骨髓受累。[15,17,19]在一项对 MALT 淋巴瘤患者（N=158）进行的回顾性分析中，播散性和局部发病患者间的长期生存率相似（10 年 OS 率均为 80%）。[19] 然而，近期回顾性数据报告称，伴晚期 MALT 淋巴瘤患者的 PFS 率低于伴局限病变的患者（3 年 PFS 为 73%对 94%）。[18]

淋巴瘤的发病机制中牵涉了各种各样的染色体易位。[20] t(11;18)是最常见的易位，其导致嵌合融合基因 *API2-MALT1* 的形成，经常在胃和肺 MALT 淋巴瘤中检测到。[21,22]t(1;14)造成 BCL10 蛋白的过表达，其发生在 1%到

Discussion Update in Progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

2%的 MALT 淋巴瘤中。[23] 这种易位已在胃、肺和皮肤 MALT 淋巴瘤中检测到。t(11;18)和 BCL10 过表达均与晚期病变相关，幽门螺杆菌 根除与抗生素治疗对此不太可能有效[24]。t(14;18)导致 MALT1 基因的下调表达，据报告发生在 15%到 20%的 MALT 淋巴瘤中。[22,25]其最常在肝脏，皮肤，眼附属器和唾液腺 MALT 淋巴瘤检测到。t(3;14)导致 *FOXP1* 基因上调，并与甲状腺、眼附属器和皮肤的 MALT 淋巴瘤有关。[26] t(14;18)和 t (3;14)的临床意义未知。

### *胃 MALT 淋巴瘤*

*诊断*

胃 MALT 淋巴瘤的常见临床特征包括消化不良、反流、腹痛、恶心、体重减轻等症状。[1] 诊断胃 MALT 淋巴瘤需要进行内镜下活检，因为对于诊断，细针穿刺不够充分。内镜检查可能发现红斑、糜烂或溃疡。[1] 确立胃 MALT 淋巴瘤的诊断需要对活检标本进行充分的血液病理学检查和免疫表型依据。推荐用于免疫组化（IHC）检测的标记物包括：CD20、CD3、CD5、CD10、CD21 或 CD23、κ / λ、CCND1、BCL2 和 BCL6；推荐用于流式细胞术分析的标记物包括：CD19、CD20、CD5、CD23 和 CD10。MALT 淋巴瘤的典型免疫表型是 CD5-、CD10-、CD20+、CD23-/+、CD43-/+、细胞周期蛋白 D1-、BCL2 滤泡-。

幽门螺杆菌（*H.pylori*）感染在该病的发病机制中具有关键作用，消除幽门螺杆菌可以使肿瘤缓解。[1,27,28]因此，应进行幽门螺杆菌的染色检测。但是，约 5-10%的胃 MALT 淋巴瘤患者没有明显的幽门螺旋杆菌感染，并且据报告，在幽门螺旋杆菌阴性的胃 MALT 淋巴瘤患者中，t(11;18)易位具有很高的发生率。[29] 该染色体异常与胃 MALT 淋巴瘤患者的播散性疾病和抗生素治疗耐药有关。[30,31]推荐采用通过 PCR 的分子分析或 FISH 检测 t(11;18)易位。在一些病例中，分子遗传学分析检测抗原受体基因重排和细胞遗传学或 FISH 检测 t(3;14)、t(1;14)和 t(14;18)有助于诊断。

*检查*

胃 MALT 淋巴瘤患者的初始检查与其他 NHL 的检查相似。应进行全面的体检，重点检查眼和皮肤等非胃部位，还应对体能状态进行评估。实验室检查应包括全血细胞计数、白细胞分类、血小板计数、血生化全项和血清乳酸脱氢酶（LDH）水平。某些情况下，骨髓活检 ± 穿刺涂片可能有助于诊断。胃 MALT 淋巴瘤的特殊检查包括胃肠道的直接内镜检查，以及额外对肿瘤标本进行幽门螺杆菌检测。如果组织病理学检查显示幽门螺杆菌感染状态为阴性 ，应采用其他非侵入检查进行确认（即粪便抗原检测、尿素呼气试验或血液抗体检测）或建立上消化道内镜的非侵入替代检查。未确诊的幽门螺杆菌阳性的不典型淋巴浸润应该在治疗幽门螺杆菌前再次活检以确定或排除淋巴瘤。对于因病毒再激活的风险增加而考虑使用含利妥昔单抗化学免疫治疗方案的患者，应进行乙肝病毒（HBV）检测。HCV 检测在某些病例中可能有用，鉴于其和其他 MZL 的关联以及作为治疗靶点的重要性，所以应进行 HCV 检测。

合适的影像学检查包括胸部、腹部和盆腔的诊断质量增强 CT 扫描。一些 NCCN 机构在最初检查和随访时，用超声内镜（EUS）做为常规内镜的补充。EUS 也可以提供胃壁受累深度的信息，这在一些当前使用的分期系统中是必需的。它也有助于区分良性淋巴聚集与幽门螺旋杆菌感染相关的淋巴瘤。[32] 除此之外，EUS 分期在预测幽门螺杆菌根除治疗疗效方面也很有用。[33,34]EUS 联合解剖部位的多点活检对幽门螺旋杆菌阳性患者特别有用，因为肿瘤对抗生素治疗的可能性与肿瘤浸润深度相关。如果考虑使用含蒽环类药物方案或含蒽二酮的治疗方案，应对患者进行 MUGA 扫描/超声心动图检查。

Discussion Update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

由于 MALT 没有进行标准化，所以分期仍然是一个难题。CT 扫描可能不是隐匿性结外病变的最佳检查，所以不清楚是否 MALT 淋巴瘤分期应该按照淋巴结型淋巴瘤的标准分期系统（如安阿伯系统）。[1,2] 胃 MALT 淋巴瘤使用一些不同的分期系统。广泛应用的 GI 淋巴瘤 Lugano 分期系统是原有安阿伯分期系统的改良版。[35] 在卢加诺分期系统中，I 期是指局限于胃肠道的病变（单个原发病灶或多个非连续性病灶）；在 $I_1$ 期中，浸润深度限于粘膜 ± 粘膜下层受累，而在 $I_2$ 期，浸润深度达到固有肌层、浆膜或两者均达到。II 期是指病变从原发胃肠道部位扩散到腹腔；在 $II_1$ 期，局部（胃周）淋巴结受累，在 $II_2$ 期，远处淋巴结受累。IIE 期是指淋巴瘤穿透浆膜层累及邻近器官或组织；如果淋巴结和邻近器官均受累，增加上述淋巴结受累的下标（1 或 2）进行区分。安阿伯 III 期已被删除，在卢加诺分期系统中，IV 期是指弥漫性结外受累或伴有横膈上淋巴结受累。TNM 分期系统与胃癌的分期相一致，淋巴瘤的浸润深度通过 EUS 进行测量。MALT 淋巴瘤中的多个结外部位受累在生物学上看来不同于其他淋巴瘤中的多个结外部位受累，这些患者的治疗可以采用对每个受累部位分别切除或放疗或者使用利妥昔单抗治疗。相反，有弥漫淋巴结受累的 MALT 淋巴瘤的生物学行为更像淋巴结 MZL 或弥漫性滤泡性淋巴瘤（FL）。

*根据临床分期确定治疗方案*

胃 MALT 淋巴瘤的治疗方法取决于幽门螺旋杆菌的感染状态和疾病分期。幽门螺杆菌感染在某些胃 MALT 淋巴瘤病例的发病机制中具有重要作用。许多回顾性和前瞻性临床试验已经对抗生素治疗胃 MALT 淋巴瘤的疗效进行了评估。[36-43] 在这些研究中，使用抗生素治疗消除 幽门螺旋杆菌后，70-95%的局部病变患者出现淋巴瘤消退。在长期随访研究中，使用幽门螺旋杆菌根除治疗后，5 年 OS 率为 90-95%，5 年无病生存（DFS）或无事件生存率（EFS）为 75-80%。[38,40,42] 然而，越来越多的证据表明在抗生素治疗后出现远期复发，应该进行长期随访。如果存在 t(11;18)、t(1;14)或 t(14;18)的证据，用抗生素治疗幽门螺杆菌感染可能是无效的；这些患者应该考虑替代治疗，但是在一些患者中仍然有理由进行抗生素试验。[30] 幽门螺旋杆菌根除治疗通常包括质子泵抑制剂（如奥美拉唑或其他药物，如兰索拉唑和雷贝拉唑），以及抗生素联合治疗，包括克拉霉素和阿莫西林（如果患者对青霉素过敏，可使用甲硝唑）。[1]

在胃型和非胃型 MALT 淋巴瘤患者中均对放疗（RT）进行了评估。一项回顾性临床研究对局部 MALT 淋巴瘤患者（N=103；胃淋巴瘤，n=17）进行放疗，在仅进行受累野放疗（IFRT；剂量范围 30-35Gy）的患者（n=85）中，CR 率为 99%。[44] 5 年 DFS 和 OS 率分别为 77%和 98%。对于单独放疗的患者，中位随访时间为 4.9 年。胃 MALT 淋巴瘤或原发甲状腺受累的患者中，没有患者在最后一次随访时间内出现复发（无失败生存率为 100%）。[44] 该研究的中位随访时间为 7 年，远期结局显示，对于仅进行 IFRT（n=144；剂量范围为 25-35Gy）的局部 MALT 淋巴瘤患者，其预期的 10 年无复发率和 OS 率分别为 74%和 89%。[45] 估计的 10 年癌症特异性 OS 率为 98%。与此前报告相似[44]，胃型或甲状腺 MALT 淋巴瘤患者（n=46）的结局更好，其 10 年无复发率为 89%，与之相比，其他部位淋巴瘤患者为 68%（$P$=0.004）。[45]

另一项对局部胃 MALT 淋巴瘤患者（N=115）进行的回顾性研究显示，单用 RT 作为初始治疗的患者（n=56）中，CR 率为 96%，10 年癌症特异性 OS 率为 94%。[46] 几项研究显示放疗可能能够排除手术切除的需要，而且与其他治疗方式相比，手术并不具有优势。在一项对局部胃 MALT 淋巴瘤（N=241）患者进行的随机对照研究中，对于随机分配到手术（n=80）、放疗（n=78）和化疗（n=83）的患者，10 年 EFS 率分别为 52%、52%和 87%（$P$<0.01）。[47] 该研究的中位随访时间为 7.5 年。10 年 OS 率在手术、放疗和化疗三组间无显著差异（分别为 80%对 75%对 87%）。[47] 对于一项在局部胃淋巴瘤患者中进行的德国多中心临床研究，其注册数据的

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

分析结果显示，单独放疗的患者与手术联合放疗的患者具有相似结局。[48] 在惰性胃淋巴瘤（胃 MALT 淋巴瘤，n=151）患者亚组中，单独扩大野放疗（总剂量为 30Gy，继以 10Gy 补量），在中位观察时间为 42 个月后，EFS 和 OS 率分别为 88%和 93%。与接受手术和放疗联合方式治疗的胃 MALT 淋巴瘤患者（EFS 和 OS 率分别为 72%和 82.5%）相比，结局无显著差异。[48] 该临床研究也包括幽门螺旋杆菌根除治疗失败的胃 MALT 淋巴瘤患者。一项较小规模的研究在无幽门螺旋杆菌感染的证据或幽门螺旋杆菌根除治疗后疾病持续（N=17）的胃 MALT 淋巴瘤患者中，对单独放疗（中位总剂量 30Gy；范围 28.5-43.5Gy）进行了评估，结果显示中位随访 27 个月后，CR 率和 ERS 率均为 100%。[49] 其他研究的长期随访数据显示，幽门螺旋杆菌根除治疗失败后，放疗是胃 MALT 淋巴瘤的一种有效治疗方式。[42,46] 在幽门螺旋杆菌根除治疗无效、接受放疗（n=10）或环磷酰胺单药化疗（n=12）二线治疗的胃 MALT 淋巴瘤患者亚组中，CR 率分别为 80%和 83%，预期 3 年 OS（从开始二线治疗起）分别为 90%和 88%。[42] 一项对幽门螺旋杆菌根除治疗失败后、继以化疗的患者（n=35）的数据的回顾性分析显示 CR 率为 89%，5 年病因特异性 OS 率为 93%。[46]

在幽门螺旋杆菌根除治疗失败的患者中，也对抗 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗的免疫治疗进行了临床评估。一项前瞻性临床研究在幽门螺旋杆菌清除治疗复发/难治或不符合清除治疗资格（即幽门螺旋杆菌阴性）的胃 MALT 淋巴瘤患者（N=27）中，对标准剂量利妥昔单抗的疗效进行了评估。[50] 大多数患者（81%）伴 I 期或 II1 期病变（卢加诺分期系统）。利妥昔单抗的 ORR 和 CR 率分别为 77%和 46%；在中位随访时间为 28 个月后（从开始治疗起），所有患者均存活，其中 54%的患者为无病状态。[50]

化疗（单药或联合治疗方案）已在 MALT 淋巴瘤患者中得到了评估。在一项早期研究中，原发胃 MALT 淋巴瘤患者（N=24；晚期，n=7）接受烷化剂苯丁酸氮芥或环磷酰胺的单药治疗（口服 12-24 个月），结果显示 75%的患者取得 CR。[51] 一项前瞻性临床研究在 MALT 淋巴瘤患者（N=27；胃淋巴瘤，n=19）中对嘌呤类似物克拉曲滨进行了评估，结果显示 84%的患者取得 CR。[52] 幽门螺旋杆菌阳性的局部胃淋巴瘤患者，行幽门螺旋杆菌根除治疗，只有在除治疗无效后，才被纳入试验中。经过克拉曲滨治疗后，所有胃 MALT 淋巴瘤患者（n=18）均取得 CR，而非胃淋巴瘤患者中，CR 率仅为 43%。中位随访 80 个月，84%患者仍存活。[53] 所有患者的 6.7 年 DFS 为 68.5%，胃 MALT 淋巴瘤患者组该值高于胃外淋巴瘤患者组（78.5%对 33%）。[53]

在原发晚期 MALT 淋巴瘤患者（N=15；胃淋巴瘤，只 n=5）中，对米托蒽醌、苯丁酸氮芥和强的松（MCP）的联合化疗方案进行了回顾性评估。[54] 5 名胃 MALT 淋巴瘤（均为 I 或 II 期）患者经 MCP 方案治疗后，均取得缓解，其中 3 名患者在前期 幽门螺旋杆菌清除治疗失败后取得 CR，1 名患者在同时接受幽门螺旋杆菌清除治疗后取得 CR。中位随访时间为 16 个月后，没有患者出现复发。[54]

一些研究已评估了含利妥昔单抗的化学免疫联合方案在治疗 MALT 淋巴瘤中的作用。

一项回顾性临床研究在复发 MALT 淋巴瘤患者（N=26）中对利妥昔单抗联合环磷酰胺、阿霉素（或米托蒽醌）、长春新碱和强的松(R-CHOP/R-CNOP)的疗法进行了评估。[55] 77%的患者达到 CR。中位随访时间 19 个月后，所有患者均存活，其中 22 名患者获得持续缓解。[55] 一项二期研究在初治 MALT 淋巴瘤患者（N=22；胃淋巴瘤，n=12）中对氟达拉滨和利妥昔单抗联合的化学免疫治疗方案进行了评估。[56] 在可评估的胃 MALT 淋巴瘤患者（n=11）中，CR 率和 2 年 PFS 率均为 100%。另一项 II 期研究评估了另外一种嘌呤类似物克拉屈滨联用利妥昔单抗对 MALT 淋巴瘤患者的疗效（N=40；胃淋巴瘤，n=21）。[57] ORR 为 81%，58%的患者达到 CR。中位

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

随访 17 个月，88%患者仍存活。胃 MALT 亚组中，ORR 为 86%，76%患者达到 CR。[57]

在一项非随机观察性研究中，胃 MALT 淋巴瘤患者（N=49）采用苯丁酸氮芥联合利妥昔单抗在 25 周时的缓解率高于利妥昔单抗单药组（93%对 81%）；有趣的是，联合方案相对单药利妥昔单抗的明显优势仅存在于伴 t(11;18)亚组患者中（25 周时缓解率：100%对 66%），但并不存在于 t(11;18)阴性患者中（66%对 92%）。[58]

国际随机 IELSG-19 试验将苯丁酸氮芥和利妥昔单抗联合方案对比苯丁酸氮芥单药在未经全身抗癌治疗的 MALT 淋巴瘤患者中进行了评估。[59] 适合的患者包括局部治疗无效或不适合行局部治疗的患者。最终数据分析在单用苯丁酸氮芥患者组（n=113）和苯丁酸氮芥联用利妥昔单抗组（n=114）中进行。联合方案组得到更高的 CR 率（78%对 65%）和 5 年 EFS（68%对 50%；*P*=0.002），但两组 5 年 PFS（71%对 62%）和 OS 率（两组均为 89%）之间未存在差异。[59]

一项多中心 II 期试验正在研究苯达莫司汀和利妥昔单抗联合治疗对初治 MALT 淋巴瘤患者（N=60；胃淋巴瘤，n=20）的疗效。[60] 3 周期联合治疗后，ORR 为 100%，CR 率为 76%；胃淋巴瘤比非胃淋巴瘤具有更高的 CR 率（90%对 64%）。治疗结束后 CR 为 98%，其中大部分患者（85%）仅需 4 周期或更少周期治疗便可获得 CR。中位随访 16 个月后，所有患者仍然无复发，1 名患者死于神经系统疾病。[60]

一项 II 期研究中评估了蛋白体抑制剂硼替佐米对复发/难治性 MALT 淋巴瘤患者的疗效（N=32；胃淋巴瘤，n=14；中位 2 次既往治疗）。[61] 在可评估的患者中（n=29），ORR 为 48%，CR 率为 31%。中位随访 24 个月后，5 名患者死亡，其中 2 名患者死于疾病进展。[61]

尽管化疗方案可能在 MALT 淋巴瘤患者中有效，但是需要更大数量患者的长期数据对这些方案治疗局部病变的作用进行评估。国际随机 LY03 试验对比了幽门螺旋杆菌根治后给予苯丁酸氮芥或采用观察法对局部胃 MALT 淋巴瘤患者（N=110）的疗效，研究表明试验组间在复发/进展率、PFS 或 OS 结局方面并无差异。[62] 因此，在缺少显示化疗有益的数据情况下，合适时，局部胃 MALT 淋巴瘤应进行幽门螺旋杆菌根除治疗或 RT。对于 RT 后复发/难治性患者或晚期、全身病变患者，可以考虑使用化疗方案。[63]

*NCCN 对 I-II 期疾病的建议*

对于幽门螺旋杆菌阳性疾病，建议进行抗生素治疗联合质子泵抑制剂来阻断胃酸分泌。幽门螺杆菌阳性伴 t(11;18)的患者也可以用抗生素治疗，以根除幽门螺旋杆菌感染。然而，由于 t(11;18)是抗生素治疗缺乏疗效的预测因素，应考虑对这些患者进行针对幽门螺旋杆菌阴性患者的淋巴瘤替代治疗。ISRT 是患者幽门螺旋杆菌阴性（阴性状态同时经组织学和血液抗体检测确认）疾病患者的首选治疗方法。利妥昔单抗是具有放疗禁忌症患者的可选治疗方案。[50]

对于接受幽门螺旋杆菌根除治疗的患者，治疗 3 月后应通过内镜检查和活检重新分期。粘膜下层或局部淋巴结受累的 IE2 期或 IIE 期患者，抗生素治疗不太可能有效。对于抗生素治疗后仍有临床症状的患者，再次分期可以早于 3 个月，并且考虑尽早进行放疗。治疗有效的患者（幽门螺旋杆菌阴性和淋巴瘤阴性）可以选择进行观察。幽门螺旋杆菌阴性伴顽固性或复发性淋巴瘤患者，如果出现症状，应进行放疗治疗。无症状的患者可以再观察 3 个月；或者，最早在观察 3 个月后即可考虑局部区域性放疗，但观察最晚也可延长至 18 个月（2B 类推荐）。如果患者初始的临床分期为 I2 或 IIE，若抗生素治疗后淋巴瘤无消退应尽早考虑放疗。幽门螺杆菌持续存在且淋巴瘤消退或稳定的患者，应进行二线抗生

Discussion updates in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

素治疗。最后，幽门螺杆菌阳性且淋巴瘤进展或出现临床症状的患者，应进行放疗和二线抗生素治疗。

对于初始接受放疗的患者，治疗 3-6 月后应通过内镜检查和活检重新分期。治疗有效的患者（ 幽门螺旋杆菌阴性和淋巴瘤阴性）可以选择进行观察。顽固性幽门螺旋杆菌和淋巴瘤消退患者可以考虑抗生素治疗。但是，对于放疗后淋巴瘤持续存在的患者（无论是否存在幽门螺旋杆菌感染），应根据《NCCN 指南》针对 NHL 中 FL 的推荐进行治疗。
\\fileserver\shared\GLs\MS TEMPLATE\Most current version of ms template\For 2011 Discussions\FOLL-2

3 个月后经内镜和活检再次评估的患者，可以选择继续观察或进行额外的抗生素治疗或化疗（讨论如上）。活检应排除大细胞转化的证据。任何区域的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）病变，均应按照《NCCN 指南》针对 NHL 下 DLBCL 的推荐进行治疗。对于达到 CR 的患者，最初 5 年，每 3 至 6 个月临床随访一次，进行全面体检和实验室检测，此后每年随访一次（或根据临床指征进行随访）。内镜及影像学随访的最佳间隔期尚不清楚。当前在 NCCN 各成员机构，一般根据患者的症状决定是否进行内镜及影像学随访。对二线放疗无效或在初始 CR 后复发的患者，应按照针对 FL 的指南进行全身治疗。
\\fileserver\shared\GLs\Hema\Guidelines and Discussion\NHL\2011\FOLL-3 对于二线抗生素治疗无效的患者，予以局部区域放疗。

*NCCN 对 III 或 IV 期的建议*

晚期患者（临床上罕见）的治疗与晚期 FL 患者相似。与 FL 相同，对没有治疗指征的无症状患者不予治疗而进行监测。根据终末器官功能障碍或有症状（如胃肠道出血、早饱）、存在巨块型病变、疾病持续进展或患者意愿来引导治疗决策。对于有治疗指征的患者，如果是常规治疗不能治愈的晚期疾病，建议参加临床试验。没有合适临床试验的情况下，治疗可以包括化学免疫治疗或局部区域放疗（30Gy）。一般仅在一些特殊的临床情况下行手术切除，如危及生命的出血。尽管全胃切除术能很好地控制疾病，但长期发病率限制了手术切除的常规使用。如果初始诱导治疗后出现复发（通过内镜确定）的证据，按照 FL 指南进行治疗。

***非胃 MALT 淋巴瘤***

MALT 淋巴瘤发生于许多非胃部位，如肠（小肠及大肠）、乳腺、肺、眼附属器、卵巢、前列腺、腮腺、唾液腺和其他头颈部。[17] 最常见受累的部位包括腮腺和唾液腺（18-26%）、皮肤（12-26%）、结膜/眼眶（7-14%）、头颈部（11%）、肺（8-9%）、甲状腺（6%）和乳腺（2-3%）。[17,64] 感染性病原体（如鹦鹉热衣原体、空肠弯曲菌）与 MALT 淋巴瘤的非胃发病部位相关，但是该疾病的检查或治疗没有要求对这些病原体进行检测。[4]

*诊断*

确诊需要充分的活检材料血液病理学检查和免疫表型检测。推荐用于免疫组化（IHC）检测的标记物包括 CD20、CD3、CD5、CD10、CD21 或 CD23、κ / λ、CCND1 和 BCL2；推荐用于流式细胞术分析的标准物包括 CD19、CD20、CD5、CD23 和 CD10。MALT 淋巴瘤的典型免疫表型是 CD5-、CD10-、CD20+、CD23-/+、CD43-/+、细胞周期蛋白 D1-、BCL2-。在某些情况下，分子遗传学分析检测抗原受体基因重排或 t(11;18)可能有助于诊断。此外，某些情况下可以考虑进行细胞遗传学或 FISH 检测确定 t(11;18)、t(3;14)、t(11;14)和 t(14;18)。

*检查*

非胃 MALT 淋巴瘤的检查与其他 NHL 的检查相似。应进行完整的体检，还应对体能状态进行评估。实验室检查应包括全血细胞计数、白细胞分类、血小板计数、生化常规和血清乳酸脱氢酶（LDH）水平。对于多病灶

Discussion Update in Progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

患者，骨髓活检±穿刺涂片可能有助于诊断。此外，在选定病例中，内镜下多个解剖部位活检有助于诊断。合适的影像学检查包括胸部、腹部和盆腔的 CT 扫描（诊断质量增强）。如果考虑使用含蒽环类药物方案或含蒽二酮的治疗方案，应对患者进行 MUGA 扫描/超声心动图检查。如果患者考虑使用含利妥昔单抗的化学免疫治疗方案后，病毒再激活的风险增加，应进行乙肝病毒（HBV）检测。在某些病例中，可能还需要检测丙肝病毒（HCV）。

*治疗选择*

正如上面“胃 MALT 淋巴瘤”章节所述，对于局限性胃和非胃 MALT 淋巴瘤，单纯放疗均显示为有效治疗策略。在对局限性 MALT 淋巴瘤患者（N=167；非胃淋巴瘤，n=142）进行放疗 ± 化疗后的一项回顾性研究的长期随访发现，其中进行单独 IFRT 的患者（n=144；剂量范围 25-35Gy；眼眶剂量为 25Gy）的预期的 10 年无复发率和 OS 率分别为 74%和 89%。[45] 原发受累部位为甲状腺（n=21）、唾液腺（n=28）和眼附属器（n=71）的患者中，10 年无复发率分别为 95%、68%和 67%。[45]

对其他治疗方式如化疗（单独或联合 RT）或手术（单独或联合 RT 和/或化疗）也进行了评估。在一项非胃 MALT 淋巴瘤患者（N=180；27%为安阿伯 IV 期）的回顾性研究中，患者通过化疗（n=78；± 放疗）、单独放疗（n=41）或手术（n=68，± 放疗和/或化疗）进行治疗。[17] 半数以上的早期患者进行放疗（55%；± 其他治疗），其中单纯放疗的患者为 30%；手术或全身性化疗（两者均 ± 其他治疗）分别为 42%（单独手术为 17%）和 31%。在晚期患者（IV 期）中，大多数进行全身性化疗（75.5%；± 其他治疗）；仅有 4%的患者进行单纯放疗。26.5%的晚期患者进行手术（± 其他治疗）治疗，其中 10%的患者接受单独手术治疗。[17] 在可评估患者（n=174）中，治疗后的 ORR 和 CR 率分别为 93%和 77%。在进行化疗的患者中，ORR 和 CR 率分别为 92%和 72%。在中位随访 3.4 年后，预期的 5 年 PFS 和 OS 率分别为 60%和 90%。原发累及结膜（n=18）和甲状腺（n=10）的患者中，5 年 PFS 和 OS 率均为 100%。但是在原发累及眼眶的患者（n=13）中，5 年 PFS 和 OS 率分别为 23%和 80%。对于原发累及唾液腺的患者（n=46），5 年 PFS 和 OS 率分别为 67%和 97%；对于原发累及皮肤的患者（n=22），5 年 PFS 和 OS 率分别为 53%和 100%。[17]

在另一项回顾性临床研究中，非胃 MALT 淋巴瘤患者（N=208；44%为安阿伯 III-IV 期）接受单独化疗（45%；约半数患者接受烷化剂单药治疗，其他患者接受联合治疗）、手术（21%）和放疗（19%）。[64] 治疗后的 ORR 和 CR 率分别为 90%和 73%。其中，在进行化疗、放疗和手术的患者中，ORR 分别为 65%、76%和 90%。在中位随访 2.7 年后，中位 EFS 率为 2.4 年，预期的 5 年 PFS 和 OS 率分别为 37%和 83%。[64] 在原发累及皮肤的患者（n=55）中，5 年 EFS 和 OS 率分别为 44%和 100%。在原发累及唾液腺的患者（n=38）中，5 年 EFS 和 OS 率分别为 30%和 86%；对于累及眼眶/结膜的患者（n=30），5 年 EFS 和 OS 率分别为 49%和 100%。正如预期的那样，安阿伯 I-II 期患者的 5 年 OS 率显著高于 III-IV 期患者（94%对 69%；P=0.001）。根据多因素分析，骨髓受累是 EFS 和 OS 不良结局的唯一重要独立预测因素。[64]

利妥昔单抗单独或联合化疗也在初治或复发非胃 MALT 淋巴瘤患者中得到了评估。IELSG 在一项初治或复发 MALT 淋巴瘤患者（35 例；15 例胃患 MALT 淋巴瘤，20 例无胃 MALT 淋巴瘤）的 II 期研究中评估了单药利妥昔单抗的临床疗效。[65] 在非胃 MALT 淋巴瘤患者中，使用利妥昔单抗治疗达到了 80%的 ORR（CR 占 55%，PR 占 25%）。对于整个研究人群来说，化疗初治患者的 ORR 显著高于既往接受治疗的患者（分别为 87%和 45%；P = 0.03）。

一项二期研究在初治 MALT 淋巴瘤患者（N=22）中对氟达拉滨和利妥昔单抗联合的化学免疫治疗方案进行了评估。[56] 在原发非胃 MALT 亚组中

Discussion Update in Progress

（n=10），ORR 为 100%，CR 率为 80%；该亚组 2 年时 PFS 为 89%。另一项 II 期研究评估了另外一种嘌呤类似物克拉屈滨联用利妥昔单抗对 MALT 淋巴瘤患者的疗效（N=40）。[57] 在原发非胃 MALT 亚组中（n=19），ORR 为 74%，CR 占患者 37%。其 CR 率低于原发胃 MALT 淋巴瘤亚组 CR（76%）。[57]

在对比苯丁酸氮芥单药和苯丁酸氮芥联合利妥昔单抗对全身抗癌治疗初治 MALT 淋巴瘤患者疗效的国际随机 IELSG-19 试验中，两个治疗组中原发胃和非胃淋巴瘤患者之间在 CR 率、EFS、PFS 和 OS 方面没有显著差异。[59] 在研究苯达莫司汀联合利妥昔单抗对初治 MALT 淋巴瘤患者（N=60）疗效的多中心 II 期试验中，原发非胃淋巴瘤患者亚组（n=35）的 CR 率为 64%。[60]

*NCCN 建议*

对于 I-II 期或结外多部位病变的患者，宜行 ISRT（24-30Gy）。放疗剂量取决于病变部位，眼部受累时通常减量。可包括利妥昔单抗作为某些患者的可选治疗方案。放疗或观察适合结外受累的患者。根据眼部和皮肤 MZL 患者接受抗生素治疗后有好转的零星报告，一些医生会在开始其他治疗前先给予一个疗程的多西环素经验性治疗。对于进行切除活检的患者，以及放疗或全身治疗可能产生明显合并症的患者，可能考虑进行观察。对于 I-II 期疾病患者，在某些病变部位（如肺、甲状腺、结肠、小肠和乳腺），用于确诊的手术切除可能就是合适的治疗方法。如果术后没有残留病灶，则进行观察，而对于手术后切缘阳性患者，则应行局部区域性放疗。

最初 5 年，每 3-6 个月临床随访（包括根据病变部位和临床指征反复进行诊断性检验和影像学检查）一次，此后每年随访一次（或根据临床指征进行随访）。对于首次治疗后局部复发的患者，可进行放疗或根据针对晚期 FL 的推荐进行治疗。全身性复发患者应根据针对晚期 FL 患者的推荐进行治疗，即治疗与在诊断时为 III-IV 期患者（结外病变和多个淋巴结病变）一样。MALT 淋巴瘤与大细胞淋巴瘤共存时，应该按照 DLBCL 的推荐进行治疗。

### 结内边缘区淋巴瘤

在淋巴结 MZL 患者中，几乎所有病例（>95%）都出现外周淋巴结病，约 50%的病例出现胸部或腹部淋巴结受累。[15,66] 此外，出现 MZL 骨髓和外周血受累的病例分别为 30-40%和 10%。[15,66] 尽管约有三分之二新诊断的淋巴结 MZL 为晚期，但是大部分肿瘤为非巨块型，仅有约 15%的病例出现 B 症状。[15,66] 淋巴结 MZL 的疾病过程倾向于惰性，但是远期结局差于 MALT 淋巴瘤。一项对 MZL 患者进行的回顾性分析显示，淋巴结 MZL 患者（n=14）的 OS 率低于 MALT 淋巴瘤患者（n=62）（56%对 81%）；5 年无失败生存率在淋巴结 MZL 患者中也很低（28%对 65%）。[15] 在一项对非 MALT 型 MZL 患者（N=124）进行的独立回顾性研究中，淋巴结 MZL 患者（n=37）的中位 TTP（从治疗开始起）和中位 OS 分别是 1.3 年和 5.5 年。[66]

***诊断***

确诊需要充分的活检材料血液病理学检查和免疫表型检测。淋巴结 MZL 是一种罕见的疾病，最常见于来自结外 MALT 淋巴瘤的播散。推荐用于免疫组化（IHC）检测的标记物包括 CD20、CD3、CD5、CD10、CD21 或 CD23、κ / λ、CCND1 和 BCL2；推荐用于流式细胞术分析的标记物包括 CD19、CD20、CD5、CD23 和 CD10。淋巴结 MZL 的典型免疫表型是 CD5-、CD10-、CD20+、CD23-/+、CD43-/+、细胞周期蛋白 D1-、BCL2-。病灶局限的年轻患者，应考虑为儿童型结内 MZL。在某些情况下，分子遗传学分析检测抗原受体基因重排或 t(11;18)（通过 PCR）可能有助于诊断。此外，某些情况下可以考虑进行细胞遗传学或 FISH 检测确定 t(11;18)、t(3;14)、t(11;14)、t(14;18)、del（13q）和 del（7q）。

Discussion Update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

***检查***

淋巴结 MZL 的检查与其他 NHL 亚型的检查相似。应进行完整的体检，还应对体能状态进行评估。实验室检查应包括全血细胞计数、白细胞分类、血小板计数、血生化全项和血清乳酸脱氢酶（LDH）水平。应进行骨髓活检 + 穿刺涂片评估来证实临床 I-II 期病变。但是骨髓活检的进行可以延迟至确定开始治疗前。合适的影像学检查包括胸部、腹部和盆腔的 CT 扫描（诊断质量增强）。结内 MZL 主要发生在淋巴结，但结外部位也常受累。淋巴结 MZL 的诊断需要仔细评估以排除原发病变的结外部位，并且必须与淋巴结 FL、MCL、淋巴浆细胞淋巴瘤和 CLL 相区别，而以上这些疾病都更常见。如果考虑使用含蒽环类药物方案或含蒽二酮的治疗方案，应对患者进行 MUGA 扫描/超声心动图检查。如果患者考虑使用含利妥昔单抗的化学免疫治疗方案后，病毒再激活的风险增加，应进行乙肝病毒（HBV）检测。对于某些病例，可能还需要检测丙型肝炎。

***NCCN 建议***

专家组建议淋巴结 MZL 按照《NCCN NHL 指南》中对于 FL 的建议进行治疗。

## 脾边缘区淋巴瘤

脾 MZL 的特点是所有病例均有脾肿大，当过度肿大或合并血细胞减少时，会出现临床症状。[2,5,66] 外周淋巴结一般不受累，但脾门淋巴结通常会受累，约三分之一的脾 MZL 患者出现胸部或腹部淋巴结受累。[2,58,66] 此外，大部分患者（约 85%）出现骨髓受累，30-50%的患者出现外周血受累。[2,8,66] 尽管大多数脾 MZL 患者为疾病晚期，但是病程通常为惰性。一项在非 MALT 型患者中进行的回顾性临床研究中，脾 MZL 患者（n=59）的中位 TTP（从治疗开始起）和中位 OS 分别为 6.9 年和 9.1 年。[66] 同样，在一项对脾 MZL 患者（N=81）进行的回顾性分析中，中位 OS 为 10.5 年。[67]

***诊断***

确诊需要充分的活检材料血液病理学检查和免疫表型检测。脾 MZL 的诊断需要小淋巴细胞骨髓 ± 外周血中出现，有免疫球蛋白（Ig）轻链限制性，缺乏其他小 B 细胞瘤的特征（CD5、CD10、细胞周期蛋白 D1）。[68] 推荐用于免疫组化（IHC）检测的标记物包括 CD20、CD3、CD5、CD10、CD21 或 CD23、CD43、κ / λ、IgD、CCND1、BCL2 和膜联蛋白 A1；推荐用于流式细胞术分析的标记物包括 CD19、CD20、CD5、CD23、CD10、CD43 和 CD103。脾 MZL 的典型免疫表型是 CD5-、CD10-、CD20+、CD23-/+、CD43-、细胞周期蛋白 D1-、BCL2 滤泡-、膜联蛋白 A1-、CD103-，以及同时表达 IgM 和 IgD。该淋巴瘤不同于 CLL 之处为无 CD5 表达、CD20 强阳性和 CD23+/-，不同于毛细胞白血病（HCL）之处为无 CD103 表达。

因为脾 MZL 的免疫表型是非特异的，并且骨髓形态特征可能没有诊断价值，所以 SMZL 的确诊往往通过脾切除才能作出。但是，在脾肿大（小的或没有 M 部分）的患者中，如果骨髓活检可以证实骨髓存在特征性的窦内淋巴细胞浸润，再加相符的免疫表型，那么仅凭骨髓活检即可以强烈地提示诊断。有时可能在石蜡切片中存在可检测的浆细胞样分化伴胞浆 Ig。在这些病例中，鉴别诊断可包括 LPL。*MYD88* 和 *BRAF* 突变状态在某些病例中可能有助于将脾 MZL 分别从 WM/LPL 和 HCL 区分出来。[13,69,70]MYD88（L265P）的常规与实时等位基因特异性聚合酶链反应（AS-PCR）据报告是一种将 WM 从非 IgM 抗体 LPL 和具有重叠临床和病理特征的其它 B 细胞淋巴瘤区分开。[71]

***检查***

脾 MZL 的初始检查与其他惰性淋巴瘤相似。应进行完整的体检，还应对体能状态进行评估。实验室检查应包括全血细胞计数、白细胞分类、血小板计数、生化常规和血清乳酸脱氢酶（LDH）水平。应进行血清蛋白电泳（SPEP）和/或免疫球蛋白定量。如果检出免疫球蛋白和单克隆免疫球

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

蛋白水平升高，进一步血免疫固定电泳定性可能有助于诊断。应进行骨髓活检±穿刺。

合适的影像学检查包括胸部、腹部和盆腔的 CT 扫描（诊断质量增强）。如果考虑使用含蒽环类药物方案或含蒽二酮的治疗方案，应对患者进行 MUGA 扫描/超声心动图检查。初始检查必须包括 HCV 的检验。丙型肝炎与脾 MZL 相关并且参与了其发病机制，对所有疑似该病的患者都应该进行丙型肝炎相关检测。[72] 对于因病毒再激活的风险增加而考虑使用含利妥昔单抗的化学免疫治疗方案的患者，应进行乙肝病毒（HBV）检测。其他有用的评估可能包括冷球蛋白检测，用于检测经常与丙型肝炎相关的异常蛋白，以及直接 Coombs 试验以用于检测自身免疫性溶血性贫血。

***治疗选择***

如上文所述，丙型肝炎病毒感染与一些 MZL 病例的发病相关。一项在 MZL 患者中进行的回顾性临床研究中，35%的脾 MZL 患者被检出具有 HCV 血清学检查阳性 605。[8] 在 HCV 阳性 MZL 患者（包括脾病变患者）中，使用 α 干扰素抗病毒治疗 ± 利巴韦林，结果显示患者获得病毒学和血液学缓解。[8,73-75] 最近一项回顾性研究在大量 HCV 阳性惰性 B 细胞 NHL 患者（N=94；脾 MZL 组织学病变，n=30[32%]）中，对干扰素或聚乙二醇-干扰素抗病毒 ± 利巴韦林（84%接受利巴韦林的治疗）的疗效进行了评估。[76] 在接受抗病毒治疗作为一线治疗的患者（n=76；脾 MZL，n=24）中，ORR 和 CR 率分别为 77%和 47%，在 78%的患者中观察到持续的病毒学缓解。在中位随访 3.3 年后，中位缓解持续时间为 23 个月。5 年 PFS 和 OS 率分别为 78%和 94%。[76]

对于 HCV 血清学检查阴性的脾 MZL 患者，包括脾切除、单药化疗、联合化疗、利妥昔单抗免疫治疗和/或化学免疫治疗（利妥昔 单抗联合化疗）的各种治疗方式已得到了评估。约 20-25%的患者在诊断时没有疾病症状或血细胞减少，可仅进行观察，不必开始治疗。[67,77] 回顾性系列研究中报告了单独脾切除可得到 80-90%的 ORR，中位 OS 为 93 个月。[77,78] 脾切除辅以化疗（如类似 CHOP 方案、烷化剂和嘌呤类似物）的 CR 率约为 50%，中位 OS 为 107.5 个月（约 9 年）。[78,79] 在回顾性研究中，脾切除 ± 化疗显示具有较好结局，中位 OS 超过 10 年，10 年 OS 率约为 75%。[67,78] 在一项回顾性系列研究中，脾 MZL 患者（n=30）进行脾切除（大多数患者继以基于烷化剂或蒽环类药物治疗）或单纯化疗（使用类似 CHOP 方案）和/或接受 HCV 阳性的抗病毒治疗，ORR 和 CR 率分别为 93 和 48%。[8] 中位 EFS 为 3.3 年，预期的 3 年 OS 率为 75%。

单独嘌呤类似物（如喷司他丁和克拉曲滨）治疗脾 MZL，CR 率约为 20%。[80-82] 一项在脾 MZL 患者（N=16；初治，n=13）患者中进行的小规模 II 期前瞻性临床研究显示，喷司他丁单药治疗的 ORR 为 68%，CR 率为 23%；中位随访 35 个月后，中位 PFS 和 OS 分别为 18 个月和 40 个月。[81] 在一项对脾 MZL 患者（N=50）进行的回顾性分析中，克拉曲滨单药治疗的患者（n=12）的 CR 率为 21%，4 年 PFS 率为 52%。[80] 在另一项对脾 MZL 患者（N=70）进行的回顾性研究中，化疗单独治疗的患者（n=11；嘌呤类似物方案，n=10）的 CR 率为 18%，3 年 FFS 为 45%，3 年 OS 率为 55%。[82]

在脾 MZL 患者中，也对抗 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗单药治疗或联合化疗的疗效进行了评估。在回顾性系列研究中，利妥昔单抗单药治疗（± 利妥昔单抗维持治疗）显示具有较高的缓解率（ORR 为 90-100%；CR/CRu 率为 40-85%）并具有持久缓解。[82-84] 在回顾性系列研究中，脾 MZL 患者进行利妥昔单抗单药治疗（n=26），ORR 和 CR/CRu 率分别为 88%和 42%。[82] 3 年 FFS 和 OS 率分别为 86%和 95%。利妥昔单抗联合化疗治疗的疗效看来提供了优于嘌呤类似物单独治疗的助益。在一个接受利妥昔单抗联合化疗治疗的较小患者亚组（n=6）中，CR/CRu 率为 33%，3 年 FFS 和 OS 率均为 100%。[82] 一项回顾性临床研究对脾 MZL 患者中克拉曲滨（n=12）单药治疗和克拉曲滨联合利妥昔单抗治疗（n=38）的疗效进行了比较。[80]

Discussion Update in Progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

克拉曲滨联合利妥昔单抗方案的 CR 率（62.5%对 21%；P=0.004）和 4 年 PFS 率（83%对 52%；*P*=0.04）高于克拉曲滨单药治疗。中位随访 45 个月后，所有患者的 4 年 PFS 率和估算的 6 年 OS 率分别为 67%和 89%。[80] 最近一项回顾性评估了利妥昔单抗（单用利妥昔单抗或联用其他治疗）对脾 MZL（N=43）患者的疗效，发现 ORR 为 100%，CR 占患者 79%。[85] 该 CR 率优于单独化疗患者组（n=10）30%的 CR 率。此外，利妥昔单抗单药组的 CR 率与以利妥昔单抗为基础的联合方案组相似（90%对 79%），且毒性更少。含利妥昔单抗治疗方案的 3 年 DFS（79%）明显优于单独脾切除（29%）或单独化疗（25%）。利妥昔单抗组的 3 年 OS 为 98%。[85]

***NCCN 建议***

无脾大或无进行性血细胞减少症的无症状患者在出现治疗指征前，可以进行观察。有脾肿大患者的治疗应根据他们的 HCV 血清学状况而定。对于 HCV 阳性的患者，推荐进行肝病评估。无肝炎治疗禁忌症的患者应开始进行合适的抗病毒治疗。此外，对于脾肿大出现症状、需要对症治疗的患者，可以进一步选择进行脾切除或利妥昔单抗治疗。具有禁忌症的患者应按照下述针对 HCV 阴性患者的推荐进行治疗。

HCV 阴性患者如果没有症状，可以进行观察。对于有症状（血细胞减少或脾大症状、体重下降、早饱或腹痛）的患者，应当行脾切除或利妥昔单抗治疗。在脾切除术前应至少提前 2 周接种肺炎球菌和脑膜炎球菌疫苗。治疗后，患者应该接受定期监测。最初 5 年，每 3-6 个月临床随访（包括根据临床指征反复诊断性检验和影像学检查）一次，此后每年随访一次或根据临床指征进行随访。有疾病进展证据的患者应按照《NCCN 指南》中晚期 FL 的推荐进行治疗。

Discussion Update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

## 参考文献

1. Kahl B, Yang D. Marginal zone lymphomas: management of nodal, splenic, and MALT NHL. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008:359-364. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074110.

2. Thieblemont C. Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005:307-313. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304396.

3. Campo E, Pileri SA, Jaffe ES, et al. Nodal marginal zone lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th ). Lyon: IARC; 2008:218-219.

4. Isaacson PG, Chott A, Nakamura S, et al. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:214-217. Available at:

5. Isaacson PG, Thieblemont C, Piris MA, et al. Splenic B-cell marginal zone lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:185-187.

6. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997;89:3909-3918. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166827.

7. Olszewski AJ, Castillo JJ. Survival of patients with marginal zone lymphoma: Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. Cancer 2012. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22893605.

8. 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. Cancer 2004;100:107-115. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14692030.

9. Mele A, Pulsoni A, Bianco E, et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian multicenter case-control study. Blood 2003;102:996-999. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12714514.

10. Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, et al. Prevalence of HCV infection in nongastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT. Ann Oncol 2007;18:346-350. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071937.

11. Berger F, Traverse-Glehen A, Felman P, et al. Clinicopathologic features of Waldenstrom's macroglobulinemia and marginal zone lymphoma: are they distinct or the same entity? Clin Lymphoma 2005;5:220-224. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794852.

12. Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. N Engl J Med 2012;367:826-833. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22931316.

13. Gachard N, Parrens M, Soubeyran I, et al. IGHV gene features and MYD88 L265P mutation separate the three marginal zone lymphoma entities and Waldenstrom macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphomas. Leukemia 2013;27:183-189. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22944768.

14. Varettoni M, Arcaini L, Zibellini S, et al. Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. Blood 2013;121:2522-2528. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23355535.

15. Nathwani BN, Anderson JR, Armitage JO, et al. Marginal zone B-cell lymphoma: A clinical comparison of nodal and mucosa-associated lymphoid tissue types. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol 1999;17:2486-2492. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561313.

16. Thieblemont C, Bastion Y, Berger F, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 108 patients. J Clin Oncol 1997;15:1624-1630. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9193362.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

17. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Blood 2003;101:2489-2495. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12456507.

18. Ueda K, Terui Y, Yokoyama M, et al. Non-gastric advanced mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma has worse prognosis than gastric MALT lymphoma even when treated with rituximab-containing chemotherapy. Leuk Lymphoma 2013;54 1928-1933. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23216271.

19. Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. Blood 2000;95:802-806. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10648389.

20. Farinha P, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. J Clin Oncol 2005;23:6370-6378. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16155022.

21. Auer IA, Gascoyne RD, Connors JM, et al. t(11;18)(q21;q21) is the most common translocation in MALT lymphomas. Ann Oncol 1997;8:979-985. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9402171.

22. Murga Penas EM, Hinz K, Roser K, et al. Translocations t(11;18)(q21;q21) and t(14;18)(q32;q21) are the main chromosomal abnormalities involving MLT/MALT1 in MALT lymphomas. Leukemia 2003;17:2225-2229. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12931213.

23. Willis TG, Jadayel DM, Du MQ, et al. Bcl10 is involved in t(1;14)(p22;q32) of MALT B cell lymphoma and mutated in multiple tumor types. Cell 1999;96:35-45. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9989495.

24. Liu H, Ye H, Dogan A, et al. T(11;18)(q21;q21) is associated with advanced mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma that expresses nuclear BCL10. Blood 2001;98:1182-1187. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11493468.

25. Streubel B, Lamprecht A, Dierlamm J, et al. T(14;18)(q32;q21) involving IGH and MALT1 is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma. Blood 2003;101:2335-2339. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12406890.

26. Streubel B, Vinatzer U, Lamprecht A, et al. T(3;14)(p14.1;q32) involving IGH and FOXP1 is a novel recurrent chromosomal aberration in MALT lymphoma. Leukemia 2005;19:652-658. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15703784.

27. Wotherspoon AC. Gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and Helicobacter pylori. Annu Rev Med 1998;49:289-299. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9509264.

28. Isaacson PG, Spencer J. Gastric lymphoma and Helicobacter pylori. Important Adv Oncol 1996:111-121. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8791131.

29. Ye H, Liu H, Raderer M, et al. High incidence of t(11;18)(q21;q21) in Helicobacter pylori-negative gastric MALT lymphoma. Blood 2003;101:2547-2550. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12517817.

30. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestraux A, et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to H. pylori eradication. Gastroenterology 2002;122:1286-1294. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11984515.

31. Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A, Stolte M. Helicobacter pylori associated gastric B cell MALT lymphoma: predictive factors for regression. Gut 2001;48:290-292. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11171813.

32. Pavlick AC, Gerdes H, Portlock CS. Endoscopic ultrasound in the evaluation of gastric small lymphocytic mucosa-associated lymphoid tumors. J Clin Oncol 1997;15:1761-1766. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164183.

33. Sackmann M, Morgner A, Rudolph B, et al. Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of Helicobacter pylori is predicted by endosonographic staging. MALT Lymphoma Study Group. Gastroenterology

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

1997;113:1087-1090. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9322502.

34. Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, et al. Predictive value of endoscopic ultrasonography for regression of gastric low grade and high grade MALT lymphomas after eradication of Helicobacter pylori. Gut 2001;48:454-460. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11247887.

35. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. Ann Oncol 1994;5:397-400. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8075046.

36. Stathis A, Chini C, Bertoni F, et al. Long-term outcome following Helicobacter pylori eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. Ann Oncol 2009;20:1086-1093. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19193705.

37. Steinbach G, Ford R, Glober G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. Ann Intern Med 1999;131:88-95. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10419446.

38. Wundisch T, Thiede C, Morgner A, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after Helicobacter pylori eradication. J Clin Oncol 2005;23:8018-8024. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16204012.

39. Chen L, Lin J, Tai J, et al. Long-term results of anti-Helicobacter pylori therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. J Natl Cancer Inst 2005;97:1345-1353. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16174856.

40. Andriani A, Miedico A, Tedeschi L, et al. Management and long-term follow-up of early stage H. pylori-associated gastric MALT-lymphoma in clinical practice: an Italian, multicentre study. Dig Liver Dis 2009;41:467-473. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18945654.

41. Montalban C, Santon A, Boixeda D, et al. Treatment of low grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in stage I with Helicobacter pylori eradication. Long-term results after sequential histologic and molecular follow-up. Haematologica 2001;86:609-617. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11418369.

42. Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, et al. Long-term clinical outcome of Helicobacter pylori eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. Cancer 2005;104:532-540. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15937928.

43. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. Lancet 1993;342:575-577. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8102719.

44. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. J Clin Oncol 2003;21:4157-4164. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14615444.

45. Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, et al. Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. Cancer 2010;116:3815-3824. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/20564130.

46. Vrieling C, de Jong D, Boot H, et al. Long-term results of stomach-conserving therapy in gastric MALT lymphoma. Radiother Oncol 2008;87:405-411. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18343513.

47. Aviles A, Nambo MJ, Neri N, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the stomach: results of a controlled clinical trial. Med Oncol 2005;22:57-62. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15750197.

48. Koch P, Probst A, Berdel WE, et al. Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German multicenter

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

study (GIT NHL 02/96). J Clin Oncol 2005;23:7050-7059. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16129843.

49. Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. J Clin Oncol 1998;16:1916-1921. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9586910.

50. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJM, 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 Clin Oncol 2005;23:1979-1983. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668468.

51. Hammel P, Haioun C, Chaumette MT, et al. Efficacy of single-agent chemotherapy in low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. J Clin Oncol 1995;13:2524-2529. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595703.

52. Jager G, Neumeister P, Brezinschek R, et al. Treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type with cladribine: a phase II study. J Clin Oncol 2002;20:3872-3877. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12228207.

53. Jager G, Neumeister P, Quehenberger F, et al. Prolonged clinical remission in patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type treated with cladribine: 6 year follow-up of a phase II trial. Ann Oncol 2006;17:1722-1723. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16766585.

54. Wohrer S, Drach J, Hejna M, et al. Treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) with mitoxantrone, chlorambucil and prednisone (MCP). Ann Oncol 2003;14:1758-1761. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14630681.

55. Raderer M, Wohrer S, Streubel B, et al. Activity of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin/mitoxantrone, vincristine and prednisone in patients with relapsed MALT lymphoma. Oncology 2006;70:411-417. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17220639.

56. Salar A, Domingo-Domenech E, Estany C, et al. Combination therapy with rituximab and intravenous or oral fludarabine in the first-line, systemic treatment of patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type. Cancer 2009;115:5210-5217. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19672998.

57. Troch M, Kiesewetter B, Willenbacher W, et al. Rituximab plus subcutaneous cladribine in patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa associated lymphoid tissue-Lymphoma: a phase II study by the Arbeitsgemeinschaft Medikamentose Tumortherapie. Haematologica 2013;98:264-268. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22983582.

58. Levy M, Copie-Bergman C, Amiot A, et al. Rituximab and chlorambucil versus rituximab alone in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma according to t(11;18) status: a monocentric non-randomized observational study. Leuk Lymphoma 2013;54:940-944. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22978684.

59. Zucca E, Conconi A, Laszlo D, et al. Addition of Rituximab to Chlorambucil Produces Superior Event-Free Survival in the Treatment of Patients With Extranodal Marginal-Zone B-Cell Lymphoma: 5-Year Analysis of the IELSG-19 Randomized Study. J Clin Oncol 2013;31:565-572. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23295789.

60. Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, et al. Final Results of a Multicenter Phase II Trial with Bendamustine and Rituximab As First Line Treatment for Patients with MALT Lymphoma (MALT-2008-01) [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 3691. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/3691.

61. Conconi A, Martinelli G, Lopez-Guillermo A, et al. Clinical activity of bortezomib in relapsed/refractory MALT lymphomas: results of a phase II study of the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Ann Oncol 2011;22:689-695. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20810546.

62. Hancock BW, Qian W, Linch D, et al. Chlorambucil versus observation after anti-Helicobacter therapy in gastric MALT lymphomas: results of the

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

international randomised LY03 trial. Br J Haematol 2009;144:367-375. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19036078.

63. Zucca E, Dreyling M. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21 Suppl 5:v175-176. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20555074.

64. Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, et al. Nongastric marginal-zone B-cell MALT lymphoma: prognostic value of disease dissemination. Oncologist 2006;11:285-291. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16549813.

65. Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C, et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. Blood 2003;102:2741-2745. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12842999.

66. Berger F, Felman P, Thieblemont C, et al. Non-MALT marginal zone B-cell lymphomas: a description of clinical presentation and outcome in 124 patients. Blood 2000;95:1950-1956. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10706860.

67. Thieblemont C, Felman P, Berger F, et al. Treatment of splenic marginal zone B-cell lymphoma: an analysis of 81 patients. Clin Lymphoma 2002;3:41-47. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12141954.

68. Franco V, Florena AM, Iannitto E. Splenic marginal zone lymphoma. Blood 2003;101:2464-2472. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12446449.

69. Blombery P, Wong SQ, Hewitt CA, et al. Detection of BRAF mutations in patients with hairy cell leukemia and related lymphoproliferative disorders. Haematologica 2012;97:780-783. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22133769.

70. Arcaini L, Zibellini S, Boveri E, et al. The BRAF V600E mutation in hairy cell leukemia and other mature B-cell neoplasms. Blood 2012;119:188-191. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22072557.

71. Xu L, Hunter ZR, Yang G, et al. MYD88 L265P in Waldenstrom macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction. Blood 2013;121:2051-2058. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23321251.

72. Weng WK, Levy S. Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis. Leuk Lymphoma 2003;44:1113-1120. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12916862.

73. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002;347:89-94. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12110736.

74. Kelaidi C, Rollot F, Park S, et al. Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphomas. Leukemia 2004;18:1711-1716. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284859.

75. Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. J Clin Oncol 2005;23:468-473. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15659492.

76. Arcaini L, Vallisa D, Merli M, et al. Hematolgical response to antiviral treatment in 94 patients with indolent B-cell lymphomas associated with hepatitis C virus infection: a study of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL) [abstract]. Ann Oncol 2011;22 (Suppl 4):Abstract 138. Available at: http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_4/iv128.

77. Iannitto E, Ambrosetti A, Ammatuna E, et al. Splenic marginal zone lymphoma with or without villous lymphocytes. Hematologic findings and outcomes in a series of 57 patients. Cancer 2004;101:2050-2057. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15389479.

78. Milosevic R, Todorovic M, Balint B, et al. Splenectomy with chemotherapy vs surgery alone as initial treatment for splenic marginal zone lymphoma. World

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

J Gastroenterol 2009;15:4009-4015. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19705496.

79. Chacon JI, Mollejo M, Munoz E, et al. Splenic marginal zone lymphoma: clinical characteristics and prognostic factors in a series of 60 patients. Blood 2002;100:1648-1654. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12176884.

80. Cervetti G, Galimberti S, Sordi E, et al. Significant efficacy of 2-CdA with or without rituximab in the treatment of splenic marginal zone lymphoma (SMZL). Ann Oncol 2010;21:851-854. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19825880.

81. Iannitto E, Minardi V, Calvaruso G, et al. Deoxycoformycin (pentostatin) in the treatment of splenic marginal zone lymphoma (SMZL) with or without villous lymphocytes. Eur J Haematol 2005;75:130-135. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16000129.

82. Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. Cancer 2006;107:125-135. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700034.

83. Bennett M, Sharma K, Yegena S, et al. Rituximab monotherapy for splenic marginal zone lymphoma. Haematologica 2005;90:856-858. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951303.

84. Kalpadakis C, Pangalis GA, Dimopoulou MN, et al. Rituximab monotherapy is highly effective in splenic marginal zone lymphoma. Hematol Oncol 2007;25:127-131. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17514771.

85. Else M, Marin-Niebla A, de la Cruz F, et al. Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma. Br J Haematol 2012;159:322-328. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23016878.

Discussion Update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

## 套细胞淋巴瘤

### 诊断

套细胞淋巴瘤（MCL）约占新诊断 NHL 病例的 6%。[1] 由于合适有效的诊断性试剂得到广泛应用，MCL 可以很容易地从其他小淋巴细胞淋巴瘤区分开。[2] 诊断的建立可以通过组织学检查联合免疫组化（IHC）特征：CD5+、CD10-/+、CD20+、CD23-/+、CD43+和细胞周期蛋白 D1+。某些 MCL 病例可能为 CD5-或者 CD23+。MCL 具有 t(11;14)相互染色体易位的特征，导致细胞周期蛋白 D1 过表达，在通常情况下，诊断 MCL 要求有细胞周期蛋白 D1 的表达。[3] 然而，也可观察到具有其他典型免疫表型的细胞周期蛋白 D1 阴性 MCL，但是非常少见（<5%的病例）。[4,5] 最近的基因谱数据提示在 MCL 的分子标记中，细胞周期蛋白 D1 表达也许不是必需的；在这些罕见的细胞周期蛋白 D1 和 t(11;14)阴性 MCL 病例中，可以观察到细胞周期蛋白 D2 或 D3 的过度表达。[6,7] 细胞周期蛋白 D2 或 D3 的 IHC 检测对于建立细胞周期蛋白 D1 阴性 MCL 的诊断并无帮助，因为这些蛋白也在其他 B 细胞恶性肿瘤中表达。最近一项细胞周期蛋白 D1 阴性 MCL 的研究显示，55%的病例存在涉及到 CCND2 基因的重排，与细胞周期蛋白 D2 mRNA 高度表达相关 。[8] 基因表达和 miRNA 谱显示，细胞周期蛋白 D1 阴性 MCL 病例的基因标记和细胞周期蛋白 D1 阳性病例相似。[5,6,8] 无论细胞周期蛋白 D1 的表达水平是多少，几乎在所有 MCL 病例中均可见到转录因子 SOX11 的核过表达，这可能有助于区分细胞周期蛋白 D1 阴性 MCL 病例和其他 B 细胞淋巴瘤。[9-11] 细胞周期蛋白 D1 阴性 MCL 的病理特点和临床特征似乎与细胞周期蛋白 D1 阳性病例相似。[6,8] 因此，在缺乏其他数据的情况下，细胞周期蛋白 D1 阴性 MCL 病例的治疗应与细胞周期蛋白 D1 阳性病例没有差异。

现有的检测细胞周期蛋白 D1 的 IHC 试剂作用稳定且染色良好，然而，在一些病例的 CCND1 重排的分子分析、或细胞遗传学或 FISH 检测 t(11;14)时发现，细胞周期蛋白 D1 基因座与 IgH 基因座并置可以帮助诊断。[12] 在某些病例中，细胞遗传学或 FISH 检测确定 t(14;18)和慢性淋巴细胞白血病的 FISH 常规检查有助于诊断。此外，初步诊断性检查的 IHC 常规应包括 Ki-67。Ki-67 增殖系数少于 30%的患者具有较好的预后。[13-17] 但是，当前该项指标不应用于指导治疗决策。

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20019090

### 意义不明的套细胞淋巴瘤样细胞的原位受累（“原位”套细胞淋巴瘤）

多个病例报告（包括淋巴样增生患者）描述反应性淋巴结的套区在形态学上出现 MCL 样 B 细胞（ “原位 MCL”）。[18,19] “原位 MCL” 病例具有保留淋巴结结构、存在局限于套区的细胞周期蛋白 D1 阳性 B 细胞伴套区轻微扩展（细胞周期蛋白 D1 阳性细胞在滤泡间区的仅轻微或没有扩散）的特征。[18-21] 最近报道的一例少见的“原位 MCL”病例中，经回顾性评估诊断为症状性 MCL 前数年的淋巴结标本，发现细胞周期蛋白 D1 阳性细胞在生发中心（并非套区）呈散在分布。[22]

″原位 MCL″的发病在反应性淋巴结的研究中很罕见 [20,23]。在一项对没有淋巴瘤病史患者的反应性淋巴结的一系列连续未选定手术标本的分析（n=131；1292 个标本）中，没有发现“原位 MCL”病例。[23] 曾报道有患者在发现“原位 MCL”后进展为显性 MCL，虽然这种情况似乎非常少见。[20] 恶性“原位 MCL”对于无已知 MCL 患者的意义和潜在风险仍不明确。这些病例似乎具有非常惰性的病程，即使不进行治疗干预也能长期的生存。[20,21] 因此，将“原位 MCL”病例与具有套区模式的显性 MCL 进行区分非常重要。患有“原位 MCL”的患者可以基于全面评估（如额外的可疑淋巴结活检、体检、外周血流式细胞术检测、颈部、胸腔、腹腔和盆腔 CT 扫描）来排除显性 MCL 的，可能仍有必要进行密切随访。[24] 与“原位滤泡性淋巴瘤”相似，WHO 分类建议对这些病例不做出淋巴瘤诊断。

Discussion Update in Progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

## 检查

MCL 的检查与许多惰性淋巴瘤和某些侵袭性淋巴瘤相似。对于新诊断出的 MCL，初步检查应包括：全面的身体检查，重点检查带有淋巴结的区域，评估体能状态和全身症状。除了检测血清乳酸脱氢酶（LDH）水平，实验室检测还应包括 CBC、白细胞分类、血生化全项等常规血液检验。对于高肿瘤负荷和 LDH 升高的患者，应评估出现肿瘤溶解综合征的风险，包括检测尿酸水平。在某些情况下，血清 β 2 微球蛋白水平的测定有助于诊断。由于患者考虑使用免疫治疗方案时病毒再激活的风险更高，所以应进行乙肝病毒（HBV）检测。MCL 是全身性疾病，常累及骨髓和胃肠（GI）道，并且可能处于白血病阶段。因此，应该仔细检测外周血和骨髓是否存在恶性细胞。应获得足够的环钻活检 ± 骨髓穿刺，进行初始分期检查。常规进行胸部、腹部和盆腔 CT 扫描。在某些病例中，颈部 PET-CT 检查和 CT 检查可能有用。对于有母细胞变异型或 CNS 症状的患者，需行腰椎穿刺以检测脑脊液，评估是否有潜在受累。

据报告，15-30%的 MCL 患者出现胃肠道受累。在两项前瞻性研究中，MCL 患者发生胃肠道受累的几率高于文献所报。[25,26]SSalary 等人报告在诊断时，92%的患者出现上消化道或下消化道受累。在 Romaguera 等人的研究中，MCL 在下消化道和上消化道的组织学呈现率分别为 88%和 43%。[25] 该报告中，26%患者在确诊时存在胃肠道症状。尽管胃肠道受累存在很高的发病率（主要在显微水平下观察到发病），内镜下的活检仅引起 4%的患者更改临床治疗方案。[25] 《NCCN 指南》专家组并没有建议内镜或结肠镜作为常规初始检查，但是认为在特定情况下有助于进行诊断。但是，对于确诊疾病 I-II 期和初始治疗后的缓解评价，必须进行胃肠道的内镜或结肠镜评估。

## 根据临床分期确定治疗方案

普遍认为 MCL 兼有惰性和侵袭性非霍奇金淋巴瘤两者最差的特征，因为该病常规化疗不能根治，病程更具侵袭性。[27]

### *I-II 期*

很少有患者表现为局限期 MCL，当前有关治疗的文献较少，且均为回顾性研究，缺乏对照。在一项对局限性肿块、早期（IA 或 IIA 期）MCL 患者（n=26）进行的回顾性分析中，加入放疗 ± 化疗显著改善 5 年无进展生存率（68%对 11%；P =0.002），且有改善总体生存率（OS）的趋势。[28]

### *II 期（巨块型）及 III-IV 期*

一些方案已显示出对新诊断的 MCL 有明显疗效，但这些方案中没有一个能治愈晚期患者。

在一项单中心队列（n=111）的数据库分析中，Martin 等报告患者经包括 R-CHOP 或 R-CVP 在内的方案治疗后，得到的生存结局与更大强度的方法相似。[29] 从诊断时算起的中位 OS 为 85 个月，5 年 OS 率为 66%。在有治疗方案数据的患者（n=75）中，大多数患者（70%）进行类 CHOP ± 利妥昔单抗治疗，仅 7%的患者进行更大强度的一线治疗（R-hyper-CVAD 和/或联合自体干细胞解救的大剂量治疗[HDT/ASCR]）。[29]

但是，最新发表的 NCCN 肿瘤结局数据库的分析显示，尽管在 MCL 患者（n=167）中进行了高强度的治疗，中位 PFS 仍然为 3-4 年。[30] 该分析报告在较年轻（＜65 岁）MCL 患者的一线治疗中，单独 R-hyper-CVAD 或含利妥昔单抗方案（如 R-CHOP）继以 HDT/ASCT 的 PFS 结局优于单独的 R-CHOP。[30]

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

*高强度的一线治疗*

利妥昔单抗联合 hyperCVAD（分割环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松与大剂量甲氨喋呤和阿糖胞苷交替应用）[R-hyper-CVAD]高强度化疗已达到较有利的 PFS 和 OS 结局。[31-34]

在一项初治 MCL 患者（n=97）的 II 期研究中，RhyperCVAD 得到的 3 年无失败生存率（FFS）和 OS 率分别为 64%和 82%，中位随访时间为 40 个月。[31] 在 10 年的随访后，中位 OS 尚未达，所有患者中位至治疗失败时间（TTF）为 4.6 年。在 65 岁或以下的患者中，中位 OS 尚未达到，中位 TTF 为 5.9 年。在多因素分析分析中，治疗前 β 2 微球蛋白的血清水平、IPI 评分和 MIPI 评分可以预测 OS 和 TTF。[32] FFS 和 OS 率分别为 43%和 60%；在 65 岁或以下的患者中，相应的生存率分别为 52%和 68%。

在意大利研究（60 例可评估患者）中，RhyperCVAD 得到了 83%的总缓解率和 72%的 CR 率。5 年 PFS 和 OS 率分别为 61%和 73%。[33]但是，该方案与明显的毒性相关。

在 SWOG 0213 研究中，初治 MCL 患者（年龄<70 岁，n=49）进行 Rhyper 治疗后的 CR/CRu 率为 58%。[34] 中位随访 4.8 年后，中位 PFS 和 OS 分别为 4.8 年（年龄≤65 岁为 5.5 年）和 6.8 年。2 年 PFS 和 OS 率分别为 63%和 76%。2 年 PFS 和 OS 率分别为 63%和 76%。

*较低强度的一线治疗*

较早的研究表明，在 CHOP 化疗基础上加入利妥昔单抗可以提高缓解率，但没有延长 PFS 或 OS。[35,36]德国低级别淋巴瘤研究组进行的一项 III 期随机研究在初治、晚期 MCL 患者（年龄≤65 岁，n=122）中，对 R-CHOP 和 CHOP 单独治疗进行了评估。[36] 该研究中， R-CHOP 在 ORR（94%对 75%）、CR 率（34%对 7%）及中位至治疗失败时间方面（21 个月对 14 个月）显著优于 CHOP 方案。然而，治疗组之间在 PFS 或 OS 结局方面并无显著差异。[36]

其他非强化方案也在临床试验中得到了评估。一项 StiL（惰性淋巴瘤研究组）开展的随机三期临床研究对苯达莫司汀联合利妥昔单抗（BR 方案）进行了评估，其比较了 BR 和 R-CHOP 作为一线治疗方案在晚期滤泡性、惰性和套细胞淋巴瘤患者（514 例可评估患者，约 18%的患者具有 MCL 的组织学特征）中的疗效。[37] 两治疗组间 ORR 相似（BR 为 93%；R-CHOP 为 91%），尽管 BR 组的 CR 率显著较高（40%对 30%；$P$ =0.021）。但是，中位随访 45 个月，相比 R-CHOP 组，BR 组的中位 PFS（主要终点）显著较长（69.5 个月对 31.2 个月；HR=0.58, 95% CI 0.44－0.74；$P$ <0.0001）。两组间的 OS 结局无显著差异。在具有 MCL 病史的患者亚组中，BR 的中位 PFS 也显著高于 R-CHOP（35 个月对 22 个月；HR=0.49，95% CI 0.28－0.79；$P$ =0.0044）。[37] 与 R-CHOP 相比，BR 方案中严重不良事件、3-4 级血液学毒性反应发生率较低（19%对 29%）。3-4 级中性粒细胞减少症的发病率在 BR 组和 R-CHOP 组分别为 29%和 69%。周围神经病变（所有级别）在 BR 组较少出现（7%对 29%）。BR 组中的感染并发症（所有级别）也少于 R-CHOP 组（37%对 50%）。BR 组和 R-CHOP 组分别有 1 名患者和 5 名患者出现致命性败血症。BR 方案的皮肤毒性反应（所有级别）发生率高于 R-CHOP，包括红斑（16%对 9%）和过敏反应（15%对 6%）。[37] 尽管该 III 期随机试验显示 BR 方案的 PFS 结局优于 R-CHOP，但是鉴于半数以上患者的数据在最短随访期前删失，因此可能存在局限性。

苯达莫司汀联合利妥昔单抗加阿糖胞苷在一项 MCL 老年患者（年龄≥65 岁；不适合进行强化方案或 HDT/ASCR）的 II 期研究中得到了评估。[38] 在入组患者（n=40；中位年龄为 70 岁）中，50%为初治，93%具有 III/IV 期病变，49%具有高危 MIPI 评分。所有复发/难治性疾病患者（n=20）均

Discussion update in progress

接受过含利妥昔单抗的治疗。[38] 在初治患者中，ORR 为 100%，2 年 PFS 率为 95%。在复发/难治性患者中，ORR 为 70%，2 年 PFS 率为 70%。最常见的 3 或 4 级毒性反应包括短暂性血小板减少症（87%）和发热性中性粒细胞减少 症（12%）。[38]

克拉曲滨单药治疗或联合利妥昔单抗，在初治 MCL 患者中也显示有效。[39-41] 在北方中央癌症治疗组进行的临床研究中，初治患者（n=26）经克拉曲滨单药治疗后，ORR 和 PFS 分别为 81%（CR 为 42%）和 14 个月。克拉曲滨联合利妥昔单抗作为初治治疗（n=29）后，ORR 和 PFS 分别为 66%（CR 为 52%）和 12 个月。[39] 一项小型试验中初治和经治 MCL 患者（n=12）采用单药克拉屈滨治疗的 ORR 为 58%（CR 占 25%），中位至进展时间为 19 个月。[40] 在最近对初治 MCL 患者（n=31）进行的一项回顾性临床研究中，克拉曲滨联合利妥昔单抗治疗后，ORR 为 87%（CR/CRu 占 61%），中位 PFS 和 OS 分别为 37.5 个月和 85 个月。[41] 应注意的是，在该研究中，大部分缓解患者进行过诱导后的利妥昔单抗维持治疗。

硼替佐米是一种对复发或难治性 MCL 患者有效的蛋白体抑制剂，目前已获批准用于该适应症。[42-44]一项 III 期随机研究在不适合 HDT/ASCR 的新诊断 MCL 患者中评估了硼替佐米联合利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素和强的松（VR-CAP）与 RCHOP 的安全性和疗效。[45] 在这项研究中，487 名患者被随机分到 RCHOP 组（n = 244）或 VR-CAP 组（n = 243）。大多数患者有 IV 期疾病（74%），54%的患者 IPI 指数为 3。≥中位随访 40 个月，使用 VR-CAP 的中位无进展生存期是 24.7 个月，相比之下 R-CHOP 是 14.4 个月，这种差别具有统计学显著意义（*P* <0.001）。VR-CAP 还与中位至进展时间（30.5 个月对 16.1 个月；*P* <0.001）和 CR（CR + CRU）率（48%对 41%）相关。[45] 中位缓解持续时间（CR + CRU）分别为 42 月和 18 个月。VR-CAP 的 4 年 OS 率更高（64%对 R-CHOP 的 54%），但是受益不显著。虽然 VR-CAP 的 3 级或以上不良事件发生率略高（93%对 R-CHOP 的 84%），但是在可控的范围内。根据该研究的结果，FDA 批准使用硼替佐米（联合利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素和强的松）用于 MCL 患者的初始治疗。《NCCN 指南》已将 VR-CAP 包括进来，作为新诊断 MCL（II-IV 期）患者的诱导治疗选择。

*一线巩固治疗方案*

HDT/ASCR 作为一线巩固治疗在很多研究中显示出可喜的结果。[46-52]

在一项前瞻性研究中，MCL 患者（n=28；进行移植的患者，n=23）进行序贯一线 CHOP/DHAP 继以 HDT/ASCR 治疗，3 年无事件生存率（EFS）和 OS 率分别为 83%和 90%。[48] 中位随访约 48 个月后，没有达到中位 OS。在一项由欧洲 MCL 网络进行的随机试验中，进行类 CHOP 化疗后达到缓解的晚期 MCL 患者（年龄≤65 岁，n=122）被随机分组，分别接受 HDT/ASCR 或 α 干扰素维持治疗。[49]在该研究中， HDT/ASCR 的中位 PFS 显著优于 α 干扰素维持治疗组（39 个月对 17 个月；*P*=0.011）。 两个巩固治疗组的 3 年 OS 率分别为 83%和 77%，不存在显著差异。[49]

在一项由 M.D.Anderson 肿瘤中心进行的研究中，对于 hyper-CVAD 治疗后首次缓解中的 MCL 患者（n=33）进行 HDT/ASCR 治疗，5 年无病生存率和 OS 率分别为 42%和 77%。[47] 尤其是低血清 β 2 微球蛋白水平的患者受益最大，5 年 OS 率为 100%（与之相比，血清 β 2 微球蛋白水平升高的患者仅为 22%）。[47] 对于在 M.D.Anderson 肿瘤中心治疗的 MCL 患者（包括上述早期研究的 33 名患者），远期结局的分析显示，在主要采用 hyper-CVAD（利妥昔单抗）治疗的患者中，首次缓解后（n=50）继以 HDT/ASCR 的患者的中位 PFS 为 42 个月，中位 OS 为 93 个月。[51]

一项评估 R-hyper-CVAD 继以 HDT/ASCR 对初治 MCL 患者（n=13；12 名患者进行到移植）疗效的小型前瞻性研究中，两个终点的 3 年 EFS 和 OS 率

Discussion updates in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

均为 92%。[50] R-hyper-CVAD 的这些结果看来相对优于使用 R-CHOP 的诱导治疗。

在一项 II 期研究中，MCL 患者（n=87；61 名患者进行到移植）进行 R-CHOP 诱导治疗继以 HDT/ASCR，4 年无失败生存率和 OS 率分别为 36%和 66%。[52]

在另一项研究中，进行 hyper-CVAD 或 CHOP（两方案中均 ± 利妥昔单抗）治疗并在首次缓解（n=36）后继以 HDT/ASCR 的 MCL 患者，其 3 年 PFS 和 OS 率分别为 63%和 93%。[53] hyper-CVAD 诱导方案得到的 3 年 PFS 优于 CHOP 方案（81%对 44%），尽管不存在统计学上的显著差异。3 年 OS 率在两诱导治疗方案间相似（94%对 92%）。[53] 移植时的疾病状况是影响 HDT/ASCR 治疗后生存率的最重要因素。[53,54] 与复发或难治性患者相比，移植时处于首次缓解（CR 或 PR）的患者具有较好的生存率。如上所述，对于首次缓解中进行移植的患者，非随机研究中 hyper-CVAD（± 利妥昔单抗）诱导治疗的 PFS 结局优于 CHOP（± 利妥昔单抗）。[53]

几种结合利妥昔单抗的诱导治疗方案在相对较年轻的新诊断 MCL 患者中显示出可喜的疗效，这些方案联合了强化剂量蒽环类药物为基础的治疗，或联合克拉屈滨为基础的化疗 [16,55,5657-59]，并继以 HDT/ASCR。

在 Nordic MCL 试验中，初治 MCL 患者（年龄≤65 岁，N=160）接受利妥昔单抗和强化剂量 CHOP（maxi-CHOP）与大剂量阿糖胞苷交替使用的诱导治疗，得到的 ORR 和 CR 率分别为 96%和 54%。[55] 缓解患者适合进行 HDT/ASCR 治疗。6 年 PFS 和 OS 率分别为 66%和 70%，中位随访约 4 年无复发发生（初始报告时）。[55] 该研究的进一步随访（中位观察时间 6.5 年）显示中位 EFS 为 7.4 年；中位 OS 超过 10 年。[60] 报告称有 6 名患者发生远期复发，他们均在治疗结束后 5 年以上发生疾病进展。在该研究的多变量分析中 ，国际 MCL 预后指数（MIPI）和 ki-67 表达水平是生存结局的唯一独立预测因素。[60] 然而，在该试验中，根据疾病特异性引物监测患者是否发生分子学复发（MRD），复发者接受利妥昔单抗再次诱导治疗，不过患者只有存在复发的形态学证据时才被认为是复发。

癌症和白血病 B 组（CALGB59909 试验）报告称，在新诊断的 MCL 患者（n=78）中，利妥昔单抗+甲氨喋呤及强化 CHOP 继以 HDT/ASCR 是一种安全而有效的治疗。[56] 中位随访 4.7 年，5 年 PFS 和 OS 率分别为 56%和 64%。[56]

在新诊断的 MCL 患者（n=88 例可评估）中，序贯化疗（CHOP 继以 ICE）± 利妥昔单抗继以 HDT/ASCR 治疗的 PFS 优于 RIT 继以 CHOP（4 年 PFS 率：65%对 26%）；两治疗组的 4 年 OS 率均为 84%。[16] 该研究也证实增殖指数对 PFS 的结局具有预后意义。此外，在增殖指数<30%的患者亚组中，HDT/ASCR 得到优于 RIT-CHOP 的 PFS（5 年 PFS 率：82%对 24%）。[16]

由欧洲 MCL 网络实施的一项 III 期随机组间试验中，伴晚期 MCL（n=391 可评估患者）患者（年龄≤65 岁）采用 3 周期（每方案）R-CHOP 和 R-DHAP 序贯性治疗后继以 HDT/ASCR（使用含大剂量阿糖胞苷清髓性方案）比采用 6 周期 R-CHOP 继以 HDT/ASCR（使用清髓性放化疗）有更高的缓解率。[57] 中位随访 27 个月后，临床 CR 率分别为 39%和 26%；R-CHOP/R-DHAP 组中位至治疗失败时间（TTF）未达到，而 R-CHOP 组 TTF 为 49 个月。R-CHOP/R-DHAP 组分子学缓解率（外周血或骨髓 MRD 阴性状态）显著高于 R-CHOP 组（73%对 32%）。在联合治疗组中，对于诱导治疗后取得骨髓分子生物学缓解的患者，2 年 PFS 结局显著改善。[57] 该试验最终分析（455 名可评估患者）证实 R-CHOP/R-DHAP 诱导方案比 R-CHOP 方案有更高的 CR 率（36%对 25%）和 CR/CRu 率（54%对 40%）。[58] 接受 HDT/ASCR 后，两个治疗组的 CR 率相似（61%对 63%），虽然 R-CHOP/R-DHAP 组有更长的缓解持续时间（84 个月对 49 个月；*P*=0.0001）。中位随访 51 个月后，R-CHOP/R-DHAP 组的中位 TTF 显著长于 R-CHOP 组（88 个月对 46 个

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

月；*P*=0.038）。[58] 而且，R-CHOP/R-DHAP 组的中位 OS 更长（未达到对 82 个月；*P*=0.045）。研究者得出结论为，R-CHOP 加用含大剂量阿糖胞苷可改善结局，并提示这些方案继以 HDT/ASCR 可能会确立 MCL 年轻患者（<65 岁）的一个新治疗标准。[58]

法国协作组 GELA 的一项 II 期多中心试验中，初治 MCL 患者（N=60）（年龄≤65 岁）采用 3 周期（每方案）R-CHOP 和 R-DHAP 诱导治疗，ORR 达 95%，CR 占患者 57%。[59] 该研究中患者继续接受 HDT/ASCR 治疗。中位随访 67 个月，中位 EFS 为 83 个月，中位 OS 未达到；5 年 OS 率为 75%。[59]

*诱导后维持治疗*

对体能不适合或不能进行强化一线治疗和 HDT/ASCR 治疗的患者，诱导治疗后进行利妥昔单抗维持治疗，有可能延长疾病的控制时间。[61-63]

在一项小规模 II 期先导性研究中，初治患者（n=22）使用低强度的改良的 RhyperCVAD 方案（不含甲氨喋呤或阿糖胞苷，修改长春新碱和皮质类固醇的剂量和用药时间）继以利妥昔单抗维持治疗 5 年，得到中位 PFS 为 37 个月，没有达到中位 OS，使用利妥昔单抗维持治疗能够延长 PFS，并且毒性可接受。[61]

在随后的一项研究中，初治 MCL 患者（N=30）的修订 RhyperCVAD（VcR-CVAD 方案）纳入了蛋白酶体抑制剂硼替佐米，继以利妥昔单抗维持治疗，CR/CRu 率为 77%。[62]中位随访 42 个月后，中位 PFS 和 OS 未达到。3 年 PFS 率为 63%，OS 率为 86%。在一项较大型 II 期 ECOG 试验（E1405）中对初治 MCL 患者（N=75）采用该 VcR-CVAD 方案伴利妥昔单抗维持治疗进行了进一步评估。[64] 该试验的 ORR 为 95%，CR 占 68%的患者。诱导治疗后，患者接受了利妥昔单抗维持治疗（n=44）或干细胞移植（SCT）巩固治疗（计划外）（n=22）。中位随访 4.5 年后， 3 年 PFS 和 OS 率分别为 72%和 88%。继续接受利妥昔单抗维持治疗或 SCT 在 PFS 或 OS 方面不存在差异。[64]

欧洲 MCL 网络近期对初治 MCL 老年患者（年龄>60 岁不宜行 HDT/ASCR）进行了一项 III 期随机试验（n=560；485 名可评估缓解患者），以对比评估采用 R-FC（利妥昔单抗、氟达拉滨、环磷酰胺）与采用 R-CHOP 的诱导治疗，同时有第二次随机分组来接受利妥昔单抗（每 2 月一次）维持治疗（直至复发；因此，未设定利妥昔单抗维持治疗期限）与 α 干扰素（两组均给药至发生进展时）比较。[63] R-CHOP 和 R-FC 诱导治疗后具有相似缓解（CR 率：34%对 40%；CR/CRu 率：49%对 53%；ORR：86%对 78%），但是患者在 R-FC 治疗期间的进展率高于 R-CHOP（14%对 5%）。R-FC 组和 R-CHOP 组的中位缓解持续时间相似（37 个月对 36 个月）。R-CHOP 组的 OS（从诱导开始时起）显著长于 R-FC 组（中位 OS：67 个月对 40 个月；4 年 OS：62%对 47%；*P*=0.005）。[63] R-FC 诱导方案更经常发生 3-4 级血液学毒性反应。在诱导治疗后取得缓解、被第二次随机分配的患者（n=316）中，利妥昔单抗维持治疗的中位缓解持续期显著长于 α 干扰素（75 个月对 27 个月；P =0.001）。中位随访 42 个月后，两个维持治疗组在 OS 结局方面未显示出显著性差异（4 年 OS：利妥昔单抗组 79%对 α 干扰素组 67%）。[63]然而，在采用 R-CHOP 诱导治疗的患者亚组中（n=184），利妥昔单抗维持治疗组的中位 OS（诱导治疗结束时算起）显著长于 α 干扰素组（未达到对 64 个月；4 年 OS：87%对 63%；*P*=0.005）。此外，α 干扰素诱导治疗的 3-4 级血液学毒性发生率较高。利妥昔单抗更经常发生 1-2 级感染。[63] 该研究表明，对于在一线治疗中不适合进行 HDT/ASCR 的患者，R-CHOP 诱导治疗继以利妥昔单抗维持可为延长患者缓解期提供最好的机会。鉴于本研究报告的积极结局（利妥昔单抗维持治疗的中位缓解期超过 6 年，R-CHOP 治疗和利妥昔单抗维持治疗的患者的 4 年 OS 率达到 87%），目前尚不清楚 HDT/ASCR 的一线巩固治

Discussion Update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

疗是否对任何年龄的患者都优于利妥昔单抗维持治疗。当前，没有来自随机研究的数据可以对两种巩固方案的结局进行直接比较。

***复发或难治性疾病***

*二线治疗方案*

复发/难治性 MCL 患者的治疗仍然是一个难题，因为对于现有的治疗方案，CR 率通常很低（＜30%），缓解持续时间比较有限。[65]

硼替佐米是一种对复发或难治性 MCL 患者有效的蛋白体抑制剂[42-44]，目前已获批准用于治疗曾行至少一次既往治疗的复发性 MCL 患者。FDA 根据来自对复发/难治性 MCL 患者（N=155；n=141 例可评估）进行单药硼替佐米治疗的枢纽性二期 PINNACLE 试验的数据，批准该药物在临床使用。[42] 在该试验中， 硼替佐米治疗后的 ORR 为 33%（CR 占 8%），中位缓解持续时间 9 个月。[42] 中位至进展时间（所有患者）为 6 个月。较长期随访数据也证实这些初始发现；在中位随访时间为 26 个月后，所有患者的中位 OS 为 23.5 个月，其中治疗有效的患者的中位 OS 为 35 个月。[66] 一些小规模临床研究报告称，在既往接受过大量治疗的复发/难治性 MCL 患者中，硼替佐米联合利妥昔单抗取得可喜的疗效。[67,68]此外，在初治 MCL 患者中，正对硼替佐米联合 RhyperCVAD，加（如上讨论）或不加利妥昔单抗维持治疗的效果进行研究。[62,69]

研究显示克拉曲滨单药治疗在复发 MCL 患者中具有疗效。[39,40]在北方中央癌症治疗组进行的试验中，复发 MCL 患者（n=25）的 ORR 和 PFS 分别为 46%（CR 占 21%）和 5 个月。[39]

以氟达拉滨为基础的联合方案 ± 利妥昔单抗在复发或难治性 MCL 患者中同样显示出疗效。[70-72] 一项在新诊断和复发 MCL 患者（20 例可评估患者）中进行的小规模先导性临床试验结果显示，经氟达拉滨、米托蒽醌和利妥昔单抗的联合方案（FMR）治疗后，患者的 CR 率为 90%，中位 CR 持续时间为 17 个月。[71] 在一项 GLSG 进行的前瞻性随机三期研究中，对 MCL 患者（n=66）行氟达拉滨、环磷酰胺和米托蒽醌（FCM）联合利妥昔单抗[R-FCM 方案]治疗，取得的 ORR（58%对 46%）和 CR 率（29%对 0%）均高于 FCM 单独治疗。[72,73]在该试验中，治疗后缓解的患者被第二次随机分配至利妥昔单抗维持治疗组对观察组。进行 R-FCM 诱导治疗的 MCL 患者（n=47），经利妥昔单抗维持治疗后，取得缓解超过 2 年的患者的比例高于仅进行观察的患者（45%对 9%；P=0.049），但是维持治疗组和观察组的中位缓解持续时间相似（14 个月对 12 个月）。[73]

StiL1 进行的一项三期随机试验在复发/难治性滤泡或惰性淋巴瘤或 MCL 患者（208 例可评估患者；20%的患者具有 MCL 组织学特征）中，作为比较 FR 对 BR 的一部分，对氟达拉滨联合利妥昔单抗（FR）进行了评估。[74] 根据治疗方案的修订，两治疗组（n=40）均增加利妥昔单抗维持治疗。FR 方案的 ORR 和 CR 率分别为 52.5%和 16%，显著低于 BR 的缓解率（ORR 为 83.5%，CR 率为 38.5%）。FR 的中位 PFS 为 11 个月，也显著短于 BR 方案的 30 个月（P ＜0.0001）。[74] 但是，在中位观察时间为 33 个月后，两治疗组的中位 OS 无差异。

苯达莫司汀（单药治疗或联合利妥昔单抗（BR））显示在新诊断和既往大剂量治疗过的复发和难治性惰性淋巴瘤或套细胞组织病变及转化 NHL 患者中均有可喜的结果，并且毒性可接受。[74,75]在一项 II 期多中心研究中，复发或难治性惰性淋巴瘤和 MCL 患者（n=67）经 BR 治疗后，ORR 为 92%（CR 为 41%）。[75] 中位缓解持续时间和 PFS 分别为 21 个月和 23 个月。惰性或套细胞组织病变患者的临床结局类似。对于 MCL 组织学类型的患者亚组，ORR 为 92%（CR 率为 42%；CRu 率为 17%），中位缓解持续时间为 19 个月。[75] 正如上文所述，StiL（惰性淋巴瘤研究组）开展的随机 III 期临床研究显示，BR 方案在复发/难治性滤泡或惰性淋巴瘤或 MCL 患者（208 例可评估患者；约 20%的患者具有 MCL 组织学特征）中优于

Discussion Update in Progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

FR，其 ORR 为 83.5%（CR 占 38.5%），中位 PFS 为 30 个月。[74] 一项 II 期多中心小型研究在复发/难治性惰性淋巴瘤或 MCL 患者（29 例可评估患者；具有 MCL 组织学特征，n=7）中对苯达莫司汀和利妥昔单抗联合硼替佐米进行了评估，结果显示 ORR 为 83%（CR 率为 52%），2 年 PFS 率为 47%。[76] MCL 患者小型亚组的 ORR 为 71%。基于这些结果，美国协作组开展的随机临床试验正在对该联合方案进行评估。

来那度胺是一种免疫调节剂，其单药对复发或难治性侵袭性 NHL 患者的疗效已在两项 II 期研究（NHL-002 和 NHL-003）中得到评估。[77-79] NHL-002 研究中，MCL 患者（n=15）的子集分析显示 ORR 为 53%（CR 占 20%）。[78] 中位缓解持续时间和 PFS 分别为 14 个月和 6 个月。在更大规模的验证研究（NHL-003）中入组的 MCL 患者（n=54）子集分析也显示了类似结果，ORR 率为 43%（CR 占 17%）。[79] NHL-003 研究的一项最新分析显示，在复发/难治性 MCL 亚组（n=57），中位随访 12 个月由独立中心评估发现单药来那度胺组的 ORR 为 35%（CR/CRu 占 12%）。[80] 由研究者评估的 ORR 为 44%（CR/CRu 占 21%）。中心评估发现中位缓解持续期为 16 个月，中位 PFS 约 9 个月。[80] 附加的 II 期研究专门用于评估单药来那度胺对复发/难治性 MCL 患者的疗效。在一项 II 期研究中，复发/难治性 MCL 患者（n=26）采用来那度胺（包括对有缓解的患者进行小剂量来那度胺维持治疗）的 ORR 为 31%，中位缓解持续时间为 22 个月。[81] 中位 PFS 仅为 4 个月。然而，接受来那度胺维持治疗的患者（n=11）中位 PFS 为 15 个月 [81]。在一项较大型多中心 II 期研究（MCL-001）中，按照独立中心的评估，使用硼替佐米后复发或硼替佐米治疗无效的患者（n=134；中位 4 次既往治疗）采用来那度胺单药治疗的 ORR 为 28%（8%的 CR/CRu）。[82] 所有患者既往用含利妥昔单抗方案治疗过，且所有患者发生复发或对硼替佐米无效。中位缓解持续时间为 16.6 个月。中位 PFS 和 OS 分别为 4 个月和 19 个月。在较大型研究中，来那度胺所伴的最常见 3 或 4 级毒性反应为骨髓抑制（43%-46%出现中性粒细胞减少症，28%-30%出现血小板减少症）。[80,82] 雷利度胺联合利妥昔单抗也在临床中得到了评估。一项对复发/难治性 MCL 患者（36 例可评估患者）使用雷利度胺和利妥昔单抗的联合方案的 I/II 期研究中，ORR 为 53%（CR 率为 31%）。[83] 中位缓解持续时间为 18 个月，中位 PFS（II 期中的所有患者）为 14 个月。该研究的最新分析（n=52）中，处于 II 期阶段患者（n=44）ORR 为 57%（CR 占 36%）；中位缓解持续时间为 19 个月。[84] 中位 PFS 为 11 个月，中位 OS 为 24 个月。最常见的 3 或 4 级毒性反应包括中性粒细胞减少症（66%）和血小板减少症（23%）。[84]

依鲁替尼是一种小分子布鲁顿酪氨酸激酶（BTK）抑制剂（BTK 与 B 细胞信号通路有关），它显示出对 B 细胞恶性肿瘤有令人满意的疗效。[85] 在一项 I 期剂量递增研究中，伴复发和/或难治性 B 细胞恶性肿瘤患者（n=56；滤泡性淋巴瘤占 29%；CLL/SLL 占 29%；MCL 占 16%）采用依鲁替尼持续或间断性给药方案（直至疾病进展），可评估患者（n=50）的 ORR 为 60%（CR 占 16%）。[85] 中位 PFS 约为 14 个月。MCL 患者亚组中（n=9），7 名患者发生缓解，包括 3 名 CR 患者。依鲁替尼治疗即使长时间给药（>6 个月）也耐受性良好，无限制剂量毒性且无明显骨髓抑制；3 或 4 级不良事件不常见。[85] 患者对持续每日给予 560mg 的固定剂量耐受良好，得到 BTK 靶向的完全占位；因此，建议的 II 期剂量被确定为每日 560mg。一项多中心 II 期研究的结果已经发表，其评估了依鲁替尼（持续每日给药直至发生疾病进展）对复发或难治性 MCL 患者（n=115；中位既往治疗次数为 3 次，范围 1-5 次）的疗效，包括既往使用硼替佐米治疗过的患者。[86] 大部分患者（89%）此前接受过含利妥昔单抗方案的治疗， 45%的患者在加入研究前对最后一次治疗呈难治性。大多数患者（72%）具有晚期病变， 49%的患者具有基于 MIPI 评分的高危病变。[86] 在 111 例可评估患者中，在分析时估算的中位随访时间为 15 个月。患者的 ORR 为 68%，CR 占 21%。中位缓解持续时间为 17.5 个月。在既往接受过硼替佐米治疗的患者亚组中（n=48），ORR 为 67%，CR 占 20%。延长治

Discussion Update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

疗持续时间好像可以提高缓解率。所有接受治疗的患者的中位 PFS 估算值约为 14 个月。中位 OS 尚未达到；18 个月时的 OS 率估算值为 58%。最常见的 3 级或更高级不良事件包括中性粒细胞减少症（16%）、血小板减少症（11%）、贫血（10%）、肺炎（6%）、腹泻（6%）、疲劳（5%）和呼吸困难（5%）。[86] 该研究显示依鲁替尼单药产生持久缓解，并伴有较好的毒性范围。已知使用依鲁替尼引起初始的瞬时淋巴细胞增多，在开始依鲁替尼用药 8 周的中时间后该症状解除。[87] 依鲁替尼治疗还与在 5%的患者中≥3 级的出血事件有关。[87] 对需要抗血小板或抗凝治疗的患者中，要考虑依鲁替尼在的效益和风险。请参阅指南中的 “使用 BCR 抑制剂的特别注意事项”，了解依鲁替尼相关不良反应的监测和处理。

基于这些数据，FDA 最近已批准依鲁替尼（口服 560 mg，每日一次）用于曾接受过至少一次既往治疗的 MCL 患者的治疗。

*二线巩固治疗方案*

在复发/难治性惰性 NHL 患者中，异基因干细胞移植（SCT）得到低于 HDT/ASCR 的疾病复发率，但是其代价是更高的治疗相关死亡（TRM）率。[88,89]

为了减少异基因 SCT 相关的 TRM，研究人员对低强度预处理（RIC）方案的使用进行了探索。一项研究在复发/难治性 NHL 患者（n=25）中对异基因 SCT 使用常规清髓性预处理或 RIC 进行了评估，结果显示在 1 年时，RIC（以氟达拉滨为基础的方案）与清髓性方案相比，TRM 率减低（17%对 54%），无事件生存率（50%对 23%）和 OS 率（67%对 23%）均升高。[90] 一项复发/难治性低级 NHL 患者（n=73）中的多中心回顾性 RIC 异基因 SCT 研究也报告了使用 RIC（主要使用以氟达拉滨为基础的治疗方案）获得可喜的远期结局，3 年 EFS 和 OS 率分别为 51%和 56%。[91] 尽管 3 年复发率看来为较低的 10%，但是 TRM 率较高，并且 3 年累积发生率达 40%。[91] 使用 RIC 的异基因 SCT 作为复发/难治性 MCL 治疗后缓解患者的巩固治疗也得到了评估。[51,92,93] 在使用 RIC 异基因 SCT 治疗（n=18）复发性 MCL 患者中，3 年 PFS 和估算的 3 年 OS 率分别为 82%和 85.5%，大部分患者（89%）有化疗敏感型病变。[92] 在另一项研究在复发/难治性 MCL 患者（n=33）中对 RIC 异基因 SCT 进行了评估，这些患者有 42%既往 HDT/ASCR 治疗失败。[93] 2 年无病生存率和 OS 率分别为 60%和 65%。2 年复发率为 9%；此外，中位随访近 25 个月时，CR 中移植的患者（n=13）均未出现疾病复发。[93] 该研究中，2 年 TRM 率为 24%。一项对在 MD Anderson 癌症中心用 SCT 进行治疗的 MCL 患者的分析显示，经 RIC 异基因 SCT 治疗的复发/难治性患者亚组（n=35）具有较好的远期结局。[51] 这些患者大部分（62%）在缓解期间进行移植（31%在第二次缓解期）。该分析报告中位 PFS 为 60 个月，6 年 PFS 和 OS 率分别为 46%和 53%。3 个月和 1 年的 TRM 率分别为 0%和 9%。[51]

## NCCN 对 I-II 期疾病的建议

***一线治疗和随访的推荐***

在临床试验外，《NCCN 指南》专家组推荐进行单纯放疗（30-36Gy）或化学免疫治疗 ± 放疗。这些建议基于治疗原则，但无更确定的临床数据支持。

对于获得 CR 的患者，最初 5 年，每 3 至 6 个月临床随访一次，此后每年随访一次，或根据临床指征进行随访。如果患者接受的初始治疗为化学免疫治疗 ± 放疗，并且在初始 CR 后复发（或初始缓解为 PR 或一线治疗后疾病进展），应根据推荐用于 II 期（巨块型病变）或 III-IV 期疾病（详见下文）的二线方案进行治疗。如果患者接受的初始治疗为单纯放疗，并且在达到 CR 后复发（或初始缓解为 PR 或单纯放疗后疾病进展），则患者可根据推荐用于 II 期（巨块型）或 III-IV 期疾病的一线诱导治疗方案（包含化学免疫治疗方案）进行治疗。

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

## NCCN 对 II 期（巨块型）及 III-IV 期疾病的建议

***一线治疗和随访的推荐***

因为缺乏晚期疾病的标准治疗，应该推荐患者参加前瞻性临床试验。与惰性淋巴瘤患者的治疗相类似，MCL 患者的治疗过程常是高度个体化的。大部分 MCL 患者为疾病晚期，需要全身治疗。但是，经严格选择的无症状患者，延迟治疗结合密切观察是合理的选择，尤其是对于有良好体能状态和较低标准 IPI 危评分的患者。[94]

MCL 的标准治疗方案尚未确立。没有前瞻性随机研究对 MCL 的各种高强度诱导方案进行过比较，尽管存在一些较低强度一线治疗方案的随机数据（如上文所述）。鉴于利妥昔单抗在治疗 CD20 阳性 NHL 中的作用，考虑在治疗晚期 MCL 的治疗中使用含利含妥昔单抗方案也是合理的。根据可获得的数据，《NCCN 指南》专家组建议以下方案作为初始诱导治疗：

*高强度治疗*

以下列出的所有方案（hyper-CVAD + 利妥昔单抗除外），包括公开发表的报告中的 HDT/ASCR 一线巩固治疗。

- Hyper-CVAD + 利妥昔单抗 [32-34]
- 强化剂量 CHOP[maxi-CHOP]和利妥昔单抗交替 + 大剂量阿糖胞苷（NORDIC 方案）[55]
- 利妥昔单抗和甲氨喋呤 + 强化 CHOP（CALGB 方案）[56]
- 序贯 R-CHOP 和 R-ICE[16]
- 交替 R-CHOP 和 R-DHAP[57]

*非高强度治疗*

- 苯达莫司汀+利妥昔单抗 [37]
- 硼替佐米、利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素和强的松（VR-CAP）[45]
- 克拉曲滨+利妥昔单抗 [39,41]
- CHOP + 利妥昔单抗[R-CHOP] [29,36]
- 65 岁以上的患者中的改良 Hyper-CVAD + 利妥昔单抗维持治疗 [61]

对于一线治疗后 CR 的患者，建议符合条件的患者参加临床试验或进行 HDT/ASCR 治疗（见下文）。对于获得 CR 的患者，最初 5 年，每 3 至 6 个月临床随访一次，此后每年随访一次，或根据临床指征进行随访。对于一线治疗后仅取得 PR 的患者，可考虑进一步治疗（见下文的二线治疗方案），以提高缓解的质量。如果患者经进一步治疗后取得 CR（或 PR 改善），如上文所述，符合条件的患者可以考虑进行 HDT/ASCR 巩固治疗。对于一线治疗缓解后复发的患者，或初始治疗中疾病进展的患者，参加临床试验是最佳选择。没有合适临床试验的情况下，可以考虑二线治疗方案。

***一线巩固治疗建议***

专家组建议一线治疗后缓解并符合条件的患者进行 HDT/ASCR 巩固治疗，尽管尚没有研究在首次取得 CR 的患者中对利妥昔单抗维持治疗和 HDT/ASCR 进行过比较。一般来讲，患者在巩固治疗前将接受高强度诱导方案，但非高强度诱导治疗后进行 HDT/ASCR 巩固治疗或利妥昔单抗维持治疗也可能获得良好的远期结局。

对于不适宜进行 HDT/ASCR 的患者，以及 R-CHOP 一线治疗后缓解的患者，建议进行利妥昔单抗维持治疗（每 8 周 1 次，直到疾病出现进展）（1 类推荐）。[63]

***二线治疗的推荐***

对复发或难治性疾病的最佳治疗方式仍未确定。诱导治疗达 CR 后复发、诱导治疗仅获得 PR、或疾病进展的患者，适宜参加涉及 HDT/ASCR 或异基因 HSCT、免疫治疗联合非清髓性干细胞解救或使用新药进行治疗的临床

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

试验。根据最近的美国 FDA 批准，专家组已经将依鲁替尼纳入为复发或难治性患者的一种二线治疗选择。[86] 此外，无合适的临床试验的情况下，推荐这些患者使用用于 DLBCL 患者的二线化疗方案（± 利妥昔单抗）或以下方案之一：

- 苯达莫司汀±利妥昔单抗 [74]
- 硼替佐米±利妥昔单抗 [66,67]
- 克拉曲滨±利妥昔单抗 [39,40]
- FC（氟达拉滨、环磷酰胺）±利妥昔单抗 [70]
- FCMR（氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌、利妥昔单抗）[72]
- FMR（氟达拉滨、米托蒽醌、利妥昔单抗）[71]
- 来那度胺±利妥昔单抗 [82,95]
- PCR（喷司他丁、环磷酰胺、利妥昔单抗）
- PEPC（强的松、依托泊苷、丙卡巴肼、环磷酰胺）± 利妥昔单抗 [96]

对于二线治疗后处于缓解中的复发/难治性患者，异基因移植（清髓性或降低强度预处理）是适当的治疗选择。[51,92,93]

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

参考文献

1. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997;89:3909-3918. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166827.

2. Fisher RI, Dahlberg S, Nathwani BN, et al. A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell subcategories): a Southwest Oncology Group study. Blood 1995;85:1075-1082. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7849295.

3. Yatabe Y, Suzuki R, Tobinai K, et al. Significance of cyclin D1 overexpression for the diagnosis of mantle cell lymphoma: a clinicopathologic comparison of cyclin D1-positive MCL and cyclin D1-negative MCL-like B-cell lymphoma. Blood 2000;95:2253-2261. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10733493.

4. Hartmann EM, Campo E, Wright G, et al. Pathway discovery in mantle cell lymphoma by integrated analysis of high-resolution gene expression and copy number profiling. Blood 2010;116:953-961. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20421449.

5. Iqbal J, Shen Y, Liu Y, et al. Genome-wide miRNA profiling of mantle cell lymphoma reveals a distinct subgroup with poor prognosis. Blood 2012;119:4939-4948. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22490335.

6. Fu K, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study based on gene expression profiling. Blood 2005;106:4315-4321. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16123218.

7. Wlodarska I, Dierickx D, Vanhentenrijk V, et al. Translocations targeting CCND2, CCND3, and MYCN do occur in t(11;14)-negative mantle cell lymphomas. Blood 2008;111:5683-5690. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18391076.

8. Salaverria I, Royo C, Carvajal-Cuenca A, et al. CCND2 rearrangements are the most frequent genetic events in cyclin D1(-) mantle cell lymphoma. Blood 2013;121:1394-1402. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23255553.

9. Chen YH, Gao J, Fan G, Peterson LC. Nuclear expression of sox11 is highly associated with mantle cell lymphoma but is independent of t(11;14)(q13;q32) in non-mantle cell B-cell neoplasms. Mod Pathol 2010;23:105-112. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801969.

10. Mozos A, Royo C, Hartmann E, et al. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype. Haematologica 2009;94:1555-1562. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19880778.

11. Zeng W, Fu K, Quintanilla-Fend L, et al. Cyclin D1-negative blastoid mantle cell lymphoma identified by SOX11 expression. Am J Surg Pathol 2012;36:214-219. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22251940.

12. Avet-Loiseau H, Garand R, Gaillard F, et al. Detection of t(11;14) using interphase molecular cytogenetics in mantle cell lymphoma and atypical chronic lymphocytic leukemia. Genes Chromosomes Cancer 1998;23:175-182. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9739021.

13. 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. Blood 2008;111:2385-2387. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18077791.

14. Garcia M, Romaguera JE, Inamdar KV, et al. Proliferation predicts failure-free survival in mantle cell lymphoma patients treated with rituximab plus hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. Cancer 2009;115:1041-1048. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19170236.

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

15. Hsi ED, Jung S, Lai R, et al. Ki67 and PIM1 expression predict outcome in mantle cell lymphoma treated with high dose therapy, stem cell transplantation and rituximab: a Cancer and Leukemia Group B 59909 correlative science study. Leuk Lymphoma 2008;49:2081-2090. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021050.

16. Schaffel R, Hedvat CV, Teruya-Feldstein J, et al. Prognostic impact of proliferative index determined by quantitative image analysis and the International Prognostic Index in patients with mantle cell lymphoma. Ann Oncol 2010;21:133-139. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20019090.

17. Tiemann M, Schrader C, Klapper W, et al. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. Br J Haematol 2005;131:29-38. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16173960.

18. Koletsa T, Markou K, Ouzounidou S, et al. In situ mantle cell lymphoma in the nasopharynx. Head Neck 2012. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23280758.

19. Richard P, Vassallo J, Valmary S, et al. "In situ-like" mantle cell lymphoma: a report of two cases. J Clin Pathol 2006;59:995-996. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16935977.

20. Carvajal-Cuenca A, Sua LF, Silva NM, et al. In situ mantle cell lymphoma: clinical implications of an incidental finding with indolent clinical behavior. Haematologica 2012;97:270-278. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22058203.

21. Swerdlow SH, Campo E, Seto M, Muller-Hermelink HK. Mantle cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:229-232.

22. Edlefsen KL, Greisman HA, Yi HS, et al. Early lymph node involvement by mantle cell lymphoma limited to the germinal center: report of a case with a novel "follicular in situ" growth pattern. Am J Clin Pathol 2011;136:276-281. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21757601.

23. Adam P, Schiefer AI, Prill S, et al. Incidence of preclinical manifestations of mantle cell lymphoma and mantle cell lymphoma in situ in reactive lymphoid tissues. Mod Pathol 2012;25:1629-1636. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22790016.

24. Carbone A, Santoro A. How I treat: diagnosing and managing "in situ" lymphoma. Blood 2011;117:3954-3960. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21224472.

25. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemeister FB, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. Cancer 2003;97:586-591. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12548600.

26. Salar A, Juanpere N, Bellosillo B, et al. Gastrointestinal involvement in mantle cell lymphoma: a prospective clinic, endoscopic, and pathologic study. Am J Surg Pathol 2006;30:1274-1280. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17001159.

27. Teodorovic I, Pittaluga S, Kluin-Nelemans JC, et al. Efficacy of four different regimens in 64 mantle-cell lymphoma cases: clinicopathologic comparison with 498 other non-Hodgkin's lymphoma subtypes. European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. J Clin Oncol 1995;13:2819-2826. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595744.

28. Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, et al. Limited-stage mantle-cell lymphoma. Ann Oncol 2003;14:1555-1561. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504058.

29. Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Intensive treatment strategies may not provide superior outcomes in mantle cell lymphoma: overall survival exceeding 7 years with standard therapies. Ann Oncol 2008;19:1327-1330. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349031.

30. Lacasce AS, Vandergrift JL, Rodriguez MA, et al. Comparative outcome of initial therapy for younger patients with mantle cell lymphoma: an analysis from

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

the NCCN NHL Database. Blood 2012;119:2093-2099. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22234679.

31. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. J Clin Oncol 2005;23:7013-7023. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145068.

32. Romaguera JE, Fayad LE, Feng L, et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. Br J Haematol 2010;150:200-208. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20528872.

33. Merli F, Luminari S, Ilariucci F, et al. Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. Br J Haematol 2012;156:346-353. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22145911.

34. Bernstein SH, Epner E, Unger JM, et al. A phase II multicenter trial of hyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213. Ann Oncol 2013;24:1587-1593. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23504948.

35. Howard OM, Gribben JG, Neuberg DS, et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. J Clin Oncol 2002;20:1288-1294. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870171.

36. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). J Clin Oncol 2005;23:1984-1992. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668467.

37. 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. Lancet 2013;381:1203-1210. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23433739.

38. Visco C, Finotto S, Zambello R, et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. J Clin Oncol 2013;31:1442-1449. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401442.

39. Inwards DJ, Fishkin PA, Hillman DW, et al. Long-term results of the treatment of patients with mantle cell lymphoma with cladribine (2-CDA) alone (95-80-53) or 2-CDA and rituximab (N0189) in the North Central Cancer Treatment Group. Cancer 2008;113:108-116. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18470909.

40. Rummel MJ, Chow KU, Jager E, et al. Treatment of mantle-cell lymphomas with intermittent two-hour infusion of cladribine as first-line therapy or in first relapse. Ann Oncol 1999;10:115-117. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10076731.

41. Spurgeon SE, Pindyck T, Okada C, et al. Cladribine plus rituximab is an effective therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2011;52:1488-1494. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623691.

42. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol 2006;24:4867-4874. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17001068.

43. Belch A, Kouroukis CT, Crump M, et al. A phase II study of bortezomib in mantle cell lymphoma: the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials

Discussion update in progress

Group trial IND.150. Ann Oncol 2007;18:116-121. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971665.

44. O'Connor OA, Moskowitz C, Portlock C, et al. Patients with chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma experience high response rates and identical progression-free survivals compared with patients with relapsed disease following treatment with single agent bortezomib: results of a multicentre phase 2 clinical trial. British Journal of Haematology 2009;145:34-39. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19220284.

45. Cavalli F, Rooney B, Pei L, et al. Randomized phase 3 study of rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone plus vincristine (R-CHOP) or bortezomib (VR-CAP) in newly diagnosed mantle cell lymphoma (MCL) patients (pts) ineligible for bone marrow transplantation (BMT) [abstract]. J Clin Oncol 2014;32 (15_suppl):Abstract 8500. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/15_suppl/8500.

46. Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol 1998;16:3803-3809. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9850025.

47. Khouri IF, Saliba RM, Okoroji GJ, et al. Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation in patients with diffuse mantle cell lymphoma in first disease remission: the prognostic value of beta2-microglobulin and the tumor score. Cancer 2003;98:2630-2635. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14669282.

48. Lefrere F, Delmer A, Suzan F, et al. Sequential chemotherapy by CHOP and DHAP regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation induces a high rate of complete response and improves event-free survival in mantle cell lymphoma: a prospective study. Leukemia 2002;16:587-593. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11960337.

49. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. Blood 2005;105:2677-2684. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15591112.

50. Ritchie DS, Seymour JF, Grigg AP, et al. The hyper-CVAD-rituximab chemotherapy programme followed by high-dose busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation produces excellent event-free survival in patients with previously untreated mantle cell lymphoma. Ann Hematol 2007;86:101-105. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17089127.

51. Tam CS, Bassett R, Ledesma C, et al. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. Blood 2009;113:4144-4152. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19168784.

52. van 't Veer MB, de Jong D, MacKenzie M, et al. High-dose Ara-C and beam with autograft rescue in R-CHOP responsive mantle cell lymphoma patients. Br J Haematol 2009;144:524-530. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19036081.

53. Till BG, Gooley TA, Crawford N, et al. Effect of remission status and induction chemotherapy regimen on outcome of autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2008;49:1062-1073. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18452065.

54. Vandenberghe E, Ruiz de Elvira C, Loberiza FR, et al. Outcome of autologous transplantation for mantle cell lymphoma: a study by the European Blood and Bone Marrow Transplant and Autologous Blood and Marrow Transplant Registries. Br J Haematol 2003;120:793-800. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12614212.

55. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. Blood 2008;112:2687-2693. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18625886.

56. Damon LE, Johnson JL, Niedzwiecki D, et al. Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell

Discussion Update in Progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

lymphoma: CALGB 59909. J Clin Oncol 2009;27:6101-6108. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917845.

57. Pott C, Hoster E, Beldjord K, et al. R-CHOP/R-DHAP compared to R-CHOP induction followed by high dose therapy with autologous stem cell transplantation induces higher rates of molecular remission in MCL: results of the MCL younger intergroup trial of the European MCL Network [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 965. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/965.

58. Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Alternating Courses of 3x CHOP and 3x DHAP Plus Rituximab Followed by a High Dose ARA-C Containing Myeloablative Regimen and Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) Increases Overall Survival When Compared to 6 Courses of CHOP Plus Rituximab Followed by Myeloablative Radiochemotherapy and ASCT in Mantle Cell Lymphoma: Final Analysis of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net) [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 151. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/151.

59. Delarue R, Haioun C, Ribrag V, et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Blood 2013;121:48-53. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22718839.

60. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. Br J Haematol 2012;158:355-362. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22640180.

61. Kahl BS, Longo WL, Eickhoff JC, et al. Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: a pilot study from the Wisconsin Oncology Network. Ann Oncol 2006;17:1418-1423. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16766582.

62. Chang JE, Peterson C, Choi S, et al. VcR-CVAD induction chemotherapy followed by maintenance rituximab in mantle cell lymphoma: a Wisconsin Oncology Network study. Br J Haematol 2011;155:190-197. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21848883.

63. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2012;367:520-531. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22873532.

64. Chang JE, Li H, Smith MR, et al. Phase II study of VcR-CVAD with maintenance rituximab for untreated mantle cell lymphoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E1405). Blood 2014;123:1665-1673. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24458437.

65. Goy A, Kahl B. Mantle cell lymphoma: the promise of new treatment options. Crit Rev Oncol Hematol 2011;80:69-86. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168343.

66. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. Ann Oncol 2009;20:520-525. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074748.

67. Baiocchi RA, Alinari L, Lustberg ME, et al. Phase 2 trial of rituximab and bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell and follicular lymphoma. Cancer 2011;117:2442-2451. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21157957.

68. Lamm W, Kaufmann H, Raderer M, et al. Bortezomib combined with rituximab and dexamethasone is an active regimen for patients with relapsed and chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma. Haematologica 2011;96:1008-1014. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21486866.

69. Romaguera JE, Fayad LE, McLaughlin P, et al. Phase I trial of bortezomib in combination with rituximab-HyperCVAD alternating with rituximab, methotrexate and cytarabine for untreated aggressive mantle cell lymphoma. Br J Haematol 2010;151:47-53. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20735402.

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

70. Cohen BJ, Moskowitz C, Straus D, et al. Cyclophosphamide/fludarabine (CF) is active in the treatment of mantle cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2001;42:1015-1022. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11697618.

71. Levine AM, Tulpule A, Smith L, et al. Results of a pilot trial of fludarabine, mitoxantrone and Rituxan in mantle cell lymphoma [abstract]. Blood 2005;106:Abstract 945. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/106/11/945.

72. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 2004;104:3064-3071. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284112.

73. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood 2006;108:4003-4008. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16946304.

74. Rummel MJ, Kaiser U, Balser C, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab in patients with relapsed follicular, indolent and mantle cell lymphomas - final results of the randomized phase III study NHL 2-2003 on behalf of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany) [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 856. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/856.

75. Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008;26:4473-4479. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18626004.

76. Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL, et al. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. Blood 2011;117:2807-2812. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239695.

77. Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008;26:4952-4957. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18606983.

78. Habermann TM, Lossos IS, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Br J Haematol 2009;145:344-349. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19245430.

79. Reeder CB, Witzig TE, Zinzani PL, et al. Efficacy and safety of lenalidomide oral monotherapy in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: Results from an international study (NHL-003) [abstract]. J Clin Oncol 2009;27:Abstract 8569. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/8569.

80. Zinzani PL, Vose JM, Czuczman MS, et al. Phase II Multicenter Study of the Safety and Efficacy of Single-Agent Lenalidomide in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Long-Term Follow-up Analysis of the NHL-003 Study [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 2738. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/2738.

81. Eve HE, Carey S, Richardson SJ, et al. Single-agent lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: results from a UK phase II study suggest activity and possible gender differences. Br J Haematol 2012;159:154-163. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22881386.

82. 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 Clin Oncol 2013;31:3688-3695. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24002500.

Discussion Update in Progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

83. Wang L, Fayad L, Hagemeister FB, et al. A phase I/IIstudy of lenalidomide in combination with rituximab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 2719. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/2719.

84. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. Lancet Oncol 2012;13:716-723. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22677155.

85. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. J Clin Oncol 2013;31:88-94. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23045577.

86. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2013;369:507-516. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23782157.

87. Full prescribing information for ibrutinib. 2013. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/205552lbl.pdf.

88. Hosing C, Saliba RM, McLaughlin P, et al. Long-term results favor allogeneic over autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory or recurrent indolent non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2003;14:737-744. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12702528.

89. van Besien K, Loberiza FR, Bajorunaite R, et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. Blood 2003;102:3521-3529. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893748.

90. Bertz H, Illerhaus G, Veelken H, Finke J. Allogeneic hematopoetic stem-cell transplantation for patients with relapsed or refractory lymphomas: comparison of high-dose conventional conditioning versus fludarabine-based reduced-intensity regimens. Ann Oncol 2002;13:135-139. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11863095.

91. Vigouroux S, Michallet M, Porcher R, et al. Long-term outcomes after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for low-grade lymphoma: a survey by the French Society of Bone Marrow Graft Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). Haematologica 2007;92:627-634. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17488686.

92. Khouri IF, Lee MS, Saliba RM, et al. Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol 2003;21:4407-4412. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14645431.

93. Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after fludarabine and 2 Gy total body irradiation for relapsed and refractory mantle cell lymphoma. Blood 2004;104:3535-3542. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15304387.

94. Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:1209-1213. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188674.

95. Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2011;22:1622-1627. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21228334.

96. Coleman M, Martin P, Ruan J, et al. Prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide (PEP-C) oral combination chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: low-dose metronomic, multidrug therapy. Cancer 2008;112:2228-2232. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18338745.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

## 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

### 诊断

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）是成人中最常见的淋巴组织肿瘤，大约占每年新诊断 NHL 病例的 30%。[1]DLBCL NOS、FL（仅 3 级）、DLBCL 与各种低级淋巴瘤（例如任何级别 FL、胃 MALT 或非胃 MALT 淋巴瘤）共存、血管内大 B 细胞淋巴瘤、慢性炎症相关 DLBCL、ALK 阳性 DLBCL、老年 EBV 阳性 DLBCL 以及富含 T 细胞/组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤，也按 DLBCL 指南进行治疗。

基因表达谱研究揭示了 DLBCL 中显著的异质性。[2]然而，将该信息用于治疗算法尚需进一步的研究。据报告，CD10、BCL6 和 IRF4/MUM1 等免疫组化标记物被概括到两种不同的亚型：生发中心 B 细胞（GCB）亚型（CD10+或 BCL6+、IRF4/MUM1−）和非 GCB 亚型（CD10−、IRF4/MUM1+或 BCL6−、IRF4/MUM1−）。[3] 但是，该分类的有效性受到质疑。已经提出了一个改进的免疫组化算法，其包括 GCET1、FOXP1、BCL6、IFR4/MUM1 以及 CD10。[4,5]尽管与非 GCB 亚型相比，GC 亚型具有更好的结局，但是两种分型的治疗仍相同，因为起源细胞不应用于指导治疗的选择。

研究报告 9%-17%的 DLBCL 患者出现 *MYC* 重排，并且经常与 GCB 表型相关。[6-8] 同时存在 *BCL2* 和 *MYC* 重排的 DLBCL 被称为“双重打击”淋巴瘤，其特点是具有高度侵袭性的疾病行为，并且病理特征与伯基特淋巴瘤（BL）、B 淋巴细胞淋巴瘤/白血病（B-LBL）和 DLBCL 有重叠。[9] 已经在 2%到 11%的新诊断 DLBCL 患者观察到“双重打击“淋巴瘤。即使使用含利妥昔单抗的化学免疫治疗或使用干细胞移植的高强度治疗，“双重打击”淋巴瘤患者的临床结局也仍然很差。[6-8,10]免疫组化染色也可以识别具有 MYC 和 BCL2 蛋白双重表达的 DLBCL（“双重表达”DLBCL）。[11,12]这些患者整体上的 DLBCL 患者相比预后较差，但是并没有达到根据基因重排的真正“双重打击”淋巴瘤患者的程度。关于同时伴 MYC 和 BCL2 重排的“双重打击”淋巴瘤以及“双重表达”淋巴瘤患者的治疗尚无指南建议，因为对于这些患者的标准治疗尚未确立。这些高危病变亚型治疗方面需要更多的数据。

确定诊断及确定 GCB 和非 GCB 来源需要充分的免疫表型检测。典型的免疫表型是 CD20+、CD45+和 CD3−。推荐的免疫表型谱包括 CD20、CD3、CD5、CD10、CD45, BCL2、BCL6、 Ki-67、IRF4/MUM1 和 MYC。GCET1 和 FOXP1 可用时，可以提供 Choi IHC 起源细胞算法的必要信息。在某些情况下，CD138、CD30、细胞周期蛋白 D1、ALK1、EBV 和 HHV-8 等其他标记物可能对于确定亚型非常有用。分子遗传学分析检测 CCND1、BCL6 或 *MYC* 的基因重排，以及常规或 FISH 细胞遗传学检测易位、t(14;18)、t(3;v)或 t(8;14)，可能在某些病例中也很有用。

### 检查

对于新诊断出的 MCL 患者，初步检查应包括：全面的身体检查，重点检查带有淋巴结的区域，评估体能状态和全身症状。除了检测血清乳酸脱氢酶（LDH）水平和血清 β 2 微球蛋白水平，实验室检测还应包括 CBC、白细胞分类、血生化全项等常规血液检验。对于高肿瘤负荷和 LDH 升高的患者，应评估出现肿瘤溶解综合征的风险，包括检测尿酸水平。由于患者考虑使用免疫治疗方案时病毒再激活的风险更高，所以应进行乙肝病毒（HBV）检测。应获得足够的环钻活检（标本≥1.6cm）[13,14]± 骨髓穿刺，进行初始分期检查。

分期检查的目的是确定已知疾病的所有病变部位，并依据已知的临床危险因素判断预后。确定国际预后指数（IPI）评分的危险因素包括年龄、疾病分期、血清乳酸脱氢酶（LDH）水平、体能状态和结外病变部位数目。[15] 在年龄为 60 岁及以下的患者中，预测因素包括肿瘤分期、体能状态和血清 LDH 水平。IPI 和年龄调整的 IPI 可用于鉴别经标准治疗后更可能或更不可能被治愈的患者。[15] Zhou 等人最近报道了一种增强 IPI

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

（NCCN-IPI），根据新诊断出 DLBCL 患者的临床特征（年龄、LDH、受累部位、安阿伯分期、ECOG 体能评分），将其通分入 4 个不同的风险组（低、低-中等、高-中等和高）。[16] 该分析包括 1650 例在 NCCN 数据库中确定的患者，他们在 2000 年到 2010 年间被诊断为 DLBCL 并接受以利妥昔单抗为基础的治疗。NCCN-IPI 更好地区分出低危和高危亚组的患者（5 年 OS 率为 96%对 33%），比 IPI（5 年 OS 率为 90%对 54%）。NCCN-IPI 还使用不列颠哥伦比亚省癌症研究所的 1138 例患者的队列进行了验证。

与其他淋巴组织肿瘤相比，PET 或 PET-CT 扫描的作用在某些 DLBCL 病例中更为明确。PET 扫描对初始分期尤其有用。在初次分期时，PET 扫描使约 9%的患者检查后的分期提高而改变治疗。在疗效评价中，PET 扫描可以鉴别残存巨块为纤维化或仍有存活肿瘤组织。由于 PET 扫描已被列入疗效评价标准，需要进行基线检查，以实现治疗后检测的最佳解释。一些中心认为β2 微球蛋白是主要的危险因素（2B 类推荐）。伴有以下一个或更多部位受累时推荐进行腰椎穿刺：鼻窦、睾丸、硬膜外、HIV 相关淋巴瘤、大细胞淋巴瘤侵犯骨髓或者≥2 个结外病变及 LDH 水平升高。对脑脊液（CSF）进行流式细胞术分析，能够提高诊断率。具有上述危险因素的患者，还可以考虑进行 CNS 的预防性化疗。

## 根据临床分期选择治疗方案

局限期（安阿伯 I-II 期）和晚期（安阿伯 III-IV 期）DLBCL 患者的治疗方案不同。无不良危险因素（LDH 升高、II 期巨块型病变、年龄 60 岁以上或 ECOG 体能状态评分≥2）患者的预后非常好。应尽量将晚期患者纳入临床试验中。

### *I-II 期*

在 SWOG8736 研究中，与 8 周期单纯 CHOP 相比，3 周期 CHOP 继以受累野放疗（IFRT）使局限性侵袭性 NHL 患者的无进展生存率（PFS；5 年估算 PFS：77%对单纯 CHOP 组 64%）和 OS（82%对单纯 CHOP 组的 72%）明显提高；[17] 但继续随访时，该差异消失。3 周期 CHOP 继以 IFRT 对局限期 DLBCL 患者（小于等于 60 岁，无不良危险因素）的受益也在加拿大不列颠哥伦比亚省癌症局的一系列研究中得到证实（5 年 OS 为 95%）。[18] 另一项随机试验（ECOG 1484 研究）显示，在 CHOP 方案（8 周期）中加入放疗，能够延长单纯 CHOP 治疗后完全缓解的局限期 DLBCL 患者的无病生存期（DFS）（IFRT 组的 6 年 DFS 为 73%，观察组为 56%）。[19] 在 GELA 研究（LNH93-4）中，对于低危局限性侵袭性老年淋巴瘤患者，4 个周期的 CHOP 加上放疗比单纯 4 个周期的 CHOP 没有任何优势。两组之间的预期 5 年无事件生存率（EFS）没有差异（分别为 61%和 64%），5 年估算 OS 率也没有区别，分别为 68%和 72%。[20] 但是，在这项研究中，放疗明显被推迟，且在放疗组中大约有 12%的患者没有接受放疗。

在局限期 DLBCL 患者中也报告了利妥昔单抗联合 CHOP（R-CHOP）和 IFRT 的疗效。SWO G0014 研究在至少具有由分期改变 IPI 定义的 1 个不利因素（非巨块型 II 期病变、年龄>60 岁、体能状态为 2 或血清 LDH 升高）的患者（N=60）中，评估了 3 周期 R-CHOP 继以 IFRT 的疗效，2 年和 4 年 PFS 分别为 93%和 86%，在中位随访 5 年后，相应的 OS 率分别为 95%和 92%。[21] 在历史数据比较中，这些结果要优于无利妥昔单抗治疗的患者的生存率（4 年 PFS 和 OS 分别为 78%和 88%）。MabThera 国际试验（MInT）在一项比较 6 期 CHOP 类似化疗与 CHOP 类似化疗 + 利妥昔单抗的 3 期临床试验中，对利妥昔单抗的作用进行了评估。[22,23] 所有患者的年龄均少于 60 岁，且具有 0-1 个 IPI 危险因素。四分之三的患者有局限期病变，对所有结外部位或＞7.5cm 的病变部位进行放疗。试验发现含利妥昔单抗的治疗方案疗效较好，其 6 年 OS 率为 90.1%，另一方案仅为 80%（*P* =0.0004）。6 年 EFS 率（74.3%对 55.8%；P <0.0001）和 PFS 率（80.2%对 63.9%；P <0.0001）也是化疗 + 利妥昔单抗组的患者显著高于单纯化疗组患者。[23] 在两项 GELA 研究中，发现对低危早期疾病患者使

Discussion Update In progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

用高强度化疗[ACVBP （阿霉素、环磷酰胺、长春地辛、博来霉素、强的松）继以甲氨喋呤 + 依托泊苷 + 异环磷酰胺 + 阿糖胞苷巩固治疗] ± 利妥昔单抗方案优于 CHOP ± 利妥昔单抗（3 周期）+ 放疗。[24,25] 然而，该方案具有明显的毒性，并且含有尚未在美国上市的药物长春地辛。

***III-IV 期***

GELA 研究（LNH98-5）证明了 CHOP-21 化疗 + 利妥昔单抗可以改善老年晚期 DLBCL 患者的 PFS 和 OS。根据此结果，R-CHOP-21 化疗已经成为晚期 DLBCL 患者的标准治疗。该研究中，老年患者（年龄 60-80 岁；N=399）随机接受 8 周期 R-CHOP 或 CHOP。[26-28] 该研究长期随访显示，中位随访 10 年时 R-CHOP 组的 PFS（36.5%对 20%）、DFS（64%对 43%）和 OS 率（43.5%对 28%）显著占优。[29] 这些发现已经被另外三个随机试验证实，包括 MabThera 国际临床试验（MInT，6 个周期的 R-CHOP 或 CHOP，该试验将结果扩展至 0 个或 1 个根据 IPI 的危险因素的年轻患者）、荷兰 HOVON 研究和北欧淋巴瘤研究组研究（8 周期 R-CHOP-14 或 CHOP-14）以及 ECOG/CALGB 研究（在 60 岁以上患者中证实了这些发现）。[22,2330,31]ECOG/CALGB 9703 研究还显示，利妥昔单抗在首次缓解后的维持治疗对 R-CHOP 诱导治疗的患者没有任何临床获益。[31]

德国高级别淋巴瘤研究组证实，在引入利妥昔单抗之前，剂量密集型的 6 周期 CHOP（CHOP-14）方案作为一线治疗优于 6 周期 CHOP-21 方案。[32-34] 在 RICOVER 60 试验中，与单用 CHOP-14 方案相比，在 6 或 8 周期的 CHOP-14 加入利妥昔单抗（R-CHOP-14）显著改善老年患者（年龄 61-80 岁）的临床结局。[35,36] 以 82 个月的中位观察时间，与 CHOP-14 相比，R-CHOP-14 后的 EFS 显著改善（P <0.001）。R-CHOP-14 治疗的患者中 OS 率也显著改善。8 周期方案与 6 周期方案在临床获益方面不存在差异，但前者的毒性增加。[36] 研究者的结论为，对于这部分患者，6 周期 R-CHOP-14 联用 8 次利妥昔单抗是首选方案。

两项随机试验现已报告了 R-CHOP-21 和剂量密集 R-CHOP-14 的对比数据。[37,38] 一项涉及超过 1080 名新诊断 DLBCL 患者的大型 III 期随机试验发现，在中位随访为 46 个月时，两种方案的 PFS 和 OS 均无显著差异。[37] 2 年 OS 率在 R-CHOP-14 组和 R-CHOP-21 组分别为 82.7%和 80.8%（P = 0.3763）。相应的 2 年 PFS 率分别为 75.4%和 74.8%（*P* =0.5907）。除了 R-CHOP-14 组 3 或 4 级中性粒细胞减少症发生率较低（31%对 60%）外，两方案毒性相似，这反映了 R-CHOP-14 组所有患者接受了初级生长因子 G-CSF 预防，而 R-CHOP-21 组未接受初级预防。[37] 值得注意的是，在这项大型前瞻性研究中，通过 IHC 区分的 GCB 样和非 GCB 样 DLBCL 之间结局不存在差异。正在进行中的 III 期 LNH03-6B GELA 研究在 602 例老年（60-80 岁）DLBCL 患者中进行了 8 周期 R-CHOP-14 与 R-CHOP-21 的对比。56 个月的中位随访后，R-CHOP-14 和 R-CHOP-21 之间在 3 年 EFS（56%对 60%；P = 0.7614）、PFS（60%对 62%）或 OS 率（69%对 72%）方面没有观察到显著差异。[38] 3 或 4 级中性白细胞减少症在 R-CHOP-14 组（74%，相比 R-CHOP-21 组的 64%），尽管患者接受的 G-CSF（90%）相比高于 CHOP-21 组（66%）。总体而言，这些研究表明，利妥昔单抗时代中的剂量密集型治疗并没有改善患者结局，R-CHOP-21 仍是新诊断 DLBCL 患者的标准治疗。

在 RCHOP 的前瞻性临床试验中并未纳入年龄很大（80 岁以上）的患者，他们通常不适合进行全剂量治疗。为了解决这个问题，GELA 研究小组进行了一项多中心单组前瞻性 II 期研究，在 149 名年龄超过 80 岁的 DLBCL 患者中使用利妥昔单抗的常规剂量（R-mini-CHOP）来评估降低剂量 CHOP 的安全性和疗效。[39] 中位随访 20 个月后，中位 OS 和 PFS 分别为 29 个月及 21 个月。2 年 OS 和 PFS 率分别为 59%和 47%。最新延展随访报告的 4 年 PFS 和 OS 率分别为 41%和 49%。[40] ≥3 级的中性粒细胞减少症是最常见的血液学毒性反应，在 59 例中观察到这种毒性反应。指南

Discussion Updates in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

已将 R-mini-CHOP 作为对于年龄超过 80 岁的老年患者的治疗选择包括进来。

研究显示剂量调整的 EPOCH + 利妥昔单抗方案（DA-EPOCH-R）在初治 DLBCL 患者中有明显的疗效。[41,42] 在一项多中心 II 期 CALGB 研究中，评估了 DA-EPOCH-R（6-8 周期）对初治 DLBCL 患者（N=69；包括 PMBL 患者，n=10）的疗效。[43] 19%患者有中高危 IPI 评分，21%患者有高危 IPI 评分。中位随访 62 个月，所有患者 5 年 TTP 为 81%，OS 率为 84%。低危/低中危，中高危和高危 IPI 患者的 5 年 TTP 率分别为 87%、 92%和 54%（P =0.0085）；这些亚组的 5 年 OS 分别为 95%、92%和 43%（P<0.001）。[43] GC 表型亚组的 TTP 率显著高于非 GC 表型（100%对 67%；P=0.008）；GC 表型的 5 年 OS 率也较高（94%对 68%；P=0.04）。高肿瘤增值指数（Ki-67≥60%）常伴有显著降低的 TTP 和 OS 率，不过仅适用于非 GC 表型亚组。发热性中性粒细胞减少症出现于 36%患者（4 级占 7%），未发现明显的 4 级非血液学毒性反应。最常见的 3 级非血液学毒性反应包括神经病变（25%）、疲劳（16%）和心律失常（6%）。[43] 一项正在进行的 III 期随机 CALGB 研究（CALGB50303）正对比 DA-EPOCH-R 与 R-CHOP 方案对初治 DLBCL 患者的疗效。该研究的结果仍待公布，并无足够证据推荐把 DA-EPOCH-R 列为新诊断 DLBCL 患者的标准初始治疗，除非在严格选择的条件才值得考虑，如左心室功能不良、伴有介于 DLBCL 和伯基特淋巴瘤之间特征的不能分类的 B 细胞淋巴瘤、以及原发纵隔 B 细胞淋巴瘤（PMBL）（见下文 PMBL 讨论章节）。[44]

如前面所提到的那样，关于同时伴 *MYC* 重排和导致 BCL2 重排的 t(14;18)易位的“双重打击”淋巴瘤患者尚不存在标准治疗。这些淋巴瘤呈高度侵袭性，采用标准 DLBCL 方案（如 R-CHOP）的结局不佳。[11,12] 在一系列 193 名采用标准 R-CHOP 方案治疗的 DLBCL 患者中，“双重打击”淋巴瘤患者组和未患双重打击淋巴瘤的患者相比，中位 OS（13 个月对 95 个月）和 PFS（6 个月对 95 个月）、3 年 PFS 率（46%对 65%：*P*= 0.012）和 3 年 OS 率（46%对 65%；P=0.002）明显更低。[11] 在有更长随访时间的另一项研究中，“双重打击”DLBCL 患者采用 R-CHOP 治疗的 5 年 PFS 和 OS 率分别为 18%和 27%。[12] 这些近期研究同样显示，*MYC* 和 *BCL2* 蛋白水平同时高表达（使用 IHC 评估，但不是 *MYC* 或 *BCL2* 单独高表达）往往伴有 R-CHOP 治疗后结局显著较差。[11,12] 包括 IPI 评分和细胞起源的多变量分析发现，同时存在 *MYC/BCL2* 表达仍然是 R-CHOP 后较差 PFS 和 OS 的显著独立预测因素。[11,12]

在最近一次对 106 名患者（77%的患者有“双重打击”淋巴瘤，以 MYC 和 BCL2 重排为特征）的多中心回顾性分析中，R-EPOCH 得到相比 R-CHOP （P = 0.01）或其他其他剂量密集诱导方案（P = 0.07）更加优越的完全缓解。[45] 此外，使用 R-EPOCH 治疗的患者与 R-CHOP（*P* = 0.005）或其他计量密集诱导方案（*P* = 0.03）相比更少发生原发性难治性疾病。需要前瞻性研究评估 R-EPOCH 及其他方案以及干细胞移植策略对“双重打击”淋巴瘤患者的疗效。对于这部分具有不良风险的患者人群，需要采用替代治疗策略以改善结局。

***NCCN 建议***

对于非巨块型病变（＜10cm）的 I 或 II 期患者，推荐使用 R-CHOP（3 周期）+ IFRT 或 R-CHOP（6 周期）± IFRT。推荐将 IFRT 用于不适宜化疗的患者。巨块型病变（10cm 或更大）患者使用 6 周期 R-CHOP ± 局部区域放疗可能更为有效（1 类推荐）。

对于有晚期病变的患者，建议使用 R-CHOP-21 治疗（1 类推荐）。在某些病例中，对巨块型病变部位放疗可能有益（2B 类推荐）。R-CHOP-21 被推荐作为初始治疗使用；但在某些情况下，也可使用其他相对等的以蒽环类药物为基础的方案。推荐替代方案包括剂量调整 EPOCH（依托泊苷、

Discussion in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

强的松、长春新碱、环磷酰胺和阿霉素）+ 利妥昔单抗（2B 类推荐）或剂量密集 R-CHOP-14（3 类推荐）。

《NCCN 指南》中包含了以下方案作为左室功能不全患者的一线治疗选择：

- R-mini-CHOP（用于 80 岁以上的体弱患者）[39,40]
- CEPP（环磷酰胺、依托泊苷、强的松、丙卡巴肼）+ 利妥昔单抗 [46]
- CDOP（环磷酰胺、脂质体阿霉素、长春新碱、强的松）+利妥昔单抗 [47-49]
- CNOP（环磷酰胺、米托蒽醌、长春新碱、强的松）+利妥昔单抗 [50-53]
- 剂量调整的 EPOCH+利妥昔单抗 [41,42]
- CEOP（环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱、强的松）+利妥昔单抗 [54]

如果可能，推荐参加含有新方案的临床试验。对于巨块型病变或肾功能受损的患者，初始治疗时应监测和预防肿瘤溶解综合征。

一些患者发生中枢神经系统（CNS）复发的风险加大，包括鼻窦、睾丸、骨髓（大细胞淋巴瘤）、或两个或两个以上结外部位（LDH 升高）受累。[55-58] 尽管这类患者的最佳治疗仍处于研究中，但《NCCN 指南》专家组当前推荐使用鞘内注射 4-8 个剂量的甲氨喋呤和/或阿糖胞苷，或 3-3.5g/m2 的全身甲氨喋呤治疗进行中枢神经系统预防。对于同时存在 CNS 实质性受累表现的患者，全身甲氨蝶呤治疗（3-8 $g/m^2$）应纳入到治疗方案中；对于并发脑膜病变患者，4-8 剂量鞘内注射甲氨喋呤和/或脂质体阿糖胞苷和/或 3-3.5$g/m^2$ 全身甲氨蝶呤治疗应纳入到治疗方案中。接受大剂量甲氨蝶呤时，患者应预先接受水化和碱化治疗，然后在开始甲氨蝶呤输注 24 小时后开始进行亚叶酸解救。必须监测肾功和肝功。在开始下一周期 R-CHOP 前必须确定血球计数已完全恢复。全身甲氨喋呤治疗和亚叶酸解救已被安全纳入 R-CHOP-21。在 21 天的 R-CHOP 治疗周期中，第 15 天进行甲氨喋呤给药。[59]

**疗效评估和后续治疗**

进行中期再分期以确定诱导治疗无效或疾病进展的患者。PET 扫描对明确残余病灶是纤维化组织还是含有存活肿瘤组织非常有帮助。多个研究显示，2-4 个周期诱导化疗之后的 PET 扫描阴性提示较好结局 [60-63] 含蒽环类药物诱导化疗（41%的病例使用利妥昔单抗）治疗的侵袭性淋巴瘤患者（N=90）中，2 周期诱导治疗后的 PET 扫描阴性（n=54）患者与 PET 扫描阳性（n=36）患者相比，2 年 EFS 率（82%对 43%；P<0.001）和 OS 率（90%对 61%；P=0.006）均显著增高。[62] 在另一项侵袭性淋巴瘤患者（N=103）使用一线 CHOP 或类似 CHOP 方案（49%的患者使用利妥昔单抗）治疗的研究中，4 周期诱导治疗后，PET 扫描阴性的患者（n=77）的 5 年 EFS 显著高于 PET 扫描阳性的患者（n=22）（80%对 36%；P<0.0001）。[63] 但是，中期 PET 扫描可能提供假阳性结果，一些经过化学免疫治疗的患者虽然中期 PET 扫描为阳性，但是长期的结局较好。在一项评估 DLBCL 患者中期（在 4 个周期的加速 CHOP 后）PET 检查意义的前瞻性研究中，37 名中期 PET 阳性的患者仅有 5 名活检显示疾病持续；中期 PET 阳性、活检阴性的患者，其 PFS 与中期 PET 阴性患者相同。[64] 一个更近的回顾性分析（使用 6-8 个周期的 RCHOP 治疗的 88 例新诊断 DLBCL 患者）评估了中期 PET 检查对 PFS 的预测值，该分析也报告在中期 PET 检查阳性和中期 PET 检查阴性的患者之间 2 年 PFS 率只有很小的差异；2 年 PFS 率分别为 85%和 72%。[65] 相反，治疗完成时的 PET 检查是高度准确的 PFS 预测因素；最终 PET 阳性和 PET 阴性患者的 2 年 PFS 率分别为 83%和 64%（P <0.001）。

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

因此，不推荐将中期 PET 检查用于指导治疗的更改。如果考虑基于中期 PET 检查结果考虑进行治疗方案修改，推荐对残余病灶再次活检以确认阳性结果。对正在接受诱导治疗的患者，在 3-4 个周期的化疗之后，在接受放疗之前应进行检测评估（包括所有的阳性结果）。在治疗完成时，对患者进行治疗结束再分期。治疗结束后再分期的最佳时机仍不明确。然而，专家组推荐治疗结束后等待 6-8 周，再行 PET 检查。

对于在诱导治疗后获得 CR 的患者中常规使用影像学监测，仍存在重大分歧。尽管阳性扫描可以帮助确定早期无症状疾病复发，但是假阳性的病例仍然普遍和难以处理，可能导致患者不必要的放射性暴露以及医疗费用的增加。在一项评估对诱导化疗后取得 CR 的 DLBCL 患者（n=117）使用监测 CT 扫描（在化疗完成后的 3 个月和 12 个月）的研究中，35 名患者出现复发，在这些复发患者中，只有 6%被随访 CT 扫描在无症状患者中检出，86%的复发病例伴有新复发症状或体征出现。[66]因此，研究者得出结论，常规 CT 监测在检测诱导治疗后获 CR 患者的复发情况时价值有限。在一项评估初始化疗后取得 CR 的复发侵袭性淋巴瘤患者（N=108）使用影像学监测的回顾性研究中，结果显示 20%的复发患者被影像学检查在无症状患者中检出。[67]剩余 80%的患者，通过临床体征和/或症状确定复发。此外，影像学检出的复发病例更有可能代表根据复发时年龄调整的 IPI 确定的低危患者群。[67] 因此，缓解后常规影像学检查可能有助于复发时具有更多限制性疾病患者的确定，但是对最终结局无改善。

在一项前瞻性研究中，评估了 PET 检查（诱导治疗完成后 6、12、18 和 24 个月）在诱导治疗淋巴瘤后取得 CR 的患者中的作用，发现使用 PET 检查的监测有助于早期复发的检出。[68] 在该研究的侵袭性淋巴瘤患者队列（n=183）中，随访 PET 检查在患者中对真正复发的检出率分别为：6 个月时为 10%，12 个月为 5%，18 个月为 11%；检查的假阳性率非常低，约为 1%（包括惰性和侵袭性 NHL 患者队列）。[68] 183 例 PET 检查中有 8 例（4%）无结论，其中 6 例根据活检评估确定为复发。在一项评估对诱导治疗后取得 CR 的 DLBCL 患者（n=75）使用随访 PET/CT 扫描的回顾性研究中，随访 PET/CT 在 27 名患者中检出复发，其中 23 例被活检确诊；因此，PET/CT 扫描检测复发的阳性预测值为 0.85。[69] 在该研究中，患者年龄（> 60 岁）和是否存在复发临床体征是疾病复发的重要预测因素。[69]

从最近回顾性研究得到的数据还表明，在大多数 DLBCL 患者中，使用 PET 或 CT 扫描进行常规监测在复发检测方面效用有限。一项研究比较了监测性 PET 检查在单用 CHOP 和 R-CHOP 治疗的 DLBCL 患者中的表现，发现 RCHOP 治疗的患者中假阳性结果较高（77%对 26%，P <0.001）。[70] 另一项研究报告了 IPI 评分<3 的患者中监测性 PET-CT 扫描阳性预测值为 56%，相比之下 IPI 评分≥3 的患者为 80%，这表明监测性 PET-CT 在大多数主要治疗后 CR 的患者中作用非常有限。[71] 另一项最近的多机构回顾性研究评估了监测性扫描在 537 名 DLBCL 患者的前瞻性队列中的效用，这些患者使用蒽环类药物为基础的化学免疫治疗，研究报告，计划随访就诊期间，治疗后监测性扫描在出现临床表现前仅检出 1.5%（537 例患者中的 8 例）的 DLBCL 复发。[72]

由于缺少证据表明存在有利的结局支持常规监测性影像检查用于检出复发，《NCCN 指南》不推荐使用 PET 或 CT 用于有 I-II 期病变并达到 CR 的患者来开始治疗。对于有 III-IV 期病变并在初始治疗得到缓解的患者，《NCCN 指南》推荐治疗后最多前 2 年中每 6 个月不超过一次 CT 扫描，之后除非出现临床体征或症状，否则无需进行常规监测性影像学检查。执行监测性影像学检查时，对大多数患者来说，CT 扫描优先于 PET/CT。

***I-II 期患者治疗中期和治疗结束时的疗效评估***

如果治疗计划涉及短疗程治疗后放疗，因放疗的剂量会受再分期结果的影响，因此应当在放疗之前进行再分期，包括复查 PET 扫描（见指南中

Discussion Update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

的“*放疗原则*”部分）。对于完整疗程治疗，如果中期再分期显示缓解，则完成全部计划疗程。

如果中期再分期显示部分缓解，推荐加大放疗剂量（见《指南》中的“放疗原则”部分）。另外，若患者重复活检仍为阳性，可考虑二线治疗继以 HDT/ASCR。对于中期部分缓解患者，纳入临床试验是合适的方案。在这两种选择方案中做出选择，常出于临床治疗方面的考虑。对不适合 HDT/ASCR 治疗的患者，放疗是合适的治疗手段。若部分缓解的情况非常好，大剂量放疗也是一个合理的选择。难治性或原发进展性疾病的患者按难治性或复发疾病治疗。

在治疗完成时，对患者进行治疗结束再分期。完成治疗后至少 6-8 周，进行再分期的影像学扫描。治疗结束时再分期后，推荐对达到完全缓解的患者进行定期随访（开始每 3-6 个月随访一次，持续 5 年；以后每年随访一次，或根据临床指征进行随访）。在这些患者中，推荐仅根据临床指征进行随访 CT 扫描。对于部分缓解的患者以及治疗无效的患者或疾病进展的患者，应当按复发或难治性疾病进行治疗。

***III-IV 期患者治疗中期和治疗结束时的疗效评估***

如果中期分期（2-4 周期 R-CHOP-21 后）证明完全缓解和部分缓解，按计划完成共 6 周期的 R-CHOP 疗程。在治疗完成时，对患者进行治疗结束再分期。完成治疗后至少约 6 至 8 周，进行再分期的影像学扫描。达到完全缓解（CR）的患者首选进行观察。在某些高危患者中，考虑对初始巨块型病变患者（2B 类推荐）实施放疗或使用 HDT/ASCR 作为一线巩固治疗（2B 类推荐，见下一节“首次缓解患者中 HDT/ASCR 巩固治疗的作用”）。对于完全缓解的患者，应定期随访（开始 5 年内，每 3-6 个月随访 1 次，之后每年临床随访 1 次，或根据临床指征进行随访）。在这些患者中，治疗结束后，最初 2 年内至少每 6 个月进行一次随访影像学扫描，此后仅根据临床指征进行。部分缓解的患者（初始治疗完成后）以及治疗无效患者或疾病进展的患者应按下文的复发或难治性疾病治疗。

*首次缓解患者中 HDT/ASCR 巩固治疗的作用*

在随机 GELA LNH87-2 研究中，诱导治疗后首次 CR 的 DLBCL 患者接受序贯化疗或 HDT/ASCR 的巩固治疗。[73] 尽管在该试验中没有前瞻性观察到结局的差异，但是其中一项对 aaIPI 中/高危或高危患者（n=236）的回顾性子集分析发现，HDT/ASCR 与序贯化疗相比能显著改善结局，表现在中高/高危子集中的 8 年无病缓解率（55%对 39%；P=0.02）和 8 年 OS 率（64%对 49%；P=0.04）方面。[73] 该研究是在出现含利妥昔单抗诱导化疗之前进行的。

近期的几项随机试验前瞻地评估了含利妥昔单抗一线化学免疫治疗后继以先期 HDT/ASCR 的作用。在法国 GOELAMS 075 研究中，年龄≤60 岁的 DLBCL 患者（N=286 可评估）被随机分为接受 8 个周期的 R-CHOP-14 或 HDT 联合利妥昔单抗（R-HDT）继以 ASCR。[74] 3 年 PFS 率和 OS 率分别为 76%和 83%，两治疗组间没有显著差异。[74] 在德国高级别 NHL 研究组的一项随机试验中，年龄≤60 岁的侵袭性淋巴瘤患者（N=262 可评估）接受 8 个周期的 CHOEP-14 联合 6 次剂量利妥昔单抗（R-CHOEP-14）或 4 个周期的 MegaCHOEP 联合 6 次剂量利妥昔单抗继以 ASCR（R-MegaCHOEP）。[75] 未发现 R-CHOEP-14 组和 R-MegaCHOEP 组在 PFS（3 年率：74%对 70%）或 OS 结局（3 年率：分别为 85%对 77%）。在伴高/中危 aaIPI（评分 2）患者中，R-CHEOP-14 组的 EFS（75.5% 对 63.5%，*P* = 0.0509）和 OS 率（91%对 77.1%；P = 0.01）显著高于 R-MegaCHOEP 组。[75]

在意大利淋巴瘤基金会进行的随机 DLCL04 试验中，年龄≤65 岁的 399 名 DLBCL 患者被随机分组接受含利妥昔单抗的一线治疗方案（8 个周期的 R-CHOP-14 或 6 个周期的 R-MegaCHOP-14）±HDT/ASCR。[76] HDT/ASCR 组中 3 年 PFS 率显著高于无 HDT/ASCR 组（70%对 59%；*P*=0.010），但是 3 年 OS

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

率在两组间无显著差异（分别为 81%和 78%，*P*=0.556）。此外，3 年 PFS 率在 2 个以利妥昔单抗为基础的一线方案间无显著差异。在 SWOG9704 试验中，中-高危/高危 IPI DLBCL 患者（N=253）在经过 5 个周期的 CHOP 或 R-CHOP 诱导治疗获得初始缓解后，被随机分组接受 3 个周期 R-CHOP 或 HDT/ASCR。[77] CHOP 或 HDT/ASCR。
HDT/ASCR 组的 2 年 PFS 率显著高于单用化学免疫治疗（69%对 56%；*P*=0.005），但是 2 年 OS 率无显著差异（分别为 74%对 71%）。但是，在对高危 IPI 患者的回顾性子集分析中显示出 OS 获益；在该亚组中，HDT/ASCR 治疗的 2 年 PFS 率为 75%，优于化学免疫治疗的 41%；2 年 OS 率分别为 82%和 63%。[77]

总体而言，上述研究发现与一线基于利妥昔单抗的化学免疫治疗相比，先期 HDT/ASCR 无优势。限于 IPI 高危患者的治疗受益尚待进一步前瞻性评估的证实。当前，先期 HDT/ASCR 仅被推荐用于某些高危情况下（2B 类推荐）或临床研究中。

**复发或难治性疾病**

一项国际大型随机 III 期试验（PARMA 研究）证明 HDT/ASCR 对复发或难治性病例具有较好疗效。[78] 在该研究中，首次或第二次复发后经诱导 DHAP（地塞米松、顺铂、阿糖胞苷）治疗得到缓解的 DLBCL 患者（N=109）被随机分组，接受附加的 DHAP 化疗 + 放疗或放疗 +HDT/ASCR。移植组中的 5 年 EFS 率（46%对 12%；P=0.001）显著高于非移植组，5 年 OS 率（53%对 32%；P=0.038）也是如此。[78] 该研究是在利妥昔单抗出现之前进行的。基于 EBMT 数据的最近一项回顾性分析，评估了 HDT/ASCR 对于接受补救性治疗后获二次 CR 的患者（N=470）的疗效。[79] 该分析中 25%患者在 ASCR 前曾接受含利妥昔单抗治疗。所有患者在 ASCR 后 5 年 DFS 和 OS 分别为 48%和 63%。ASCR 后中位 DFS 为 51 个月，显著长于初次 CR 持续时间（11 个月；P＜0.001）。采用 ASCR 后 DFS 显著长于初次 CR 持续时间的情况也存在于曾接受利妥昔单抗患者亚组（中位未达到对 10 个月；*P*＜0.001）和一线治疗后 1 年内复发的患者亚组（中位 47 个月对 6 个月；*P*＜0.001）。[79]

可使用二线年龄调整的 IPI 对二线治疗的疗效进行预测。[80,81] 此外，移植前 PET 检查已被确认为 HDT/ASCR 后的预测因素。[82,83] 移植前 PET 阳性和化疗耐药的出现意味着结局较差[84,85]。GEL-TAMO 研究组和 ABMTR 的研究结果显示，对从未达到完全缓解但仍对化疗敏感的患者可考虑 HDT/ASCR。[86-88]

在 HDT/ASCR 之前，多种化疗方案已经作为复发或难治性 DLBCL 二线治疗使用。[89-94] 但是，这些方案中没有任何一种方案成为首选方案。在门诊治疗的难治性 B 细胞淋巴瘤患者（N=28）中，利妥昔单抗联合异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷（R-ICE）达到 71%的 ORR（CR 占 25%），预期的 1 年 EFS 率和 OS 率分别为 60%和 72%。[92] 在一项 II 期研究中，R-ICE 方案在复发或难治性 DLBCL 患者（N=34）中得到 53%的 CR 率，明显优于单用 ICE 的历史对照组（27%）。[93] 利妥昔单抗联合吉西他滨为基础的化疗方案也显示出在复发或难治性 DLBCL 患者中有效。[95-98] 利妥昔单抗单药治疗在复发或难治性 DLBCL 患者中具有中度疗效，仅适用于体弱的老年患者。[99]

一项国际随机组间研究（CORAL 研究；N=477）对比评估了 R-ICE 和 R-DHAP 继以在所有化疗敏感的患者中进行 ASCR 进行复发性 DLBCL 患者二线治疗的疗效。[100,101] 治疗组的结局之间无显著差异。R-ICE 治疗后的总缓解率为 63%， R-DHAP 治疗后为 64%。R-ICE 组的 4 年 EFS 率为 26%，相比之下 R-DHAP 组为 34%（P = 0.2），4 年 OS 率分别为 43%和 51%（*P* = 0.3）。[101] 因此，两种方案仍可被接受用于复发/难治性 DLBCL 患者。值得注意的是，初始 R-CHOP 治疗后 1 年内复发的患者结局特别差，3 年 PFS 仅为 23%。而且，无论在哪个治疗组，伴 *MYC* 重排患者（同时伴或不

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

伴 BCL2 和/或 BCL6 重排）结局都较差。[102] 伴 *MYC* 重排患者组的 4 年 PFS 为 18%，而不伴重排组为 42%（*P*=0.032）；4 年 OS 率分别为 29%和 62%（*P*=0.011）。伴 *MYC* 重排患者中，使用 R-DHAP 的 4 年 PFS 为 17%，使用 R-ICE 的 4 年 PFS 为 19%；OS 率分别为 26%和 31%。[102] 这些高危患者需要创新的治疗方法。有趣的是，CORAL 研究的亚组分析（Bio-CORAL）显示，对于 GC 表型患者（根据 Hans 算法），R-DHAP 得到的 PFS 率更高（3 年 PFS 为 52%对 R-ICE 组 31%）。[103] 这种差异不存在于非 GC 表型患者组（R-DHAP 组 3 年 PFS 为 32%对 R-ICE 组的 27%）。[103]

CORAL 研究同样评估了在 ASCR 后采用利妥昔单抗维持治疗（每 2 月一次持续 1 年）的作用。患者在 ASCR 后随机接受利妥昔单抗维持治疗或观察（n=242），随机组之间的 4 年 EFS（ASCR 后）相似：利妥昔单抗组的 52%对观察组的 53%。[101] 两个随机组发生进展或复发的患者比例相似。此外，4 年 OS 率无统计学差异（分别为 61%和 65%）。利妥昔单抗维持治疗组更常发生严重不良事件。由于该研究显示在 ASCR 后接受利妥昔单抗维持治疗组并不优于观察组，因此不推荐这种情况下进行维持治疗。[101]

对于不符合移植资格或移植后出现复发的复发/难治性 DLBCL 患者，苯达莫司汀联合利妥昔单抗（BR）已在多项研究中进行了评估，并取得了鼓舞人心的结果。在一项复发/难治性侵袭性 NHL 患者（N=9；DLBCL，n=5）的小型 BR 剂量递增研究中，BR 方案中 90mg/m2 剂量的苯达莫司汀（n=3）使 1 名患者取得 PR，而 120mg/m2 剂量的苯达莫司汀（n=6）使 5 名患者取得 CR，1 名患者取得 PR。[104] 在老年复发/难治性 DLBCL 患者（59 名患者；中位年龄 74 岁；48 名可评估患者）中，BR 联合方案（苯达莫司汀的剂量为 120mg/$m^2$）得到 45.8%的 ORR（CR 占 15.3%；PR 占 30.5%）。[105] 中位缓解持续时间和中位 PFS 分别为 17.3 个月和 3.6 个月。骨髓抑制是最常见的 3 级或 4 毒性反应。在近期一项针对复发/难治性 DLBCL 患者（N=59；中位年龄 67 岁）的 II 期 BR 方案（使用苯达莫司汀剂量 120mg/m2）研究中，ORR 为 63%，37%患者取得 CR。[106] 患者已接受 1-3 次既往治疗，被认为不适合接受（或已接受过）ASCR。几乎所有患者（97%）曾接受过含利妥昔单抗方案的既往治疗。[106] BR 方案的中位 PFS 约为 7 个月。最常见的 3 或 4 级毒性反应为骨髓毒性，包括中性粒细胞减少症（76%）和血小板减少症（22%）。[106]

利妥昔单抗、吉西他滨和奥沙利铂方案（R-GemOx）也已在不符合移植条件的复发或难治性 DLBCL 患者中得到评估。[107-109] 在一项有 46 名复发或难治性 B 细胞淋巴瘤患者的先导性研究中，大多数患者（72%）患有 DLBCL，R-GemOx 得到 83%的 ORR，半数患者取得 CR。[107] 该研究中的 2 年 EFS 和 OS 率分别为 43%和 66%。在后续包括有 49 例复发性或难治性 DLBCL 的多中心 II 期临床研究中，R-GemOx 得到了 61%的 ORR（CR 占 44%，PR 占 17%）。[109] 5 年 PFS 和 OS 率分别为 12.8%和 13.9%。

***NCCN 建议***

HDT/ASCR 是复发后对化疗敏感的复发或难治性患者的治疗选择。适合 HDT/ASCR 的复发或难治性患者应当进行二线化疗 ± 利妥昔单抗治疗（取决于患者是否被认为是既往利妥昔单抗方案耐药）。推荐的治疗方案（± 利妥昔单抗）如下：

- DHAP（地塞米松、顺铂、阿糖胞苷）
- ESHAP（甲泼尼龙、依托泊苷、阿糖胞苷、顺铂）
- GDP（吉西他滨、地塞米松、顺铂）
- GemOX（吉西他滨、奥沙利铂）
- ICE（异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷）
- MINE（米托蒽醌、异环磷酰胺、美司钠、依托泊苷）

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

二线方案化疗后完全缓解或部分缓解的患者应考虑 HDT/ASCR 巩固治疗（完全缓解患者的 1 类推荐）±放疗。HDT/ASCR 治疗前行 IFRT 被表明得到良好的局部控制及更好的结局。[110] 可以在干细胞解救前后对既往阳性病灶部位进行额外的放疗。也可以考虑参加包括异基因干细胞移植在内的合适临床试验。

不适合 HDT/ASCR 治疗的患者应当参加临床试验。此外，在没有合适临床试验的情况下，患者也可选择利妥昔单抗单药、苯达莫司汀 ± 利妥昔单抗[111]、来那度胺（非生发中心型 DLBCL 患者）± 利妥昔单抗[112-116] 或多药联合化疗（± 利妥昔单抗），如剂量调整 EPOCH[117,118] 、CEPP（环磷酰胺、依托泊苷、强的松和丙卡巴肼）[46]、GDP 或 GemOx。[95,119107-109]

HDT/ASCR 治疗后复发的患者应该参加临床试验，或治疗应当因人而异。然而，除无病缓解期长的患者外，在连续 3 个方案治疗后仍发生进展的患者不大可能从现有联合化疗方案中进一步获益。所有复发或难治性 DLBCL 患者应考虑参加现有的临床试验。

### 原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤（PMBL）

PMBL 是 NHL 的一个独特亚型，组织学上可能与 DLBCL 无法区分。该亚型好发于青壮年，发病率女性略高于男性，中位年龄为 35 岁。[120,121]PMBL 起源于胸腺 B 细胞并局部蔓延至锁骨上、颈部、肺门淋巴结并扩散转移至纵隔和肺。[120] 广泛的结外病变在初始诊断时罕见，见于约四分之一患者，但在复发时较为常见。[121] 临床症状与纵隔肿块的快速生长相关，包括上腔静脉（SVC）综合征、心包和胸腔积液。

基因表达谱表明 PMBL 与 DLBCL 具有显著差异，PMBL 的基因表达模式更像经典霍奇金淋巴瘤（CHL）。[122,123]PMBL 表达 B 细胞抗原且缺乏表面免疫球蛋白。PMBL 为 CD19+、CD20+、CD22+、CD21-、IRF4/MUM1+、CD23+，具有可变的 BCL2 和 BCL6 表达。超过 80%的患者 CD30 的表达为弱表达并且表达有差异，偶尔表达 CD15。[121] 8%-32%的病例可见 CD10 阳性。PMBL 的另一个特点是 HLAI 类或 II 类分子的低表达。另外有一些纵隔灰区淋巴瘤罕见病例同时具有 PMBL 和 CHL 的特征。PMBL 中常见的细胞遗传学异常包括 9p24 染色体（50%-75%的患者涉及 *JAK2*）和 2p15 染色体（涉及 *c-REL*，其编码 NF-κB 转录因子家族成员之一）扩增，以及染色体 1p、3p、13q、15q 和 17p 丢失。[121] 在诊断时，年龄调整的 IPI 对确定 PMBL 的预后的作用有限。[120,124,125]在一项 MSKCC 对 141 名患者的回顾性分析中，2 个或 2 个以上的结外病变以及初始治疗类型是 EFS 结局的预测因素，但 OS 的预测因素仅有初始治疗一项。[124]

在回顾性分析中，大强度化疗方案似乎比 CHOP 方案更有效[125-127]，并且加用 IFRT 可改善 PFS；但是，这些研究都是在利妥昔单抗之前的时代进行的。[128,129]放疗的治疗作用尚需由前瞻性随机临床试验证实。在一项回顾性研究中，MACOP-B 或 VACOP-B 加用利妥昔单抗看来并不会对临床结局造成显著差异，但是 CHOP 加用利妥昔单抗看来确实能够改善结局。[125,130-132]

一项对 63 名 RCHOP 治疗的 PMBL 患者进行的回顾性分析发现主要诱导治疗失败率为 21%，结局的不利预测因素是疾病晚期和高危 IPI 评分。这些数据对 R-CHOP 是否是 PMBL 的最佳化疗主力提出了质疑，尤其对于高危患者而言。[133] 一项对不加放疗的剂量调整 EPOCH-R 方案（DA-EPOCH-R）的小型前瞻性 NCI 研究显示了中位随访 4 年时取得令人鼓舞的 91%的 EFS 率。在一项由 NCI 进行的后续前瞻性 II 期研究中，DA-EPOCH-R（6－8 周期）和粒细胞集落刺激因子（无放疗）在 51 名初治 PMBL 患者中得到了评估。[44] IV 期病变存在于 29%的患者。DA-EPOCH-R 治疗后，2 名患者表现为持续性局灶疾病，1 名患者发生疾病进展；2 名患者需行纵隔放疗，而 1 名患者在切除活检后继续观察。中位随访 63 个月时，EFS 和 OS 率分别为 93%和 97%。4 级中性粒细胞减少症和血小板减少症分别发生于 50%和 6%的治疗周期中。需住院治疗的发热性中性粒细胞减少症发生于 13%

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

的周期中。[44] 该研究表明，DA-EPOCH-R 是治疗 PMBL 的高效方案，并使大多数患者省去了放疗的需要。这些观察较理想在更大规模前瞻性试验中得到证实。

在一项对随机 MInT 研究中 PMBL 患者亚组（N=87）的分析中，对 CHOP 类似方案 ± 利妥昔单抗进行了评估，加入利妥昔单抗后显著提高 CR 率（80%对未加利妥昔单抗的 54%；*P*=0.015）和 3 年 EFS 率（78%对 52%；P=0.012），但是 OS 率无明显改善（89%对 78%；*P*=0.158）。[131] 在最近的一项随访报告中，对 PMBL 患者中位观察 62 个月，采用利妥昔单抗组的 EFS 优势在 5 年中保持显著（79%对 47%；P=0.011）。[134] 利妥昔单抗组的 5 年 PFS 也显著占优（90%对 60%；P=0.006）；5 年 OS 不存在显著差异（90%对 78%），但在该研究中 DLBCL 患者的 OS 结果相似（利妥昔单抗组 92%对未用该药组 81%；P＜0.001）。[134] 然而，MInT 研究仅包含了 IPI 评分 0-1 的年轻低危患者。序贯剂量密集型 R-CHOP 继以 ICE 巩固治疗（不加放疗）对 PMBL 患者也非常有效，与上述分析中来自 MInT 研究的 R-化疗具有相似结局。[135] 在存活患者中位随访时间为 3 年时，OS 率和 PFS 分别为 88%和 78%。[135]

由于缺乏随机试验，PMBL 患者治疗的最佳一线治疗方案比其他亚型更具争议性。然而，根据可用的数据，将下面的方案包括进来作为一线治疗的选择。

- R-CHOP（6 周期）+ RT-
- 剂量调整的 R-EPOCH（6 周期） + RT，用于持久性局部疾病 [44]
- R-CHOP（4 周期），继以 IEC（3 周期）[135] ± 放疗（2B 类推荐）

治疗后 PET-CT 被认为十分重要；如果治疗结束时 PET-CT 为阴性且初始病变为非巨块型，可考虑对患者进行观察。纵隔残留包块常见。对于初始采用 R-CHOP 治疗的患者，可考虑采用放疗巩固治疗，尤其是在原发肿瘤持续存在 FDG 活性增高的情况下。在强度更大的治疗（如剂量调整 EPOCH-R）后 PET-CT 呈阴性的患者，观察可能是合适的选择。如果 PET-CT 为阳性，如果考虑进一步治疗，则建议对患者进行活检。

## 灰区淋巴瘤

灰区淋巴瘤是指混杂着可代表不同淋巴瘤亚型的组织学和临床特点的一组淋巴瘤。[136] 在大 B 细胞淋巴瘤的前提下，灰区淋巴瘤在 2008 年 WHO 分类中归于“介于 DLBCL 和经典霍奇金淋巴瘤（CHL）之间不能分类的 B 细胞淋巴瘤”。[134,136-138]其他名称包括大 B 细胞淋巴瘤伴霍奇金瘤特征或霍奇金样变性大细胞淋巴瘤。灰区淋巴瘤患者可伴有纵隔或不伴纵隔疾病。临床上讲，纵膈灰区淋巴瘤患者表现为大型前纵隔肿物伴或不伴锁骨上淋巴结受累。这些纵膈淋巴瘤较常见于 20-40 岁的年轻成年男性。[136,137,139] 非纵隔灰色区淋巴瘤患者往往是老年人，与纵隔灰色区淋巴瘤相比有更高的晚期疾病发病率和高危 IPI 评分。[140] 灰区淋巴瘤细胞的形态学特征为片状生长的多形性细胞位于弥漫性纤维间质中；通常比 PMBL 中细胞更大及更具多形性，有时类似腔隙或霍奇金样细胞。[138] 不伴中性粒细胞浸润性坏死频发。[134,137,138]

免疫表型不典型，常表现为介于 PMBL 和 CHL 之间的过渡特征。通常情况下，CD45 常呈阳性，CD15、CD20、CD30 和 CD79a 也常为阳性。CD10 和 ALK 常呈阴性。B 细胞转录因子如 PAX5、BOB.1 和 OCT-2 常呈阳性。[137,138,141]BCL6 表达不定。EBV 较常为阴性 [136,137]。若形态学上与 PMBL 相近，缺乏 CD20、CD15+或存在 EBV，则支持灰区淋巴瘤诊断。若形态学上与 CHL 相近，CD20 表达强阳性（和/或其他 B 细胞标记物）以及缺乏 CD15，则支持灰区淋巴瘤诊断。[137] 一项研究根据对来源于纵隔灰区淋巴瘤、PMBL、CHL 及 DLBCL 患者的微切割肿瘤细胞的 DNA 甲基化分析，评估了不同疾病的表观遗传学变化，结果显示 PMBL 和 CHL 具有不同的 CpG 位点甲基化状态（低甲基化和甲基化位点）。[142] 灰区淋巴瘤患者的甲基化

Discussion Updating in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

谱介于 PMBL 和 CHL 之间，但不同于 DLBCL 患者。已确定的在淋巴瘤之间存在甲基化差异的 235 个 CpG 位点中，可用 22 个位点轻易区分 PMBL 和 CHL 病例，而灰区淋巴瘤显示与这两种淋巴瘤标记的重叠。研究者的结论为，纵隔灰区淋巴瘤独特的表观标记为其在 2008 年 WHO 分类中被定为一个独立的疾病提供了证明。[142]

灰区淋巴瘤患者的治疗向人们提出了挑战，因为这些淋巴瘤的预后看来比 PMBL 或 CHL 更差。[138,141,143] 关于灰区淋巴瘤患者的治疗，尚不存在治疗标准或意见共识，尽管患者通常采用治疗 DLBCL 患者所用的多药物化疗方案，并辅以针对局部病变的放疗；一些报告称治疗 CHL 所用的化疗方案（如 ABVD）倾向对灰区淋巴瘤无效。[139,144] 对表达 CD20 的肿瘤患者通常建议加用利妥昔单抗。一项评估小群体伴纵隔灰区淋巴瘤患者（n=11）6-8 周期 DA-EPOCH-R 方案疗效的研究中，4 年 PFS 为 30%，4 年 OS 为 83%。[144] 这些结果看来不如相同研究中的 PMBL 患者组（n=35）；采用 DA-EPOCH-R 治疗的 PMBL 患者，其 4 年 PFS 和 OS 率均为 100%。此外，伴灰区纵隔淋巴瘤患者中有半数需要行纵隔放疗。[144] 鉴于以传统化疗方案治疗的灰区纵隔淋巴瘤结局明显更差，对于适合放疗的有限分期疾病的患者，对巩固放疗应予以重点考虑。

灰区淋巴瘤患者最好在具有治疗该型淋巴瘤经验的癌症中心接受治疗，合适的话最好在临床试验中接受治疗。缺乏合适的临床试验时，可考虑强化方案，如 DA-EPOCH-R（根据需要用于局部病变的纵隔放疗）。

Discussion Update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

参考文献

1. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997;89:3909-3918. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166827.

2. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature 2000;403:503-511. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10676951.

3. 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. Blood 2004;103:275-282. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504078.

4. Choi WWL, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. Clin Cancer Res 2009;15:5494-5502. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19706817.

5. Meyer PN, Fu K, Greiner TC, et al. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. J Clin Oncol 2011;29:200-207. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21135273.

6. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. Blood 2009;114:3533-3537. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704118.

7. Barrans S, Crouch S, Smith A, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. J Clin Oncol 2010;28:3360-3365. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498406.

8. Aukema SM, Siebert R, Schuuring E, et al. Double-hit B-cell lymphomas. Blood 2011;117:2319-2331. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119107.

9. Snuderl M, Kolman OK, Chen YB, et al. B-cell lymphomas with concurrent IGH-BCL2 and MYC rearrangements are aggressive neoplasms with clinical and pathologic features distinct from Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. Am J Surg Pathol 2010;34:327-340. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20118770.

10. Le Gouill S, Talmant P, Touzeau C, et al. The clinical presentation and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC rearrangement. Haematologica 2007;92:1335-1342. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024371.

11. 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 Clin Oncol 2012;30:3460-3467. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665537.

12. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J Clin Oncol 2012;30:3452-3459. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851565.

13. Bain BJ. Bone marrow trephine biopsy. J Clin Pathol 2001;54:737-742. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11577117.

14. Bishop PW, McNally K, Harris M. Audit of bone marrow trephines. J Clin Pathol 1992;45:1105-1108. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1479037.

15. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med 1993;329:987-994. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8141877.

Discussion update in progress

16. 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. Blood 2014;123:837-842. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24264230.

17. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1998;339:21-26. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9647875.

18. Shenkier TN, Voss N, Fairey R, et al. Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: an 18-year experience from the British Columbia Cancer Agency. J Clin Oncol 2002;20:197-204. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773170.

19. Horning SJ, Weller E, Kim K, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. J Clin Oncol 2004;22:3032-3038. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15210738.

20. Bonnet C, Fillet G, Mounier N, et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol 2007;25:787-792. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17228021.

21. 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 Clin Oncol 2008;26:2258-2263. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413640.

22. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol 2006;7:379-391. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648042.

23. 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. Lancet Oncol 2011;12:1013-1022. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940214.

24. Reyes F, Lepage E, Ganem G, et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. N Engl J Med 2005;352:1197-1205. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15788496.

25. Recher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. Lancet 2011;378:1858-1867. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22118442.

26. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993;328:1002-1006. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7680764.

27. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 2002;346:235-242. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11807147.

28. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol 2005;23:4117-4126. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867204.

29. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood

Discussion updated in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

2010;116:2040-2045. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20548096.

30. Sonneveld P, van Putten W, Holte H, et al. Intensified CHOP with rituximab for intermediate or high-risk Non-hodgkin's lymphoma: interim analysis of a randomized phase III trial in elderly patients by the Dutch HOVON and Nordic Lymphoma Groups [abstract]. Blood 2005;106:Abstract 16. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/106/11/16.

31. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2006;24:3121-3127. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16754935.

32. Blayney DW, LeBlanc ML, Grogan T, et al. Dose-intense chemotherapy every 2 weeks with dose-intense cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone may improve survival in intermediate- and high-grade lymphoma: a phase II study of the Southwest Oncology Group (SWOG 9349). J Clin Oncol 2003;21:2466-2473. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829664.

33. Halaas JL, Moskowitz CH, Horwitz S, et al. R-CHOP-14 in patients with diffuse large B-cell lymphoma: feasibility and preliminary efficacy. Leuk Lymphoma 2005;46:541-547. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019482.

34. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. Blood 2004;104:634-641. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15016643.

35. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). Lancet Oncol 2008;9:105-116. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18226581.

36. Pfreundschuh M, Ziepert M, Zeynalova S, et al. Six versus eight cycles of biweekly CHOP-14 with or without R in elderly patients (pts) with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: Seven-year FU of the RICOVER-60 trial of the DSHNHL [abstract 8029]. J Clin Oncol 2011;29:Abstract 8029. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/8029.

37. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. Lancet 2013;381:1817-1826. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23615461.

38. Delarue R, Tilly H, Mounier N, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:525-533. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23578722.

39. 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. Lancet Oncol 2011;12:460-468. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482186.

40. Peyrade F, Fain O, Fabiani B, et al. Long-term follow-up of the GELA LNH 03-7B study: A prospective phase II study of 150 patients over 80 years with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with RminiCHOP [abstract]. J Clin Oncol 2013;31(15_suppl):Abstract 8536. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/8536.

41. Purroy N, Lopez A, Vallespi T, et al. Dose-adjusted epoch plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor risk large B-cell lymphoma. A phase 2 study conducted by the Spanish PETHEMA Group [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 2701. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/2701.

42. Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis

Discussion update in progress

of germinal center and post-germinal center biomarkers. J Clin Oncol 2008;26:2717-2724. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378569.

43. Wilson WH, Jung SH, Porcu P, et al. A Cancer and Leukemia Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. Haematologica 2012;97:758-765. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22133772.

44. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. N Engl J Med 2013;368:1408-1416. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23574119.

45. Petrich AM, Cassaday RD, Press OW, et al. Impact Of Induction Regimen and Consolidative Stem Cell Transplantation In Patients With Double Hit Lymphoma (DHL): A Large Multicenter Retrospective Analysis. Blood 2013;122:640. Available at: http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/122/21/640.abstract.

46. Chao NJ, Rosenberg SA, Horning SJ. CEPP(B): an effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1990;76:1293-1298. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2207307.

47. Martino R, Perea G, Caballero MD, et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx), vincristine and prednisone (CCOP) in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: results from a prospective phase II study. Haematologica 2002;87:822-827. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12161358.

48. Visani G, Guiducci B, D'Adamo F, et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisone (CDOP) plus rituximab is effective and well tolerated in poor performance status elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma 2005;46:477-479. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15621843.

49. Zaja F, Tomadini V, Zaccaria A, et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2006;47:2174-2180. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071492.

50. Bessell EM, Burton A, Haynes AP, et al. A randomised multicentre trial of modified CHOP versus MCOP in patients aged 65 years and over with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2003;14:258-267. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12562653.

51. Bezwoda W, Rastogi RB, Erazo Valla A, et al. Long-term results of a multicentre randomised, comparative phase III trial of CHOP versus CNOP regimens in patients with intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphomas. Novantrone International Study Group. Eur J Cancer 1995;31A:903-911. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7646919.

52. Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Michalis E, et al. A randomized trial comparing intensified CNOP vs. CHOP in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma 2003;44:635-644. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12769340.

53. Sonneveld P, de Ridder M, van der Lelie H, et al. Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. J Clin Oncol 1995;13:2530-2539. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595704.

54. Moccia AA, Schaff K, Hoskins P, et al. R-CHOP with etoposide substituted for doxorubicin (R-CEOP): excellent outcome in diffuse large b cell lymphoma for patients with a contraindication to anthracyclines [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 408. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/408.

55. Arkenau HT, Chong G, Cunningham D, et al. The role of intrathecal chemotherapy prophylaxis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Ann Oncol 2007;18:541-545. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17164228.

56. Laskin JJ, Savage KJ, Voss N, et al. Primary paranasal sinus lymphoma: natural history and improved outcome with central nervous system

Discussion Update in progress

chemoprophylaxis. Leuk Lymphoma 2005;46:1721-1727. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16263574.

57. Shimazu Y, Notohara K, Ueda Y. Diffuse large B-cell lymphoma with central nervous system relapse: prognosis and risk factors according to retrospective analysis from a single-center experience. Int J Hematol 2009;89:577-583. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19353238.

58. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 2003;21:20-27. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506165.

59. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. Cancer 2010;116:4283-4290. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564149.

60. Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, et al. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma-comparison with CT. Leuk Lymphoma 2000;39:543-553. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342337.

61. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Early restaging positron emission tomography with ( 18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2002;13:1356-1363. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196360.

62. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, et al. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. Blood 2005;106:1376-1381. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15860666.

63. Dupuis J, Itti E, Rahmouni A, et al. Response assessment after an inductive CHOP or CHOP-like regimen with or without rituximab in 103 patients with diffuse large B-cell lymphoma: integrating 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to the International Workshop Criteria. Ann Oncol 2009;20:503-507. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074215.

64. Moskowitz CH, Schoder H, Teruya-Feldstein J, et al. Risk-adapted dose-dense immunochemotherapy determined by interim FDG-PET in advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2010;28:1896-1903. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20212248.

65. Pregno P, Chiappella A, Bello M, et al. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. Blood 2012;119:2066-2073. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22234681.

66. Guppy AE, Tebbutt NC, Norman A, Cunningham D. The role of surveillance CT scans in patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma 2003;44:123-125. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12691151.

67. Liedtke M, Hamlin PA, Moskowitz CH, Zelenetz AD. Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: a retrospective analysis of a uniformly-treated patient population. Ann Oncol 2006;17:909-913. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16672295.

68. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, et al. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:1781-1787. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19273712.

69. Petrausch U, Samaras P, Haile SR, et al. Risk-adapted FDG-PET/CT-based follow-up in patients with diffuse large B-cell lymphoma after first-line therapy. Ann Oncol 2010;21:1694-1698. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20139151.

70. Avivi I, Zilberlicht A, Dann EJ, et al. Strikingly high false positivity of surveillance FDG-PET/CT scanning among patients with diffuse large cell

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

lymphoma in the rituximab era. Am J Hematol 2013;88:400-405. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23423884.

71. Cheah CY, Hofman MS, Dickinson M, et al. Limited role for surveillance PET-CT scanning in patients with diffuse large B-cell lymphoma in complete metabolic remission following primary therapy. Br J Cancer 2013;109:312-317. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23807169.

72. Thompson CA, Maurer MJ, Ghesquieres H, et al. Utility of post-therapy surveillance scans in DLBCL [abstract]. J Clin Oncol 2013;31:Abstract 8504. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/8504.

73. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol--a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. J Clin Oncol 2000;18:3025-3030. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944137.

74. Le Gouill S, Milpied NJ, Lamy T, et al. First-line rituximab (R) high-dose therapy (R-HDT) versus R-CHOP14 for young adults with diffuse large B-cell lymphoma: Preliminary results of the GOELAMS 075 prospective multicenter randomized trial [abstract]. J Clin Oncol 2011;29:Abstract 8003. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/8003.

75. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). Lancet Oncol 2012;13:1250-1259. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23168367.

76. Vitolo U, Chiappella A, Brusamolino E, et al. Rituximab Dose-Dense Chemotherapy Followed by Intensified High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation (HDC+ASCT) Significantly Reduces the Risk of Progression Compared to Standard Rituximab Dose-Dense Chemotherapy As First Line Treatment in Young Patients with High-Risk (aa-IPI 2-3) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Final Results of Phase III Randomized Trial DLCL04 of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). ASH Annual Meeting Abstracts 2012;120:688-. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;120/21/688.

77. Stiff PJ, Unger JM, Cook J, et al. Randomized phase III U.S./Canadian intergroup trial (SWOG S9704) comparing CHOP {+/-} R for eight cycles to CHOP {+/-} R for six cycles followed by autotransplant for patients with high-intermediate (H-Int) or high IPI grade diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) [abstract 8001]. J Clin Oncol 2011;29:Abstract 8001. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/8001.

78. 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. N Engl J Med 1995;333:1540-1545. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7477169.

79. Mounier N, Canals C, Gisselbrecht C, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. Biol Blood Marrow Transplant 2012;18:788-793. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22005647.

80. Hamlin PA, Zelenetz AD, Kewalramani T, et al. Age-adjusted International Prognostic Index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2003;102:1989-1996. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12676776.

81. Lerner RE, Thomas W, Defor TE, et al. The International Prognostic Index assessed at relapse predicts outcomes of autologous transplantation for diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma in second complete or partial remission. Biol Blood Marrow Transplant 2007;13:486-492. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382255.

82. Derenzini E, Musuraca G, Fanti S, et al. Pretransplantation positron emission tomography scan is the main predictor of autologous stem cell transplantation outcome in aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. Cancer

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

2008;113:2496-2503. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18833583.

83. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. Blood 2003;102:53-59. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12609836.

84. Trneny M, Bosly A, Bouabdallah K, et al. Independent predictive value of PET-CT pre transplant in relapsed and refractory patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) included in the CORAL study [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 881. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/881.

85. Hoppe BS, Moskowitz CH, Zhang Z, et al. The role of FDG-PET imaging and involved field radiotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Bone Marrow Transplant 2009;43:941-948. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139730.

86. Caballero MD, Pérez-Simón JA, Iriondo A, et al. High-dose therapy in diffuse large cell lymphoma: results and prognostic factors in 452 patients from the GEL-TAMO Spanish Cooperative Group. Annals of Oncology 2003;14:140-151. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12488306.

87. Rodriguez J, Caballero MD, Gutierrez A, et al. Autologous stem-cell transplantation in diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma not achieving complete response after induction chemotherapy: the GEL/TAMO experience. Annals of Oncology 2004;15:1504-1509. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367411.

88. Vose JM, Zhang MJ, Rowlings PA, et al. Autologous transplantation for diffuse aggressive Non-hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the autologous Blood and Marrow Transplant Registry. J Clin Oncol 2001;19:406-413. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208832.

89. 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 Clin Oncol 1994;12:1169-1176. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8201379.

90. Joyce RM, Regan M, Ottaway J, et al. A phase I-II study of rituximab, ifosfamide, mitoxantrone and etoposide (R-IME) for B cell non-Hodgkin's lymphoma prior to and after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation (HDC-ASCT). Ann Oncol 2003;14 Suppl 1:21-27. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736227.

91. Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T, et al. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2003;14 Suppl 1:i5-10. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736224.

92. Vose J, Sneller V. Outpatient regimen rituximab plus ifosfamide, carboplatin and etoposide (R-ICE) for relapsed non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2003;14 Suppl 1:17-20. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736226.

93. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2004;103:3684-3688. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14739217.

94. Mey UJ, Orlopp KS, Flieger D, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Invest 2006;24:593-600. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16982464.

95. Crump M, Baetz T, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). Cancer 2004;101:1835-1842. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15386331.

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

96. Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. Eur J Haematol 2008;80:127-132. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18005385.

97. Moccia AA, Hitz F, Hoskins P, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) is an effective and well-tolerated out-patient salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and Hodgkin lymphoma (HL). Blood 2010;116:113. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/113.

98. Cultrera JL, Liu J, Liboy I, et al. A Phase II study of gemcitabine, rituximab, and oxaliplatin in combination for relapsed/refractory non-hodgkin's lymphomas [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 2879. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/2879.

99. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. Blood 1998;92:1927-1932. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9731049.

100. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era J Clin Oncol 2010;28:4184-4190. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660832.

101. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab Maintenance Therapy After Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Relapsed CD20+ Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final Analysis of the Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma. J Clin Oncol 2012;30:4462-4469. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23091101.

102. Cuccuini W, Briere J, Mounier N, et al. MYC+ diffuse large B-cell lymphoma is not salvaged by classical R-ICE or R-DHAP followed by BEAM plus autologous stem cell transplantation. Blood 2012;119:4619-4624. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22408263.

103. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, et al. The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study. J Clin Oncol 2011;29:4079-4087. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21947824.

104. Ogura M, Ando K, Taniwaki M, et al. Feasibility and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in combination with rituximab in relapsed or refractory aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma(6). Cancer Sci 2011;102:1687-1692. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21624007.

105. Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, et al. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. Ann Hematol 2014;93:403-409. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23955074.

106. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, et al. Multicenter Phase II Study of Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 2013;31:2103-2109. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23650408.

107. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. Ann Oncol 2007;18:1363-1368. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17496309.

108. Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. Cancer Chemother Pharmacol 2009;64:907-916. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19219604.

109. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study

Discussion update progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

Association trial. Haematologica 2013;98:1726-1731. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23753028.

110. Hoppe BS, Moskowitz CH, Filippa DA, et al. Involved-field radiotherapy before high-dose therapy and autologous stem-cell rescue in diffuse large-cell lymphoma: long-term disease control and toxicity. J Clin Oncol 2008;26:1858-1864. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18332466.

111. Weidmann E, Kim SZ, Rost A, et al. Bendamustine is effective in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2002;13:1285-1289. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181253.

112. Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008;26:4952-4957. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18606983.

113. Hernandez-Ilizaliturri FJ, Deeb G, Zinzani PL, et al. Higher response to lenalidomide in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in nongerminal center B-cell-like than in germinal center B-cell-like phenotype. Cancer 2011;117:5058-5066. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21495023.

114. Zinzani PL, Pellegrini C, Gandolfi L, et al. Combination of Lenalidomide and Rituximab in Elderly Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Phase 2 Trial. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2011;11:462-466. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21859554.

115. Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, et al. Oral Lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular, and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. Leukemia 2013;27:1902-1909. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23545991.

116. Zinzani PL, Vose JM, Czuczman MS, et al. Long-term follow-up of lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: subset analysis of the NHL-003 study. Ann Oncol 2013;24:2892-2897. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24030098.

117. Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, et al. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: an 8-year follow-up study of EPOCH. J Clin Oncol 2000;18:3633-3642. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11054436.

118. Jermann M, Jost LM, Taverna C, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: results of a phase II study. Ann Oncol 2004;15:511-516. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998858.

119. Gopal AK, Press OW, Shustov AR, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multi-center phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. Leuk Lymphoma 2010;51:1523-1529. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20578815.

120. Cazals-Hatem D, Lepage E, Brice P, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA ("Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte") study. Am J Surg Pathol 1996;20:877-888. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8669537.

121. Faris JE, LaCasce AS. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Clin Adv Hematol Oncol 2009;7:125-133. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19367254.

122. Rosenwald A, Wright G, Leroy K, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. J Exp Med 2003;198:851-862. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12975453.

123. Savage KJ, Monti S, Kutok JL, et al. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. Blood

Discussion update in progress

2003;102:3871-3879. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12933571.

124. Hamlin PA, Portlock CS, Straus DJ, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: optimal therapy and prognostic factor analysis in 141 consecutive patients treated at Memorial Sloan Kettering from 1980 to 1999. Br J Haematol 2005;130:691-699. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16115124.

125. Savage KJ, Al-Rajhi N, Voss N, et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. Ann Oncol 2006;17:123-130. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236753.

126. Todeschini G, Secchi S, Morra E, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): long-term results from a retrospective multicentre Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/VACOP-B. Br J Cancer 2004;90:372-376. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14735179.

127. Zinzani PL, Martelli M, Bertini M, et al. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. Haematologica 2002;87:1258-1264. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12495899.

128. De Sanctis V, Finolezzi E, Osti MF, et al. MACOP-B and involved-field radiotherapy is an effective and safe therapy for primary mediastinal large B cell lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72:1154-1160. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18472357.

129. Mazzarotto R, Boso C, Vianello F, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of intensive chemotherapy regimens (MACOP-B/VACOP-B) plus involved field radiotherapy on 53 patients. A single institution experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:823-829. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379431.

130. Zinzani PL, Stefoni V, Finolezzi E, et al. Rituximab combined with MACOP-B or VACOP-B and radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a retrospective study. Clin Lymphoma Myeloma 2009;9:381-385. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858058.

131. Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. Ann Oncol 2011;22:664-670. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20724576.

132. Vassilakopoulos TP, Pangalis GA, Katsigiannis A, et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone with or without radiotherapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: the emerging standard of care. Oncologist 2012;17:239-249. Available at:

133. Soumerai JD, Hellmann MD, Feng Y, et al. Treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone is associated with a high rate of primary refractory disease. Leuk Lymphoma 2014;55:538-543. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23734654.

134. Witzens-Harig M, Ho AD, Kuhnt E, et al. Primary Mediastinal B Cell Lymphoma Treated with CHOP-Like Chemotherapy with or without Rituximab: 5-Year Results of the Mabthera International Trial Group (MInT) Study [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 1612. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/1612.

135. Moskowitz C, Hamlin PA, Jr., Maragulia J, et al. Sequential dose-dense RCHOP followed by ICE consolidation (MSKCC protocol 01-142) without radiotherapy for patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood 2010;116:420. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/420.

136. Quintanilla-Martinez L, de Jong D, de Mascarel A, et al. Gray zones around diffuse large B cell lymphoma. Conclusions based on the workshop of the XIV meeting of the European Association for Hematopathology and the Society of Hematopathology in Bordeaux, France. J Hematop 2009;2:211-236. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20309430.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

137. Jaffe ES, Stein H, Swerdlow SH, et al. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:267-268.

138. Hoeller S, Copie-Bergman C. Grey zone lymphomas: lymphomas with intermediate features. Adv Hematol 2012;2012:460801. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22548066.

139. Gualco G, Natkunam Y, Bacchi CE. The spectrum of B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma: a description of 10 cases. Mod Pathol 2012;25:661-674. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22222636.

140. Kanakry JA, Sehn LH, Feldman T, et al. Gray Zone Lymphoma (GZL) With Features Intermediate Between Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) and Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): A Large Retrospective Multicenter Analysis Of Clinical Characteristics, Treatment, Outcomes, and Prognosis In The Current Era. Blood 2013;122:847. Available at: http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/122/21/847.abstract.

141. Traverse-Glehen A, Pittaluga S, Gaulard P, et al. Mediastinal gray zone lymphoma: the missing link between classic Hodgkin's lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma. Am J Surg Pathol 2005;29:1411-1421. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16224207.

142. Eberle FC, Rodriguez-Canales J, Wei L, et al. Methylation profiling of mediastinal gray zone lymphoma reveals a distinctive signature with elements shared by classical Hodgkin's lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. Haematologica 2011;96:558-566. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21454882.

143. Garcia JF, Mollejo M, Fraga M, et al. Large B-cell lymphoma with Hodgkin's features. Histopathology 2005;47:101-110. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15982329.

144. Dunleavy K, Pittaluga S, Tay K, et al. Comparative Clinical and Biological Features of Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (PMBL) and Mediastinal Grey Zone Lymphoma (MGZL) [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 106. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/106.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

## 伯基特淋巴瘤

伯基特淋巴瘤（BL）是一种罕见的侵袭性 B 细胞肿瘤，通常有结外病变。在 WHO 分类中，描述了 BL 的三种临床变异型：地方性、散发性和免疫缺陷相关 BL。[1] 地方性变异型是儿童恶性肿瘤最常见的类型，主要发生在非洲赤道地区，大部分病例都有 Epstein Barr 病毒（EBV）感染。散发性 BL 占美国和西欧成人淋巴瘤总数的 1%至 2%，其中约 30%的病例与 EBV 感染相关。[1-3] 免疫缺陷相关 BL 主要发生在 HIV 感染人群、一些移植后患者以及先天性免疫缺陷患者中。最近一项来自 NCI SEER 数据库的一项分析报告在过去十年内确诊的 BL 患者生存结局得到改善（N=1922；诊断时间 2002-2008 年）。[4] 5 年生存率估计是 56%，相比之下 2002 年之前确诊的患者为 43%。因此，约 60%的 BL 患者可能发生持久缓解。

### 诊断

确诊 BL 需要流式细胞术或免疫组化（IHC）进行充分的免疫表型分析。流式细胞术分析应包括以下标记物：CD5、CD10、CD19、CD20、CD45、TDT 和 κ / λ 。IHC 检测应包括以下标记物：CD3、CD10、CD20、CD45、TdT、Ki-67、BCL2 和 BCL6。若检测免疫表型时先使用流式细胞术，则在使用某些标记物（Ki-67 和 BCL2）的 IHC 可作为对流式细胞术结果的补充。在某些病例中使用 EBV 编码 RNA 的原位杂交技术（EBER ISH）来检测 EBV 感染状态可能有用。

BL 典型的免疫表型是 sIg+、CD10+、CD19+、CD20+、CD22+、TdT-、Ki-67+（＞95%）、BCL2-、BCL6+、以及 *MYC* 重排的简单核型。几乎所有 BL 患者均可检测出 *MYC* 基因易位。大部分（80%）典型伯基特淋巴瘤病例具有 t(8；14)，导致第 8 条染色体的 *MYC* 基因与第 14 条染色体的 *IgH* 区并置。[5] 其他伴有 *MYC* 重排[t(8;22)或 t(2;8)]的变异型较少见。一些 DLBCL 病例中，也发现 *MYC* 过表达。因此，使用常规细胞遗传学分析诊断 BL 具有一定挑战性。使用一个分离探针的 FISH 或长片段 PCR 来检测 t(8；14)易位及其变异型更可靠。[6] 基因表达谱据报告也是区分 BL 和 DLBCL 的一个准确定量的方法。[7,8]但是，这项技术还未被推荐在临床中广泛应用。应对所有病例进行细胞遗传学分析（用或不用 FISH）以检测 t（8；14）或变异型，并在某些情况下评估 BCL2 或 BCL6 基因重排情况。

2008 年 WHO 淋巴瘤分类中去除了非典型 BL。形态不典型或免疫表型不典型的病例被划分为临时类型，即“介于 DLBCL 和 BL 之间的不能分类的 B 细胞淋巴瘤”。[9,10]这些淋巴瘤是在形态学、免疫表型及基因特征方面存在明显异质性的侵袭性淋巴瘤。[9,11]一项回顾性分析（N=39）显示这些淋巴瘤患者的生存率很差，中位生存期 9 个月（5 年生存率仅为 30%）。[11] 这组淋巴瘤也包括 *MYC* 和 *BCL2*（和/或 *BCL6*）同时易位的病例，即所谓的“双重打击”淋巴瘤。[9,10]这些“双重打击”淋巴瘤有着高侵袭性发病过程和较差预后，病例系列报告称“双重打击”淋巴瘤患者中的中位总体生存（OS）时间为 4 至 6 个月。[12-14] 尚未确定“双重打击”或“三重打击”（除了 *MYC* 和 *BCL2* 移位外，还涉及 *BCL6* 移位）淋巴瘤患者的最佳治疗方案。[12]关于“双重打击”淋巴瘤的进一步讨论被列于《NCCN NHL 指南》中的 DLBCL 章节。

### 检查

初步诊断性检查包括详细的身体检查（特别注意带有淋巴结的区域、肝脏和脾脏），胸部、腹部和盆腔 CT 扫描。在某些病例中，颈部 CT 检查可能有用。成年 BL 患者通常出现巨块型腹部肿块、B 症状和肿瘤溶解的实验室证据，此外骨髓受累（多达 70%的病例）和软脑膜 CNS 受累（多达 40%的病例）也是诊断时的常见结果。头部 MRI 在某些情况下可能有用（如在诊断时根据神经系统体征和症状怀疑存在 CNS 受累）。PET 或联合 PET-CT 扫描并不推荐作为常规使用，因为 PET 或 PET-CT 的结果不太可能

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

会改变新诊断为 BL 的患者的治疗方案。可能会改变新诊断为 BL 的患者的治疗方案。
如果治疗方案中包括蒽环类药物，推荐使用 MUGA 扫描或超声心动图评估心脏功能，特别是年龄较大患者。

必须进行骨髓穿刺、活检、腰椎穿刺和流式细胞术检测脑脊液。与 DLBCL 患者一样，高度侵袭性淋巴瘤患者的血清 LDH 水平也具有预后意义。这类肿瘤表现为高细胞增殖活性，可通过 Ki-67 的表达水平测定。因为 BL 常与 HIV 感染相关，因此诊断性检查中应该包括 HIV 血清学检查（对于伴血清学 HIV 阳性的病例，参见《NCCN NHL 指南》中关于艾滋病相关 B 细胞淋巴瘤建议）。此外，应进行乙肝病毒（HBV）检测，因为采用化学免疫治疗方案时（常用于 BL 治疗）乙肝病毒再激活风险增加。患者血清 LDH 水平在正常范围内并且腹部病变已完全切除（或单个结外肿物＜10cm）通常被认为是低危病变；所有其他患者应被认为是高危病例。

## 治疗选择

通过同样包括中枢神经系统预防性治疗在内的强化剂量多药联合化疗，很多 BL 患者可治愈。很重要的一点是要注意到采用 CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和强的松）或类似方案治疗 BL 是不够的。在对瑞典/丹麦登记处所提供 BL 患者数据（HIV 阴性 BL；N=258）进行的一项近期群体分析中，CHOP（或 CHOP 联合依托泊苷）方案的 2 年 OS 率仅为 39%，而更强力的多药化疗方案的 2 年 OS 率约为 70%-80%。[15] 因此，对于可耐受高强度治疗的 BL 患者，选择强力的多药化疗可能会有最大的机会获得长期的疾病控制。大约 60-90%的儿童和青壮年 BL 患者经过恰当治疗可获得持久缓解。[16] 但是，与年轻患者相比，老年 BL 患者的生存率看来较差。[17] 尽管 SEER 数据库显示老年患者（患者年龄>40 岁）占 BL 病例约 60%（约 30%年龄>60 岁），但是在已发表的临床试验中对这些患者的研究严重不足。[16,17] 推荐 BL 患者在专门治疗这种高侵袭性疾病的医疗中心接受治疗。

成人患者的治疗方案大多由同期儿童患者的治疗方案衍生而成，包括强化多药联合化疗，以及中枢神经系统预防性治疗联合全身和/或鞘内化疗。肿瘤溶解综合征（TLS）在 BL 患者较为常见，应根据指南和讨论部分中“支持治疗”章节的“肿瘤溶解综合征”所列出的方案进行治疗。

由 Magrath 等人提出的 CODOX-M（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、大剂量甲氨喋呤）与 IVAC（异环磷酰胺、依托泊苷和大剂量阿糖胞苷）交替的治疗方案非常有效。[18] 除了大剂量全身应用阿糖胞苷和甲氨蝶呤外，用于 CNS 预防的两个周期均包括鞘内化疗（阿糖胞苷或甲氨蝶呤）。在经过 4 周期 CODOX-M/IVAC 方案治疗的初治患者（n=55，BL 或伯基特样淋巴瘤（BLL）；n=11，DLBCL）的最新结果中，1 年无事件生存（EFS）率为 85%。[19]

在一项 II 期国际研究中，Mead 等人评估了改良 CODOX-M/IVAC 方案对成人 BL 患者（N=52 可评估）的治疗作用。[20] 低危患者（n=12）接受改良 CODOX-M（3 周期），高危患者（n=40）接受改良 CODOX-M 和 IVAC（4 周期交替）。低危患者 2 年 EFS 和 OS 分别为 83%和 81%，而高危患者 EFS 和 OS 分别为 60%和 70%。[20] 改良 CODOX-M/IVAC 方案对高危 BL 患者（n=42）的治疗作用在后续临床试验中得到确认，该试验报告 2 年无进展生存率（PFS）和 OS 率分别为 62%和 64%。[21] 改良 CODOX-M 方案 ± 交替 IVAC 在 BL 或伯基特样淋巴瘤的老年患者（N=14）和 HIV 相关 BL 患者（n=8）也有疗效，并被很好耐受。[22,23]

鉴于大多数 BL 病例为 CD20 阳性，近期对抗 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗加入联合 CODOX-M/IVAC 进行了研究。在对 BL 或未分类的 B 细胞淋巴瘤患者（N=15）中 CODOX-M/IVAC ± 利妥昔单抗进行评估的一项较小规模

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

研究中，5 年 PFS 和 OS 率均为 87%。[24] 一项 BL 患者（N=80）接受 CODOX-M/IVAC ± 利妥昔单抗的大型回顾性研究中，加用利妥昔单抗，3 年 EFS 和 OS 率分别为 74%和 77%；没有加用利妥昔单抗，3 年 EFS 和 OS 率分别为 61%和 66%。[25] 尽管观察到增加利妥昔单抗后出现结局改善的趋势，但是统计学上的差异并不显著。评估 BL 患者（N=258）采用不同方案疗效的另一项近期回顾性研究中，CODOX-M/IVAC（± 利妥昔单抗）的 2 年 OS 率为 69%。[15]

MD Anderson 癌症中心制定的 hyper-CVAD 方案（超分割环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松，和甲氨喋呤与阿糖胞苷交替，包括鞘内注射甲氨喋呤）在伯基特淋巴瘤/白血病患者（N=26）中得到了评估。[26] 采用该方案，81%的患者取得完全缓解（CR），3 年 OS 率为 49%；年龄 60 岁或以下的患者中 OS 率较高（77%对年龄>60 的患者的 17%）。[26] 在一项新诊断 HIV 阴性 BL 或 B-ALL 患者（n=31）的 II 期试验中，hyper-CVAD 方案（R-hyper-CVAD）加用利妥昔单抗使 86%的患者获得 CR，3 年 EFS 和无病生存率分别为 80%和 88%。[27] 老年组和较年轻组的 3 年 OS 率相似（89%对 88%）。[27] 最新的报告（n = 57，30 名非 HIV BL，27 名 B-ALL 患者）中，中位随访 62 个月，使用 R-hyper-CVAD 的 5 年 OS 率为 74%，年龄不到 60 岁和 60 岁以上患者中 OS 率分别为 72%和 70%。[28] 与单纯使用 hyper-CVAD 方案治疗的患者的历史数据相比较（相应 5 年 OS 率分别为 50%、70%和 19%），R-hyper-CVAD 方案的结局较好。该研究的结果表明，利妥昔单抗联合 hyper-CVAD 方案可改善 BL 或 B-ALL 患者的远期结局，老年患者获益尤为明显。在评估 BL 患者（N=258）采用不同方案疗效的另一项近期回顾性研究中，hyper-CVAD 方案（± 利妥昔单抗）的 2 年 OS 率为最高之列，达到 83%。[15]

CALGB9251 研究评估了强化多药化疗 ± 中枢神经系统（CNS）预防性脑照射对成人伯基特白血病或伯基特淋巴瘤的疗效。[29] 由于具有严重的神经毒性，92 名患者中的首批 52 名患者入选后修改了治疗方案。接受中枢神经系统预防性强化照射（脑照射和 12 次三联鞘内化疗）的患者队列中 3 年 EFS 率为 52%，而只接受 6 个周期化疗和脑照射（后者仅高危患者进行）的患者为 45%。[29] 后续的 CALGB10002 研究对在上述 CALGB9251 方案增加利妥昔单抗和生长因子支持且不进行 CNS 预防性照射的疗效进行了评估。[30]在初治 BL 或伯基特样淋巴瘤/白血病（N=103 可评估）患者中，82%取得 CR，7%取得部分缓解（PR）。4 年 EFS 和 OS 率分别为 74%和 78%；正如预期的那样，低危 IPI 评分患者亚组（4 年 EFS 和 OS 率分别为 86%和 90%）的生存结局优于高危 IPI 评分患者亚组（分别为 55%和 55%）。

最近的一项前瞻性研究（30 例初治 BL 患者）对 HIV 阴性患者（n = 19）中剂量调整的 EPOCH + 利妥昔单抗（DA-EPOCH-R）方案和 HIV 阳性患者（n =11）中使用双倍剂量利妥昔单抗的更低剂量短期方案（SC-EPOCH-RR）进行了评估。[31]在中位随访时间为 100 个月时，DA-EPOCH-R 方案的 EFS 和 OS 率分别为 95%和 100%。该研究观察到的非常好的结局可能反映了纳入比其他研究更多的低危患者，所有患者中约 53%（37%在 DA-EPOCH-R 组）表现正常 LDH 水平。

德国研究组的一项前瞻性多中心研究评估了一种新的短期强化方案联合利妥昔单抗对 CD20 阳性 BL 和伯基特白血病患者（N=363）的疗效。[32] 该方案包括大剂量甲氨喋呤、大剂量阿糖胞苷、环磷酰胺、依托泊苷、异环磷酰胺和皮质类固醇联合利妥昔单抗的多药化疗。患者也接受了甲氨蝶呤、阿糖胞苷和地塞米松三联鞘内化疗。BL 患者（n=229）采用该方案的 CR 率为 91%；中位随访 7 年以上时，BL 亚组的 PFS 和 OS 率分别为 83%和 88%。[32] BL 患者中常发生的 3 或 4 级毒性反应包括中性粒细胞减少症（64%）、黏膜炎（31%）和感染（23%）。这些结果看起来很令人满意，而且毒性范围可控。[32]

Discussion Update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

一些研究评估了造血干细胞移植(HSCT)对 BL 患者的疗效。荷兰-比利时血液肿瘤协作组（HOVON）的研究表明，大剂量强化诱导化疗（强的松、环磷酰胺、阿霉素、依托泊苷、米托蒽醌、无大剂量甲氨喋呤或大剂量阿糖胞苷）继以 BEAM 和自体 HSCT 巩固治疗用于初治成年 BL、伯基特样淋巴瘤或 B-ALL 患者的可行性。[33] 在 BL/伯基特样淋巴瘤患者（n=27）中，81%的患者取得 CR，11%的患者取得 PR；5 年 EFS 和 OS 率分别为 73%和 81%。[33] 最近一项对 CIBMTR 数据库中 BL 患者（N=241）采用 HSCT（自体或异基因移植）的分析显示，初次缓解时采用自体 HSCT 的 5 年 PFS 和 OS 率分别为 78%和 83%。[34] 这些采用自体 HSCT 的结局与上面 HOVON 研究的结果相似，在 5 年 PFS 和 OS 率方面看来优于初次缓解时接受异基因 HSCT 的结果（分别为 50%和 53%）。不足为奇的是，不管采用何种类型移植治疗，未达到初次缓解而接受 HSCT 的患者结局均较差。未获初次缓解接受自体 HSCT 的 5 年 PFS 和 OS 率分别为 27%和 31%；未获初次缓解接受异基因 HSCT 的相应值分别为 19%和 20%。患者在二次缓解期接受自体 HSCT 的 5 年 PFS 为 44%。[34] 源自 CIBMTR 数据库的一项较早回顾性复发或难治性 BL 患者（≤18 岁的儿童或青少年；n=41）分析显示，采用自体或异基因 HSCT 的 5 年 EFS 结局相似（27%对 31%）。[35] 如预期的那样，移植时未处于完全缓解的患者的 EFS 率较低。

介于 DLBCL 和 BL 之间不能分类的 B 细胞淋巴瘤以及“双重打击”B 细胞淋巴瘤患者的治疗没有得到过很好的研究。“双重打击”淋巴瘤患者的预后很差，联合化疗（如 CHOP、CODOX-M/IVAC、hyper-CVAD、EPOCH）± 利妥昔单抗治疗的中位 OS 仅为 4 至 6 个月。[12,14,21,36] 因此，对于这些患者，最好的治疗是参加评估新的靶向药物的临床试验。

***NCCN 建议***

*诱导治疗*

建议所有患者参加临床试验。如前面所述，CHOP 或类 CHOP 方案对于治疗 BL 是不够的。《NCCN 指南》专家组推荐使用以下方案作为诱导治疗方案，其应包括充分的中枢神经系统预防性治疗联合全身和/或鞘内甲氨喋呤和/或阿糖胞苷化疗：

- CALGB 10002 方案
- CODOX-M/IVAC（原有或改良方案）± 利妥昔单抗
- 剂量调整的 EPOCH + 利妥昔单抗（DA-EPOCH-R）
- Hyper-CVAD + 利妥昔单抗（R-hyper-CVAD）

诱导治疗达完全缓解的患者第一年应每 2 至 3 个月随访一次，第二年每 3 个月随访一次，之后每 6 个月随访一次。诱导治疗达完全缓解的患者在 2 年内疾病复发的情况非常少见，应根据患者的临床特点制定个体化随访方案。诱导治疗达完全缓解的高危患者可以考虑参加针对巩固治疗的临床试验。诱导治疗未达完全缓解患者应当参加临床试验治疗。没有合适临床试验的情况下，可以适当考虑姑息性放疗。

*复发或难治性疾病*

复发或难治性疾病患者应当参加临床试验治疗。诱导治疗后有合理缓解持续时间的某些患者中，可考虑选用含利妥昔单抗方案继以大剂量化疗的二线化疗或自体 HSCT 或异基因 HSCT（如有供者）。然而，对于一线治疗后复发的患者，其治疗选择仍待确定。

指南已包括了 DA-EPOCH-R、IVAC 联合利妥昔单抗（R-IVAC）。R-GDP（吉西他滨、地塞米松、顺铂，联合利妥昔单抗）、R-ICE（异环磷酰

Discussion in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

胺、卡铂、依托泊苷，联合利妥昔单抗）以及大剂量阿糖胞苷作为二线治疗的选择。但是，应注意的是，这些建议的确定是基于在少数患者中进行的、非常有限的回顾性研究。例如，R-ICE 方案在一小群复发 BL 和 B-ALL（n=14）儿童患者中得到评估，其在患者中得到 29%的 CR 和 36%的 PR。[37]

对于需要二线治疗的复发或难治性患者，最好的选择是参加临床试验，接受研究性治疗。如果没有合适的临床试验，对于不太可能从附加的强化多药化疗方案中获益的患者，可适当考虑最佳支持治疗。

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

## 参考文献

1. Leoncini L, Raphael M, Stein H, et al. Burkitt lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:262-264.

2. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. Blood 2004;104:3009-3020. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15265787.

3. Aldoss I, Weisenburger D, Fu K, et al. Adult Burkitt lymphoma: advances in diagnosis and treatment. Oncology (Williston Park) 2008;22:1508-1517. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19133605.

4. Costa LJ, Xavier AC, Wahlquist AE, Hill EG. Trends in survival of patients with Burkitt lymphoma/leukemia in the USA: an analysis of 3691 cases. Blood 2013;121:4861-4866. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23641015.

5. Ferry JA. Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. Oncologist 2006;11:375-383. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16614233.

6. Burmeister T, Schwartz S, Horst HA, et al. Molecular heterogeneity of sporadic adult Burkitt-type leukemia/lymphoma as revealed by PCR and cytogenetics: correlation with morphology, immunology and clinical features. Leukemia 2005;19:1391-1398. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15973450.

7. Dave SS, Fu K, Wright GW, et al. Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. N Engl J Med 2006;354:2431-2442. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16760443.

8. Hummel Ml, Bentink S, Berger H, et al. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. N Engl J Med 2006;354:2419-2430. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16760442.

9. Kluin PM, Raphael M, Harris NL, et al. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:265-266.

10. Hasserjian RP, Ott G, Elenitoba-Johnson KS, et al. Commentary on the WHO classification of tumors of lymphoid tissues (2008): "Gray zone" lymphomas overlapping with Burkitt lymphoma or classical Hodgkin lymphoma. J Hematop 2009. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19669187.

11. Perry AM, Crockett D, Dave BJ, et al. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and burkitt lymphoma: study of 39 cases. Br J Haematol 2013. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23600716.

12. Tomita N, Tokunaka M, Nakamura N, et al. Clinicopathological features of lymphoma/leukemia patients carrying both BCL2 and MYC translocations. Haematologica 2009;94:935-943. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19535347.

13. Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O, et al. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. Blood 2009;114:2273-2279. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19597184.

14. Snuderl M, Kolman OK, Chen YB, et al. B-cell lymphomas with concurrent IGH-BCL2 and MYC rearrangements are aggressive neoplasms with clinical and pathologic features distinct from Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. Am J Surg Pathol 2010;34:327-340. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20118770.

15. Wasterlid T, Brown PN, Hagberg O, et al. Impact of chemotherapy regimen and rituximab in adult Burkitt lymphoma: a retrospective population-based study from the Nordic Lymphoma Group. Ann Oncol 2013;24:1879-1886. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23446093.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

16. Perkins AS, Friedberg JW. Burkitt lymphoma in adults. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008:341-348. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074108.

17. Kelly JL, Toothaker SR, Ciminello L, et al. Outcomes of patients with Burkitt lymphoma older than age 40 treated with intensive chemotherapeutic regimens. Clin Lymphoma Myeloma 2009;9:307-310. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717381.

18. Magrath I, Adde M, Shad A, et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. J Clin Oncol 1996;14:925-934. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622041.

19. Adde M, Shad A, Venzon D, et al. Additional chemotherapy agents improve treatment outcome for children and adults with advanced B-cell lymphomas. Semin Oncol 1998;25:33-39; discussion 45-48. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9578060.

20. Mead GM, Sydes MR, Walewski J, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. Ann Oncol 2002;13:1264-1274. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181251.

21. Mead GM, Barrans SL, Qian W, et al. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). Blood 2008;112:2248-2260. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18612102.

22. Lacasce A, Howard O, Lib S, et al. Modified Magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. Leuk Lymphoma 2004;45:761-767. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15160953.

23. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. Cancer 2003;98:1196-1205. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12973843.

24. Maruyama D, Watanabe T, Maeshima AM, et al. Modified cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and methotrexate (CODOX-M)/ifosfamide, etoposide, and cytarabine (IVAC) therapy with or without rituximab in Japanese adult patients with Burkitt lymphoma (BL) and B cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B cell lymphoma and BL. Int J Hematol 2010;92:732-743. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21120644.

25. Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y, et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. Ann Oncol 2011;22:1859-1864. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21339382.

26. Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 1999;17:2461-2470. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561310.

27. 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. Cancer 2006;106:1569-1580. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16502413.

28. Thomas DA, Kantarjian HM, Faderl S, et al. Hyper-CVAD and Rituximab for De Novo Burkitt Lymphoma/Leukemia [abstract]. Blood 2011;118:Abstract 2698. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;118/21/2698.

29. Rizzieri DA, Johnson JL, Niedzwiecki D, et al. Intensive chemotherapy with and without cranial radiation for Burkitt leukemia and lymphoma: final results of Cancer and Leukemia Group B Study 9251. Cancer 2004;100:1438-1448. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15042678.

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

30. Rizzieri DA, Johnson JL, Byrd JC, et al. Improved efficacy using rituximab and brief duration, high intensity chemotherapy with filgrastim support for Burkitt or aggressive lymphomas: cancer and Leukemia Group B study 10 002. Br J Haematol 2014;165:102-111. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24428673.

31. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. N Engl J Med 2013;369:1915-1925. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24224624.

32. Hoelzer D, Walewski J, Dohner H, et al. Substantially Improved Outcome of Adult Burkitt Non-Hodgkin Lymphoma and Leukemia Patients with Rituximab and a Short-Intensive Chemotherapy; Report of a Large Prospective Multicenter Trial [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 667. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/667.

33. van Imhoff GW, van der Holt B, MacKenzie MA, et al. Short intensive sequential therapy followed by autologous stem cell transplantation in adult Burkitt, Burkitt-like and lymphoblastic lymphoma. Leukemia 2005;19:945-952. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15800666.

34. Maramattom LV, Hari PN, Burns LJ, et al. Autologous and allogeneic transplantation for burkitt lymphoma outcomes and changes in utilization: a report from the center for international blood and marrow transplant research. Biol Blood Marrow Transplant 2013;19:173-179. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23200705.

35. Gross TG, Hale GA, He W, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. Biol Blood Marrow Transplant 2010;16:223-230. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19800015.

36. Le Gouill S, Talmant P, Touzeau C, et al. The clinical presentation and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC rearrangement. Haematologica 2007;92:1335-1342. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024371.

37. Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 2009;52:177-181. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18816698.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

本讨论进行了更新，以符合新近更新的算法。最后更新于 2013 年 9 月 6 日。

与艾滋病相关的 B 细胞淋巴瘤

## 概述

与艾滋病相关的淋巴瘤通常是人类免疫缺陷病毒（HIV）感染患者中的艾滋病限定诊断。全身性淋巴瘤占 HIV 相关淋巴瘤的 70%-90%，原发中枢神经系统淋巴瘤占其余的 10%-30%。[1-3] 在公开发表的报告中，全身型对原发性 CNS 淋巴瘤(PCNSL)的分布不尽相同，取决于各种不同因素，如地理区域、时间跨度和机构的转诊模式。伯基特淋巴瘤（BL）和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）是全身型 HIV 相关淋巴瘤的最常见类型 [2,3]。在全身型 HIV 相关淋巴瘤病例中，BL 组织学特征与 DLBCL 在诊断时相比较，通常为较高的 CD4+细胞计数；PCNSL 的 CD4+计数水平远低于全身型病例 [1,2]。

在高效抗逆转录病毒治疗（HAART）出现之前，HIV 相关淋巴瘤通常表现为广泛转移、结外病变、B 症状、中枢神经系统受累以及较差预后。[3] 在 HAART 时代中，抗逆转录病毒联合治疗被常规联合使用，确诊为 HIV 相关 NHL 患者的预后已经改善，尤其是全身型淋巴瘤患者。在一项早期对前 HAART（1993-1994 年）和 HAART（1997-1998 年）时代间 HIV 相关淋巴瘤患者预后变化的评估中，对于全身型淋巴瘤患者，中位总生存期（OS）由前 HAART 时代的 6 个月增加到 HAART 时代的 21 个月；但是 PCNSL 患者的预后仍然较差，两个时期的中位 OS 均小于 3 个月。[2] COHERE（欧洲观察性 HIV 流行病学研究合作组织）研究 HAART 治疗时代（1998-2006 年）下 HIV 相关淋巴瘤患者结局的最新报告显示，全身淋巴瘤和 PCNSL 患者的 1 年 OS 率分别为 66%和 54%。[1] 尽管当代治疗看来提高了生存率，但是 PCNSL 患者的结局仍然较差。此外，HIV 相关淋巴瘤患者与 HIV 感染无关的淋巴瘤患者相比，生存率仍较低；在最近的研究中，HIV 相关淋巴瘤患者在 HAART 治疗时代(1996-2005 年)接受治疗，2 年 OS 率为 41%，与之相比，HIV 感染无关的淋巴瘤患者为 70%[4]。研究显示观察到的全身 HIV 相关淋巴瘤的预后改善，主要为 HIV 相关 DLBCL，较少为 BL 组织学类型。在一项按照淋巴瘤组织学类型及治疗时代研究结局差别的研究中，HIV 相关 DLBCL 患者的中位 OS 从 8 个月（前 HAART 时代：1982-1996 年）提高至 38 个月（HAART 时代：1997-2003 年）；与此相反，HIV 相关 BL 患者在相同时期的 OS 结局一直很差（中位 6 个月到 5 个月）。[5] HIV 相关淋巴瘤患者中，BL 组织学类型看来总与较差存活率相关，即使是在 HAART 时代 [4,5]。

相对于无 HIV 感染的淋巴瘤患者，浆母细胞淋巴瘤（PBL）和原发性渗出性淋巴瘤（PEL）与 HIV 关系更为密切。PEL 占 HIV 相关淋巴瘤病例的 5%以下，最经常发生在胸膜、心包和腹腔。[6,7] PEL 与人类疱疹病毒 8（HHV8）感染有关，许多患者还合并感染 EB 病毒（EBV）。PBL 是另外一种独特的大 B 细胞淋巴瘤，主要累及 HIV 感染者的下颌和口腔。[8,9] 多中心型 Castleman 病（MCD）在 HIV 感染者中多见，且与 HHV8 感染有关，并提高了 HIV 感染患者淋巴瘤的患病率。[10]

## 诊断

HIV 相关淋巴瘤的诊断性评估与非 HIV 相关淋巴瘤没有区别。主要是鉴别 BL 和 DLBCL。霍奇金淋巴瘤和惰性淋巴瘤在 HIV 感染患者中的发生率高于一般人群，但远远低于 BL 或 DLBCL 的发生率。

## 检查

诊断性评估和检查同《NCCN 指南》中的 BL 章节。但所有患者均应行腰椎穿刺检查（无论组织学表现如何）以排除中枢神经系统受累。此外，应检测 CD4 细胞计数和 HIV 病毒载量的基线值。

Discussion in update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

## 治疗

HIV 相关淋巴瘤的最佳治疗方法尚未确立。不过，发现几个关键因素对改善结局非常重要。总的来看，研究证实早期进行 HAART 的患者结局较好。因此可以进行更多剂量密集化疗方案以及减少治疗相关的毒性。[11-13]

在一些前瞻性二期研究中，联合化疗方案如 CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）或 CDE（环磷酰胺、阿霉素、依托泊苷）联合 HAART[13-15]，已被证明对 HIV 相关淋巴瘤患者有效且可以被耐受。CHOP 方案在 HIV 相关淋巴瘤患者中引起的 CR 率为 30%至 48%，中位 OS 约为 25 个月[14-16]。ECOG1494 研究结果显示 HIV 相关淋巴瘤患者采用 CDE 方案的 CR 率为 45%，2 年 OS 为 43%[13]。在一项 I/II 研究中，联合治疗 CDOP（环磷酰胺、脂质体阿霉素、长春新碱、强的松）与 HAART 联合给药，在 HIV 相关淋巴瘤患者（N=24；79%患者为 DLBCL 或变异型）中显示较高的缓解率（总体为 88%）[17]。脂质体阿霉素的给药剂量范围为 40 至 80mg/m$^2$，其他三种药物的剂量固定。该方案的 CR 率为 75%，中位 CR 持续时间为 16+个月，治疗开始后 1 年的 OS 率为 58%[17]。在 HIV 相关淋巴瘤患者中评估了另一联合化疗方案剂量调整 EPOCH（依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺和阿霉素）的疗效。一项 II 期研究中，初治 HIV 相关 NHL 患者（N=39；79%的 DLBCL；18%的 BL）采用剂量调整 EPOCH 的 ORR 为 87%，CR 占患者的 74%[18]。中位随访 53 个月，无进展生存率（PFS）和 OS 率分别为 73%和 60%。末次随访时仅两名已获 CR 的患者发生了病变复发（无病变生存率[DFS]为 92%）。CD4 基线计数较低（≤100/mcL）患者的 OS 结局劣于较高 CD4 计数患者（16%对 87%）。使用 Cox 比例风险模型的多变量分析显示，低 CD4 计数和 CNS 受累是较低 OS 的仅有显著预后因素[18]。

随着抗 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗的出现和广泛使用，这种免疫治疗药物联合化疗的安全性和疗效也在 HIV 相关淋巴瘤患者的临床试验中得到了评估。AIDS 恶性肿瘤协会（AMC010 研究）针对 HIV 相关 NHL 患者（N=150；80%为 DLBCL；9%为 BL）开展的一项随机 III 期试验中，CHOP 方案中加入利妥昔单抗（R-CHOP）与 CHOP 单药治疗相比可改善 CR 率（CR + 不确定的 CR[CRu]）（58%对 47%）；两治疗组的中位 PFS 相似（10 个月对 9 个月），但是 R-CHOP 的中位至进展时间（29 个月对 20 个月）和 OS（32 个月对 25 个月）均较长[16]。但是，这些结果在治疗组间的差异不显著，R-CHOP 联合治疗增加严重感染（包括 14%的患者出现感染相关的死亡）的风险，在 CD4+计数少于 50/mcL 的患者中尤其如此。还应当指出的是，在该研究中，35 名随机分配到 R-CHOP 组的患者在初始 R-CHOP 治疗后继续接受利妥昔单抗维持治疗[16]。在后续 II 期临床试验中，HIV 相关 NHL 患者（大部分为 DLBCL 组织学类型）在 6 个周期的 R-CHOP 方案治疗后，CR/CRu 率为 69%至 77%，并且药物的毒性反应处于可控范围[19,20]。这些研究中，2%至 9%的患者出现感染相关的死亡（无论是否归咎于研究治疗）。在一项研究中，2 年 OS 率为 75%[19]。在另一项研究中，3 年 OS 率为 56%，CR（从记录为 CR 开始计算时间）患者中的 3 年 DFS 率为 77%[20]。利妥昔单抗联合输注型 CDE（R-CDE）在 HIV 相关淋巴瘤患者中，也显示具有可行性和治疗有效，并且毒性在可接受水平。在一项针对原发 HIV 相关 DLBCL 组织学类型患者（N=74；72%为 DLBCL；28%为 BL）的 II 期研究中，R-CDE 的 CR 率为 70%，5 年 OS 率为 56%，至治疗失败的时间率为 52%；在取得 CR（从记录为 CR 开始计算时间）的患者中，5 年 DFS 率为 81%[21,22]。8%的患者出现感染相关性死亡，3%被认为与研究中的治疗相关。一项近期多中心 II 期试验（AMC047 研究）同样评估了利妥昔单抗联合 CDOP 输注（R-CDOP）及抗逆转录病毒治疗，对 HIV 相关 NHL 患者（N=40；DLBCL 占 98%病例）的疗效[23]。ORR 为 67.5%，CR 为 47.5%。1 年 PFS 和 OS 率分别为 61%和 70%；2 年 PFS 和 OS 分别为 52%和 62%。报告称感染性并发症发生于 40%患者（4 级占 5%），但无感染相关死亡[23]。这种情况在一定程度上可能是由于患者接受了同步 HAART 治疗，CD4 计数较低患者（基线或抗肿瘤治疗过程中≤

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

100/mcL）接受了预防性抗菌治疗。CD4 计数下降或 HIV 病毒载量增加等因素似乎并不影响疗效[23]。然而，R-CDOP 方案的这些结果看来比前面讨论过的 EPOCH 方案（中位随访 53 个月：CR 占 74%；OS 率为 60%）[18]或下面讨论的 EPOCH-R 方案（中位随访 5 年：CR 占 91%；OS 率为 68%）[24]要差。

CODOX-M/IVAC 方案（环磷酰胺、阿霉素、大剂量甲氨喋呤，与异环磷酰胺、依托泊苷和大剂量阿糖胞苷交替应用）± 利妥昔单抗常用于 BL 患者的治疗。回顾性研究表明该方案可能适用于 HIV 相关 BL 患者的治疗[25,26]。在一项包括 CODOX-M/IVAC 治疗的 HIV 相关 BL 患者亚组（N=8）的小规模回顾性分析中，CR 率为 63%，2 年无事件生存率为 60%[26]。最近一项对 CODOX-M/IVAC ± 利妥昔单抗治疗 FL 患者（N=80）的回顾性分析表明，HIV 感染患者（n=14）和非 HIV 感染患者亚组（n=66）间的结局相似[25]。HIV 感染患者和非 HIV 感染患者的 CR 率分别为 93%和 88%；两亚组的 3 年 PFS 率均为 68%，3 年 OS 率分别为 68%和 72%。[25]这项回顾性分析同样显示，在整体的患者队列中，CODOX-M/IVAC 加用利妥昔单抗时结局并未出现显著性变化，尽管加用利妥昔单抗时可发现 3 年 PFS 率（74%对 61%）和 OS 率（77%对 66%）有改善的趋势。在一小群接受 CODOX-M/IVAC + 利妥昔单抗的 HIV 相关 BL 患者（n=10）中，1 名患者（10%）死于治疗相关的感染并发症[25]。

研究显示 EPOCH 方案联合利妥昔单抗（EPOCH-R）在 HIV 相关淋巴瘤患者中具有很好的疗效和耐受性[24,27,28]。在一项剂量调整的 EPOCH + 利妥昔单抗（DA-EPOCH-R）治疗 BL 患者（N=23；包括 HIV 相关 BL，n=8）的临床研究中，CR 率为 100%，在中位随访时间 27 个月时，PFS 和 OS 率均为 100%[27]。最近，EPOCH-R 方案在 HIV 相关 DLBCL 患者（N=33）中使用 EPOCH 联合剂量密集型利妥昔单抗的短疗程得到了评估[24]。该方案的 CR 率为 91%，在中位随访时间 5 年时，PFS 和 OS 率分别为 84%和 68%[24]。在该研究中，增加利妥昔单抗看来没有导致严重感染相关的并发症和死亡。AMC034 随机临床试验在 HIV 相关淋巴瘤患者（N=106；75%为 DLBCL；25%为 BL 和类 BL）对 EPOCH 联合序贯或同时利妥昔单抗的使用进行了评估[28]。同步用药组（n=48 可评估）和序贯用药组（n=53 可评估）中患者的 CR 率分别为 73%和 55%；两组间的 2 年 PFS 率（66%对 63%）和 OS 率（70%对 67%）相似[28]。两个治疗组间的毒性反应也相近，尽管同步用药组在基线 CD4+计数少于 50/mcL 的患者中治疗相关死亡的发生率较高。总体而言，同时用药组中有 5 名患者（10%）出现治疗相关死亡（n=3 死于感染），而序贯用药组中有 4 名患者（7%）出现治疗相关死亡（n=3 死于感染）。因此作者认为同步 EPOCH-R 方案对 HIV 相关淋巴瘤是一个有效的治疗方案，但是该结论需要进行进一步的评估证实。前述 AMC 试验（AMC010 和 AMC034）[16,28]研究者最近对 HIV 相关 NHL 患者采用 R-CHOP 或 EPOCH-R 方案（N=150 总计）[29]进行了汇总分析。该分析试图评估与结局相关的的患者/疾病因素及治疗因素。经年龄调整 IPI 评分低、基线 CD4 计数达 100/mcL 或更高等因素与较高 CR 率、EFS 及 OS 结局明显相关。采用同时 EPOCH-R 方案患者组在 EFS 和 OS 方面均显著优于 R-CHOP 组（针对 aaIPI 和 CD4 计数调整之后）。CD4 基线计数较低（<50/mcL）患者的治疗相关死亡率高于伴较高 CD4 计数患者（37%对 6%；P<0.01）[29]。Hyper-CVAD 方案（超分割环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松，和甲氨喋呤与阿糖胞苷交替）± 利妥昔单抗在 HIV 相关 BL/白血病和伯基特样淋巴瘤患者中也被证实具有很高的 CR 率（64-92%），中位 OS 为 12 个月[30,31]。

复发或难治性 HIV 相关淋巴瘤的治疗仍然是一个挑战，自体 HSCT 是唯一可能有效的治愈策略。在最近一项回顾性分析中，复发或难治性 HIV 相关淋巴瘤患者在 AMC 研究中心接受了以治愈为目的的治疗（13 个研究中心，n=88）[32]。大多数患者的淋巴瘤诊断为 NHL（89%；其余为霍奇金淋巴瘤[HL]）。最常用的二线方案为 ICE（异环磷酰胺、卡铂、依托泊

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

苷，39%）和剂量调整 EPOCH（19%）及 ESHAP（依托泊苷、甲泼尼龙、阿糖胞苷和顺铂，12.5%）。NHL 患者亚组的 ORR 为 31%，1 年 OS 率为 37%。伴有 BL 组织学类型的患者（n=12）看来结局较差：ORR 为 17%（非 BL 的 NHL 为 33%），1 年 OS 率仅为 12%（非 BL 的 NHL 为 41.5%；P=0.005）[32]。所有患者中（NHL 和 HL），伴有原发难治性病变患者（n=54）的 ORR（24%对 56%；P=0.003）和 1 年 OS（31%对 59%；P=0.022）显著低于伴复发病变患者。基线 CD4 计数并不影响 OS 结果。与未接受移植者相比，自体 HSCT 后续治疗的 1 年 OS 率改善（63%对 37%）。然而，对于在二线治疗后获得缓解（CR 或 PR）的患者，接受或不接受 HSCT 的 1 年 OS 不存在差异（HSCT 87.5%对未移植者的 82%）。[32] 对于可耐受根治性方案的复发/难治性 HIV 相关 NHL 患者，接受自体 HSCT 可能会有最大的机会获得疾病控制。尽管该回顾性分析显示有些患者不接受 HSCT 也可能获得长期缓解，但尚需更长的随访数据。

在 HAART 治疗时代来临之前，PBL 患者的预后差。在 HAART 治疗时代，强化化疗方案与 HAART 联合应用可改善预后。在 Memorial Sloan Kettering 癌症中心治疗的 HIV 阳性 PBL 患者中，结局优于文献报告[33]。6 例使用蒽环类药物为基础的多药化疗联合 HAART 治疗的患者，中位随访期 22 个月时，5 例存活并且处于无病状态[33]。但是，对于 PBL 患者的治疗方法，只存在有限的数据。

PCNSL 患者有严重的免疫抑制，总体预后较差。在一项回顾性研究中，PCNSL 患者经 HAART 和 RT 治疗后，结局较好[34,35]。

***NCCN 建议***

《NCCN 指南》推荐在全剂量化疗的同时给予 HAART 和生长因子（例如 G-CSF）支持治疗。任何抗病毒治疗的变更，需要传染病专家会诊后方可实施。抗逆转录病毒药物治疗、CD4 细胞计数持续小于 50 至 100/mcl 的患者倾向于预后较差，且联用含利妥昔单抗方案时有较高感染风险[16,21,28]。因为有增加严重感染并发症的风险，强烈建议不要对这些患者联用利妥昔单抗。在某些 NCCN 机构中，所有患者均采用通过鞘内注射甲氨蝶呤进行的 CNS 预防性治疗，但是在另外一些 NCCN 机构中仅对伴某些高危特征（2 个或更多结外部位受累伴 LDH 升高、骨髓受累或者硬膜外、睾丸或鼻窦等其他高危部位受累）艾滋病相关 DLBCL 患者接受先期预防性治疗。

HIV 相关 BL 患者的推荐治疗方案包括剂量调整 EPOCH 加利妥昔单抗（DA-EPOCH-R）、CODOX-M/IVAC（± 利妥昔单抗）、CDE 加利妥昔单抗、或 hyper-CVAD 加利妥昔单抗。推荐用于 HIV 相关 DLBCL 患者的治疗方案包括利妥昔单抗联合化疗方案如剂量调整 EPOCH、CDE 或 CHOP。专家组推荐 HIV 相关 BL 和 DLBCL 患者首选 DA-EPOCH-R 方案。MCD 相关淋巴瘤和 PEL 患者可使用与 DLBCL 相同的所述方案进行治疗。鉴于大多数 PEL 患者 CD20 为阴性，因此无增加利妥昔单抗至化疗方案的指征。

《NCCN 指南》推荐 CODOX-M/IVAC、EPOCH 或 hyperCVAD 方案用于治疗 PBL 患者。应注意的是，当前对于这些患者的治疗，只存在有限数据。PCNSL 患者可考虑大剂量甲氨喋呤、放疗或抗逆转录病毒治疗。对于采用 HAART 有良好体能状态的患者，也可按《NCCN 原发 CNS 淋巴瘤指南》进行治疗。

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

## 参考文献

1. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study group. Prognosis of HIV-associated non-hodgkin lymphoma in patients starting combination antiretroviral therapy. AIDS 2009;23:2029-2037. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19531926.

2. Besson C, Goubar A, Gabarre J, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. Blood 2001;98:2339-2344. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11588028.

3. Levine AM, Seneviratne L, Espina BM, et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. Blood 2000;96:4084-4090. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11110677.

4. Chao C, Xu L, Abrams D, et al. Survival of non-Hodgkin lymphoma patients with and without HIV infection in the era of combined antiretroviral therapy. AIDS 2010;24:1765-1770. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20453630.

5. Lim ST, Karim R, Nathwani BN, et al. AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. J Clin Oncol 2005;23:4430-4438. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15883411.

6. Boulanger E, Gerard L, Gabarre J, et al. Prognostic factors and outcome of human herpesvirus 8-associated primary effusion lymphoma in patients with AIDS. J Clin Oncol 2005;23:4372-4380. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994147.

7. Nador RG, Cesarman E, Chadburn A, et al. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. Blood 1996;88:645-656. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8695812.

8. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. Blood 1997;89:1413-1420. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9028965.

9. Dong HY, Scadden DT, de Leval L, et al. Plasmablastic lymphoma in HIV-positive patients: an aggressive Epstein-Barr virus-associated extramedullary plasmacytic neoplasm. Am J Surg Pathol 2005;29:1633-1641. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16327436.

10. Mylona EE, Baraboutis IG, Lekakis LJ, et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a systematic review of the literature. AIDS Rev 2008;10:25-35. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385778.

11. Cheung MC, Pantanowitz L, Dezube BJ. AIDS-related malignancies: emerging challenges in the era of highly active antiretroviral therapy. Oncologist 2005;10:412-426. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15967835.

12. Mounier N, Spina M, Gisselbrecht C. Modern management of non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients. Br J Haematol 2007;136:685-698. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229246.

13. Sparano JA, Lee S, Chen MG, et al. Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E1494). J Clin Oncol 2004;22:1491-1500. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15084622.

14. Ratner L, Lee J, Tang S, et al. Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. J Clin Oncol 2001;19:2171-2178. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11304769.

15. Weiss R, Mitrou P, Arasteh K, et al. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: simultaneous treatment with combined cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is safe and improves survival--results of the German Multicenter Trial. Cancer 2006;106:1560-1568. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16502436.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

16. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. Blood 2005;106:1538-1543. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15914552.

17. Levine AM, Tulpule A, Espina B, et al. Liposome-encapsulated doxorubicin in combination with standard agents (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) in patients with newly diagnosed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: results of therapy and correlates of response. J Clin Oncol 2004;22:2662-2670. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15226333.

18. Little RF, Pittaluga S, Grant N, et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. Blood 2003;101:4653-4659. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12609827.

19. Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C, et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2006;24:4123-4128. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16896005.

20. Ribera JM, Oriol A, Morgades M, et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. Br J Haematol 2008;140:411-419. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18162120.

21. Spina M, Jaeger U, Sparano JA, et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. Blood 2005;105:1891-1897. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15550484.

22. Spina M, Simonelli C, Vaccher E, et al. Long-term follow-up of rituximab and infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide (CDE) in combination with HAART in HIV related Non-hodgkin's lymphomas (NHL)[abstract]. Blood 2008;112:Abstract 1467. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/1467.

23. Levine AM, Noy A, Lee JY, et al. Pegylated liposomal doxorubicin, rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in AIDS-related lymphoma: AIDS Malignancy Consortium Study 047. J Clin Oncol 2013;31:58-64. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169503.

24. Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S, et al. The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and short-course EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2010;115:3017-3024. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20130244.

25. Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y, et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. Ann Oncol 2011;22:1859-1864. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21339382.

26. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. Cancer 2003;98:1196-1205. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12973843.

27. Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S. A prospective study of dose-adjusted (DA) EPOCH with rituximab in adult with newly diagnosed Burkitt lymphoma: A regimen with high efficacy and low toxicity. Annals of Oncology 2008;19 (suppl_4):iv83-84 Available at: http://annonc.oxfordjournals.org/content/19/suppl_4.

28. Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. Blood 2010;115:3008-3016. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20023215.

29. Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, et al. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. Cancer

Document under update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

2012;118:3977-3983. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22180164.

30. Cortes J, Thomas D, Rios A, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. Cancer 2002;94:1492-1499. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920506.

31. Thomas DA, Kantarjian HM, Cortes J, et al. Long-term outcome after hyper-CVAD and rituximab chemoimmunotherapy for Burkitt (BL) or Burkitt-like (BLL) leukemia/lymphoma and mature B-cell acute lymphocytic leukemia (ALL) [abstract]. Blood 2008;112:Abstract 1929. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/1929.

32. Bayraktar UD, Ramos JC, Petrich A, et al. Outcome of patients with relapsed/refractory acquired immune deficiency syndrome-related lymphoma diagnosed 1999-2008 and treated with curative intent in the AIDS Malignancy Consortium. Leuk Lymphoma 2012;53:2383-2389. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22642936.

33. Teruya-Feldstein J, Chiao E, Filippa DA, et al. CD20-negative large-cell lymphoma with plasmablastic features: a clinically heterogenous spectrum in both HIV-positive and -negative patients. Ann Oncol 2004;15:1673-1679. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520070.

34. Newell ME, Hoy JF, Cooper SG, et al. Human immunodeficiency virus–related primary central nervous system lymphoma. Cancer 2004;100:2627-2636. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197806.

35. Diamond C, Taylor TH, Im T, et al. Highly active antiretroviral therapy is associated with improved survival among patients with AIDS-related primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma. Curr HIV Res 2006;4:375-378. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16842088.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

## 皮肤 B 细胞淋巴瘤

皮肤 B 细胞淋巴瘤（CBCL）是一组起源于皮肤且通常局限于皮肤的 B 细胞淋巴瘤。估计 CBCL 患者约占所有原发皮肤淋巴瘤患者的 20%至 25%[1,2]。美国国家癌症研究所（NCI）的 SEER（监测、流行病学和最终结果）数据提示，2001-2005 年间皮肤 T 细胞淋巴瘤发生率占 71%，CBCL 占 29%[3]。WHO-EORTIC 的皮肤淋巴瘤分类区分了 3 种主要类型的 CBCL[1,2]：

- 原发皮肤边缘区淋巴瘤（PC-MZL）
- 原发皮肤滤泡中心细胞淋巴瘤（PC-FCL）
- 原发皮肤弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（腿型）（PC-DLBCL，腿型）。

PC-FCL 是 CBCL 的最常见类型，而 PC-DLBCL（腿型）较少见。PC-MZL 和 PC-FCL 一般为惰性或生长缓慢，而 PC-DLBCL（腿型）通常是一种侵袭性淋巴瘤且预后较差[4-6]。在一项对荷兰皮肤淋巴瘤登记的 300 名 CBCL 患者进行的分析中，根据 WHO-EORTC 分类标准，PC-FCL、PC-MZL 和 PC-DLBCL 分别占所有病例的 57%、24%和 19%[5]。皮肤以外复发分别占患者的 11%、8.5%和 46.5%，显示 PC-DLBCL 相关的皮肤以外进展具有较高发生率。该系列中的 5 年疾病特异性 OS 率分别为 95%、98%和 50%。[5] 意大利对 467 位 CBCL 患者的系列研究显示，PC-FCL 和 PC-MZL 分别占 57%和 31%的病例；据报告，PC-DLBCL（腿型）仅占患者的 11%[6]。虽然 CBCL 的各种类型可以出现在皮肤上的任何地方，PC-FCL 更常见于头皮和前额，而躯干和四肢是 PC-MZL 的最常见部位。腿部仍然是 PC-DLBCL 最常见的部位，但其并不是唯一部位。就如上文所述，PC-DLBCL（腿型）患者皮肤以外受累更为常见[5,6]。在同一意大利系列研究中，PC-MZL 患者、PC-FCL 患者、PC-DLBCL（腿型）患者中分别有 6%、11%、17%最终出现皮肤以外受累[6]。在该研究中，52.5%的患者采用放疗作为一线治疗，而 25%的患者采用化疗。PC-MZL 和 PC-FCL 患者间的 5 年总生存率相似（97%对 96%），但是 PC-DLBCL（腿型）与其他 2 种 CBCL 型相比，5 年总生存率较低（73%；P<0.0001）[6]。在 PC-MZL 和 PC-FCL 患者中，单一病灶患者的无病生存期（DFS）和 OS 率均显著优于区域病变或播散性病变患者（5 年 DFS 为 62%对 44%；5 年 OS 为 97%对 85%），但是在 PC-DLBCL（腿型）的患者中，单一病灶和区域/播散性皮肤受累无显著差异（单一病灶对区域病变/播散性病变：5 年 DFS 率为 55%对 44%；5 年 OS 率为 79%对 67%）[6]。

### 诊断

需要对病变进行足够活检，并且应该由擅长原发 CBCL 诊断的病理医师读片。相对于刮取活检来说，切除、切取或穿刺活检是 CBCL 患者的首选活检方式，因其主要表现为真皮浸润且往往较深，刮取活检不能很好取样，甚至会漏检。需要评估 B 细胞和 T 胞标记物的充分免疫组化（IHC）检测来确诊 CBCL 的确切亚型。IHC 检测应包括以下标记物：CD20、CD79a、CD3、CD5、CD10、BCL2、BCL6、κ / λ 和 IRF4/MUM1。PC-FCL 患者始终为 BCL6 阳性，而 CD10 和 BCL2 仅在滤泡生长模式的少数病例中表达。PC-MZL 患者的 BCL6 和 CD10 始终为阴性，但是 BCL2 常为阳性[7]。在某些情况下，更多的 IHC 检测可能在进一步确定淋巴瘤亚型中有用。这可能包括对更多的标记物进行检测，如 Ki-67、 CD43、CD21 和 CD23、使用石蜡切片抗体谱检测细胞周期蛋白 D1、以及 IgM 和 IgD 表达检测。

尽管 PC-MZL 诊断对于病理医师来说通常是简单而可重复的，但是区分 PC-FCL 和 PC-DLBCL（腿型）比较困难。困难部分来自于细胞大小（即大对小），不像在结节性 B 细胞淋巴瘤一样是确定的特征。大多数 PC-FCL 患者的病变为生发中心表型，而大多数 PC-DLBCL（腿型）为活化 B 细胞表型[8]。在结内 DLBCL 患者中，生发中心表型的预后比活化 B 细胞表型好。PC-FCL 和 PC-DLBCL 均为 CD20 和 BCL6 阳性。PC-FCL 患者的 BCL2 通常为阴性，但 BCL2 在 PC-DLBCL（腿型）中高表达。此外，PC-FCL 通常为 MUM/IRF4 阴性，而 PC-DLBCL（腿型）通常为 IRF4/MUM1 阳性，并且显

Discussion Updates in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

示 FOXP1 的高表达[9]。IRF4/MUM1 和 FOXP1 在 PC-FCL 和 PC-DLBCL 的鉴别诊断中可以作为额外的诊断标记物。此外，表面 IgM 和 IgD 表达的评估可能也有助于区分 PC-DLBCL（腿型）与 PC-FCL[10]。

t(14;18)易位仅在极少数 CBCL 患者中发生。因此，如果在 CBCL 患者中检测到 t(14;18)易位，则提示存在全身性疾病[11]。在某些情况下，分子遗传学分析检测 TCR 基因重排和 IgH 基因重排，以及细胞遗传学或 FISH 检测 t(14;18)易位可能有助于诊断。如果可提供足够的活检材料，流式细胞术分析有助于确定 B 细胞克隆分型。使用细胞周期蛋白 D1 可能有助于区分 PC-MZL（CD5 和细胞周期蛋白 D1 阴性）和套细胞淋巴瘤（CD5 和细胞周期蛋白 D1 阳性）。套细胞淋巴瘤不是原发性皮肤淋巴瘤，如果在皮肤中发现，则需要仔细搜索皮肤以外病变。

## 检查

初步检查旨在评估皮肤疾病程度，并且寻找皮肤以外病变。没有皮肤以外病变是原发 CBCL 诊断定义的一部分。检查应当包括完整的体检、全面的皮肤检查和胸部、腹部和盆腔 CT 扫描。PET-CT 在寻找隐匿性全身性病变时可能有较高的灵敏度，但这未经证实，而且假阳性率较高，可能会造成混淆。PC-DLBCL（腿型）患者的骨髓活检是基本检查，骨髓活检对 PC-FCL 和 PC-MZL 的作用尚不清楚。Senff 等人评估了 275 例与边缘区淋巴瘤（MZL；n=82）或滤泡中心淋巴瘤（FCL；n=193）一致的组织学特征首发表现于皮肤的患者[12]。FCL 组中约 11%的患者出现骨髓受累，与之相比，MZL 组患者为 2%。有皮肤病灶并且骨髓活检阳性的 FCL 患者预后较 PC-FCL 患者显著要差；5 年 PFS 率和 OS 率分别为 44%和 84%。[12]

国际皮肤淋巴瘤协会（ISCL）和 EORTC 专责小组建议中度至侵袭性行为的皮肤淋巴瘤需要骨髓活检，惰性行为的皮肤淋巴瘤在出现其他分期评估（如影像学证据或单克隆或多克隆免疫球蛋白水平升高等血清学线索）提示有任何皮肤以外病变的证据时也应该进行骨髓活检[13]。《指南》建议对 PC-FCL 患者考虑骨髓活检。骨髓活检是 PC-MZL 患者的可选检查。如果 CBC 显示淋巴细胞增多，流式细胞术检测外周血对某些病例来说会有帮助。

## 治疗

原发性 CBCL 与对应的结内型的临床过程和预后不同。CBCL 的治疗方案取决于其组织学类型和疾病分期。最常用的治疗包括切除、放疗（RT）、利妥昔单抗或全身性化疗[2,14]。

在意大利研究组的一项涉及 467 位 PCBCL 患者的大型皮肤淋巴瘤回顾性分析中，接受一线治疗（52.5%使用放疗，总剂量为 35-45 Gy；25%使用化疗，主要为 CHOP；23%进行手术）的 PC-FCL 和 PC-MZL 患者的完全缓解率（CR）、5 年和 10 年 OS 率分别为 92%至 95%、96%至 97%、89%至 90.5%[6]。复发率为 44%至 46.5%，6%至 11%患者观察到皮肤以外扩散。复发率并没有因初始治疗的不同而有所差异。PC-DLBCL（腿型）的患者中，CR 率及 5 年和 10 年 OS 率分别为 82%、73%和 47%。PC-DLBCL（腿型）的复发率也较高（55%），且皮肤以外扩散的发生率较高（17%）。在 PC-DLBCL 患者中，无论是经放疗的单一病变或局部病变患者，还是经化疗的播散性皮肤受累的患者，复发率都很高[6]。

对于大多数惰性 CBCL 患者，放疗作为初始局部治疗或皮肤复发的治疗都非常有效[15-17]。对于组织学为惰性的患者，放疗和切除比化疗的缓解率高（分别为 96%、97%和 76-86%），但一般只用于更局限性病变者，因此无法进行直接比较[6]。大多数区域或播散性病变无论经何种初始治疗，均会复发。但是，复发通常局限于皮肤，在这种情况下，生存率看来不受影响[6]。

一项对 34 位经放疗的 CBCL 患者的回顾研究发现，PC-FCL 和 PC-MZL 患者的 5 年无复发生存（RFS）率在 62-73%之间，但是 PC-DLBCL（腿型）患

Discussion Update in Progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

者仅为 33%[17]。PC-FCL 和 PC-MZL 的 5 年 OS 率为 100%，但 PC-DLBCL（腿型）为 67%。Senff 等人评估了 153 位 CBCL 患者（25 例 PC-MZL；101 例 PC-FCL 和 27 例 PC-DLBCL）的结局，这些患者的初始治疗为以治愈为目的的放疗 [16]。所有患者中，45%的患者为单个病灶，局限性或播散性病变患者分别为 43%和 12%。153 位患者中有 151 位患者达到完全缓解（99%）。PC-MZL、PC-FCL、PCLBCL（腿型）的复发率分别为 60%、29%和 64%，而 5 年疾病特异性生存率分别是 95%、97%和 59%。PC-FCL 发生在腿上的患者的复发率较高（63%），5 年疾病特异性生存率（44%）较低，与之相比的是 PC-FCL 发生在其他部位的患者分别为 25%和 99%[16]。

因此对于组织学为惰性的患者，局部治疗是合适的。而 PC-DLBCL（腿型）患者的临床过程更为不利，一般都采取较为积极的治疗方式，经常与其他适合全身性 DLBCL 的治疗方式联合应用。

## NCCN 建议

由于缺乏随机临床试验的数据，《NCCN 指南》中包括的治疗建议均来自对 NCCN 成员机构对 CBCL 患者的诊治实践，其基于回顾性分析和小型患者队列研究的有限数据。

### *PC-FCL 和 PC-MZL*

*初始治疗*

《NCCN 指南》推荐对孤立病灶或区域病灶（T1-2）的患者进行局部放疗或切除作为初始治疗方案。在某些情况下，患者可考虑选择局部用药的初始治疗（使用类固醇、咪喹莫特、或氮芥或蓓萨罗丁凝胶）或局部注射类固醇 [2,18-23]。对于不适合局部治疗的某些患者（如病变在有脱发顾虑的头皮处），可实施观察。

如果患者表现为广泛皮肤病变（T3），有多种治疗方案可供选择。苯丁酸氮芥治疗已被证实对多灶性皮肤病变 PC-MZL 患者有效 [24]。在表现为 PC-FCL 的患者中，多药联合化疗或放疗对于多灶性皮肤病变效果等同 [18,25,26]。对于局部治疗无效的多病灶惰性 CBCL 患者，利妥昔单抗作为一线治疗方案有效 [27-31]。在 16 位 PCBCL 患者中，14 位患者（87.5%）达到完全缓解；完全缓解的患者中 35%在 6 至 37 个月间复发 [31]。在另一项对患有惰性 CBCL 的 15 位患者的回顾性分析中，总体缓解率（ORR）为 87%（CR 占 60%）；PC-FCL 患者的 ORR 为 100%，PC-MZL 患者的 ORR 为 60%。中位随访 36 个月时，中位持续缓解时间为 24 个月 [30]。多个病例报告显示局部使用皮质类固醇、咪喹莫特、氮芥或蓓萨罗丁凝胶有效 [18-22]。病灶内注射皮质类固醇也已被用于治疗 PC-FCL 或 PC-MZL，虽然数据有限 [2,23]。

对于广泛病变的患者，《NCCN 指南》中的治疗方案包括观察、利妥昔单抗、局部治疗、局部放疗、病灶内皮质类固醇注射或全身性治疗（苯丁酸氮芥或环磷酰胺、长春新碱、强的松[CVP]）± 利妥昔单抗。若患者病变极度广泛或为症状性，推荐使用其他用于滤泡性淋巴瘤的化疗方案。若患者表现为皮肤以外病变，需要根据《NCCN 指南》中滤泡性淋巴瘤章节予以治疗。

*复发或难治性疾病的治疗方案*

尽管大多数患者初始治疗有效，但复发确实经常发生。区域或局限性复发的患者应当接受附加治疗（切除、病灶内皮质类固醇注射、局部放疗或局部使用皮质类固醇、咪喹莫特、氮芥或蓓萨罗丁凝胶），广泛病变复发局限于皮肤的患者也应当接受附加治疗，治疗选择见介绍的针对广泛病变的推荐。

附加治疗后部分缓解或持续疾病进展的患者，在启动针对难治性患者的治疗之前，应当使用初始治疗方案中列出的其他方案改善缓解。皮肤以

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

外复发或皮肤复发且任何初始治疗方案均无效的患者应该按照《NCCN 指南》中滤泡性淋巴瘤章节进行治疗。

***PC-DLBCL（腿型）***

*初始治疗*

PC-DLBCL（腿型）相对于其他类型的 CBCL 预后较差，特别是腿部有多个肿瘤的患者。单纯放疗对 PC-DLBCL 患者的疗效不好。虽然放疗对这些病变有效，但缓解通常是短暂的，并且向皮肤以外部位播散的发生率很高。在法国研究组针对 60 名 PC-DLBCL（腿型）患者进行的回顾多中心研究中，使用含蒽环类药物的化疗和利妥昔单抗取得了很好的短期结局，尽管没有特定治疗（放疗或多药联合化疗 ± 利妥昔单抗）与改善的生存结局显著相关[4]。在 12 名以蒽环类药物为基础的化疗联合利妥昔单抗治疗的患者中，CR 率为 92%，而其他方案治疗的患者的 CR 率为 62%。两组的 2 年 OS 率分别为 81%和 59%[4]。最新案例报告也指出化疗联合利妥昔单抗在治疗 PC-DLBCL（腿型）患者中具有潜在效用[32,33]。

《NCCN 指南》专家组建议对局限性病变的患者施行局部单独放疗或联合 R-CHOP。单独放疗可用于老年患者或无法耐受全身性治疗的患者。广泛病变的患者推荐使用 R-CHOP ± 放疗。皮肤以外病变应当根据《NCCN 指南》DLBCL 章节予以治疗。鉴于该病具有潜在侵袭性，《指南》建议将所有 PC-DLBCL（腿型）患者纳入临床试验。

*复发或难治性疾病的治疗方案*

对于区域复发的患者，若之前未接受过化疗则推荐使用 R-CHOP 方案。对于之前接受过化疗的复发或难治性 DLBCL 患者建议局部放疗或使用二线化疗方案。对复发或难治性 DLBCL 患者局部使用放疗或二线化疗方案的建议可用于所有广泛复发患者。在对 10 位复发 CBCL 患者进行的一项先导性研究中，放射免疫治疗（RIT）联合钇-90 替伊莫单抗显示有效，CR 率为 100%，中位至复发时间为 12 个月[34]。《NCCN 指南》中将 RIT 作为复发 PC-DLBCL 患者的治疗选择之一。

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

## 参考文献

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005;105:3768-3785. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15692063.

2. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma Consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. Blood 2008;112:1600-1609. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18567836.

3. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. Blood 2009;113:5064-5073. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19279331.

4. Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. Arch Dermatol 2007;143:1144-1150. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17875875.

5. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM, et al. Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. J Clin Oncol 2007;25:1581-1587. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17353548.

6. Zinzani PL, Quaglino P, Pimpinelli N, et al. Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: the Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. J Clin Oncol 2006;24:1376-1382. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16492713.

7. Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM, et al. Bcl-2, Bcl-6 and CD10 expression in cutaneous B-cell lymphoma: further support for a follicle centre cell origin and differential diagnostic significance. Br J Dermatol 2003;149:1183-1191. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14674895.

8. Hoefnagel JJ, Dijkman R, Basso K, et al. Distinct types of primary cutaneous large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Blood 2005;105:3671-3678. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15308563.

9. Hoefnagel JJ, Mulder MMS, Dreef E, et al. Expression of B-cell transcription factors in primary cutaneous B-cell lymphoma. Mod Pathol 2006;19:1270-1276. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16778825.

10. Koens L, Vermeer MH, Willemze R, Jansen PM. IgM expression on paraffin sections distinguishes primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type from primary cutaneous follicle center lymphoma. Am J Surg Pathol 2010;34:1043-1048. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20551823.

11. Child F, Russell-Jones R, Woolford A, et al. Absence of the t(14;18) chromosomal translocation in primary cutaneous B-cell lymphoma. British Journal of Dermatology 2001;144:735-744. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11298531.

12. Senff N, Kluin-Nelemans H, Willemze R. Results of bone marrow examination in 275 patients with histological features that suggest an indolent type of cutaneous B-cell lymphoma. Br J Haematol 2008;142:52-56. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18422781.

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). Blood 2007;110:479-484. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17339420.

14. Willemze R. Primary cutaneous B-cell lymphoma: classification and treatment. Curr Opin Oncol 2006;18:425-431. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16894288.

15. Eich HT, Eich D, Micke O, et al. Long-term efficacy, curative potential, and prognostic factors of radiotherapy in primary cutaneous B-cell lymphoma. Int J

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:899-906. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12605967.

16. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Neelis KJ, et al. Results of radiotherapy in 153 primary cutaneous B-Cell lymphomas classified according to the WHO-EORTC classification. Arch Dermatol 2007;143:1520-1526. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18087001.

17. Smith BD, Glusac EJ, McNiff JM, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma treated with radiotherapy: a comparison of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the WHO classification systems. J Clin Oncol 2004;22:634-639. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14966086.

18. Bekkenk MW, Vermeer MH, Geerts ML, et al. Treatment of multifocal primary cutaneous B-cell lymphoma: a clinical follow-up study of 29 patients. J Clin Oncol 1999;17:2471-2478. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561311.

19. Coors EA, Schuler G, Von Den Driesch P. Topical imiquimod as treatment for different kinds of cutaneous lymphoma. Eur J Dermatol 2006;16:391-393. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16935796.

20. Stavrakoglou A, Brown VL, Coutts I. Successful treatment of primary cutaneous follicle centre lymphoma with topical 5% imiquimod. Br J Dermatol 2007;157:620-622. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17553050.

21. Bachmeyer C, Orlandini V, Aractingi S. Topical mechlorethamine and clobetasol in multifocal primary cutaneous marginal zone-B cell lymphoma. British Journal of Dermatology 2006;154:1207-1209. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16704661.

22. Trent JT, Romanelli P, Kerdel FA. Topical targretin and intralesional interferon alfa for cutaneous lymphoma of the scalp. Arch Dermatol 2002;138:1421-1423. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12437444.

23. Perry A, Vincent BJ, Parker SR. Intralesional corticosteroid therapy for primary cutaneous B-cell lymphoma. Br J Dermatol 2010;163:223-225. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20394622.

24. Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: clinical and therapeutic features in 50 cases. Arch Dermatol 2005;141:1139-1145. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172311.

25. Rijlaarsdam JU, Toonstra J, Meijer OW, et al. Treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas of follicle center cell origin: a clinical follow-up study of 55 patients treated with radiotherapy or polychemotherapy. J Clin Oncol 1996;14:549-555. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8636770.

26. Brice P, Cazals D, Mounier N, et al. Primary cutaneous large-cell lymphoma: analysis of 49 patients included in the LNH87 prospective trial of polychemotherapy for high-grade lymphomas. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Leukemia 1998;12:213-219. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9519784

27. Gellrich S, Muche JM, Wilks A, et al. Systemic eight-cycle anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy in primary cutaneous B-cell lymphomas--an applicational observation. Br J Dermatol 2005;153:167-173. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16029344.

28. Heinzerling LM, Urbanek M, Funk JO, et al. Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma. Cancer 2000;89:1835-1844. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11042581.

29. Heinzerling L, Dummer R, Kempf W, et al. Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary cutaneous B-cell lymphoma. Arch Dermatol 2000;136:374-378. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10724200.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

30. Morales AV, Advani R, Horwitz SM, et al. Indolent primary cutaneous B-cell lymphoma: experience using systemic rituximab. J Am Acad Dermatol 2008;59:953-957. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18817999.

31. Valencak J, Weihsengruber F, Rappersberger K, et al. Rituximab monotherapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: response and follow-up in 16 patients. Ann Oncol 2009;20:326-330. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18836086.

32. Posada Garcia C, Florez A, Pardavila R, et al. Primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type, successfully treated with rituximab plus chemotherapy. Eur J Dermatol 2009;19:394-395. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19467966.

33. Grange F, Maubec E, Bagot M, et al. Treatment of cutaneous B-cell lymphoma, leg type, with age-adapted combinations of chemotherapies and rituximab. Arch Dermatol 2009;145:329-330. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289772.

34. Maza S, Gellrich S, Assaf C, et al. Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in primary cutaneous B-cell lymphomas: first results of a prospective, monocentre study. Leuk Lymphoma 2008;49:1702-1709. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18661405.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

## 毛细胞白血病

### 诊断

毛细胞白血病（HCL）是一种罕见的惰性 B 细胞白血病，约占淋巴细胞白血病的 2%。[1] 白血病细胞通常浸润骨髓和脾，也可以出现在肝脏和淋巴结中。临床上，HCL 的典型症状是疲劳和虚弱，多数患者出现脾肿大（有症状或无症状）和全血细胞减少[1,2]。此外，有些患者可能还出现肝肿大和/或淋巴结肿大，以及反复发作的机会性感染[1,2]。

诊断 HCL 的主要检测包括外周血涂片和骨髓活检的形态学检测，以及通过免疫组化（IHC）和/或流式细胞术进行足够免疫表型测定。HCL 中的白血病细胞是小细胞到中等大小细胞，显示为圆形、椭圆形或锯齿样核，有明确的核边界。HCL 的特点是胞质存在明显突起，犹如毛状[3,4]。骨髓活检显示毛细胞浸润及网状纤维增生，做骨穿时容易有“干抽”现象。在一些 HCL 患者中，骨髓可能出现过少的现象，应避免误将其诊断为再生障碍性贫血[3,4]。如上文所述，确诊必须依赖于免疫分型。免疫分型对于区分经典 HCL 与 HCL 的各种变异型方面同样必要，因为 HCL 的变异型倾向于更具侵袭性的发病过程，并且标准 HCL 方案通常对其无效[4,5]。2008 年 WHO 分类中，HCL 变异型被认为是在生理学上不同于经典 HCL 的单独类型。[4] 免疫分型的 IHC 抗原谱应包括以下标记物：CD20、CD25、CD123 和细胞周期蛋白 D1。膜联蛋白 A1 可能在某些情况下有用。此外，流式细胞术分析还应包括以下标记物：CD3、CD5、CD10、CD11c、CD19、CD20、CD22、CD25 和 CD103。经典 HCL 的典型免疫表型是：CD5-、CD10-、CD11c+（强阳性）、CD20+（强阳性）、CD22+（强阳性）、CD25+（强阳性）、CD103+、CD123+（强阳性）、细胞周期蛋白 D1+和膜联蛋白 A1+[1,2,6,7]。相反的，HCL 变异型均为 CD25-及膜联蛋白 A1-[1,2,6]。

与 HCL 起源于后生发中心 B 细胞的公设一致，大部分 HCL 病例（80-90%）显示出细胞体超突变的免疫球蛋白重链可变区（*IGHV*）[1,8,9]。HCL 中的非突变 IGHV 状态与嘌呤核苷类似物单药后的原发难治性以及较快速的疾病进展相关。[9] 因此，非突变 *IGHV* 可以作为常规治疗预后不佳的预后因素。最近在 HCL 患者中发现 BRAF 基因的 V600E 突变。[10] 在过去一年，数个公开发表的报告一再证明在所有受检 HCL 病例中存在 BRAF V600E 突变，而在其他 B 细胞白血病或淋巴瘤没有发现这种突变。[10-13] 令人感兴趣地是，最近多项研究报告在 HCL 变异型病例[6,14]以及一小组经典 HCL 病例中没有发现 BRAF V600E 突变，而且在后者中，约一半 BRAF 野生型病例也显示存在 IGHV 基因的 VH4-34 重排。[14] 尽管需要进一步研究证实，BRAF V600E 突变有可能会成为区分 HCL 和其他 B 细胞淋巴增殖性疾病的可靠分子标记物。此外，该突变的存在可能意味着能够对 HCL 使用新的靶向治疗。特定情况下，确定 *IGHV* 基因突变状态和检测 *BRAF* V600E 突变的分子生物学分析有助于疾病的诊治。

### 检查

对于新诊断的 HCL，初步检查应包括全面的身体检查，重点触诊是否存在脾、肝和/或淋巴结肿大（尽管外周淋巴结肿大不常见），以及评估体能状态。实验室检侧应包括 CBC 伴分类、全面代谢指标等标准血液检验。尤其是在 HCL 治疗期间，考虑到治疗药物（例如喷司他丁）主要通过肾脏进行排泄，建议对患者的肾功进行密切监测。此外，应检测患者的血清乳酸脱氢酶（LDH）水平。应进行伴或不伴骨髓穿刺的骨髓活检。考虑使用含利妥昔单抗的免疫治疗方案时，因病毒再激活的风险增加，建议进行乙肝病毒（HBV）检测。特定情况下，胸部、腹部和/或盆腔 CT 扫描（诊断质量增强）有助于疾病的诊疗。

Discussion Update in Progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

## 治疗选择

在过去的几十年间，HCL 患者的治疗策略已从干扰素治疗，发展到嘌呤类似物单药治疗，再发展到含利妥昔单抗的靶向免疫治疗。α 干扰素是首个治疗 HCL（诱导和维持治疗中）有效的药物，远期效果显示该药物治疗后患者能够获得长期疾病控制。[15-17] 出现嘌呤类似物如喷司他丁和克拉曲滨后，大部分 HCL 的初始治疗转为使用这类药物。喷司他丁单药治疗几乎在所有 HCL 患者中均有效，完全缓解率（CR）高达 75-90%。[18-24] 这与使用 α 干扰素所报告的较低 CR 率（15%）形成了对比 [16,17,21]。一项对比评估初治 HCL 患者（N=313 可评估）喷司他丁和 α 干扰素疗效的随机 III 期组间研究中，喷司他丁与 α 干扰素相比得到更高的 CR 率（76%对 11%；P<0.0001）和更长的中位无复发生存期（中位随访时间为 57 个月时，没有达到对 20 个月；P<0.0001；）。[21] 尽管该研究中的交叉设计使得分析复杂化，但两组间的生存结局无显著差异。喷司他丁研究的长期随访结果显示 10 年无病生存（DFS）率约为 65%至 70%，10 年总生存（OS）率为 80%至 90%；中位 DFS 约为 16 年 [18,20,23]。这些有利结果甚至在多数患者有既往治疗 [23]、以及患者初始干扰素治疗失败后被允许交叉到喷司他丁组的研究中也能观察到。[20,21] 在喷司他丁的一项随机三期研究中，最常见的毒性是 3-4 级中性粒细胞减少（20%）和感染（任何级别；53%），包括需要静脉输注抗生素的严重感染（27%）。[21] 一项回顾性研究显示，在大量接受喷司他丁治疗的患者（N=238）中，最常见的毒性是 3-4 级血小板减少症（15%）、3-4 级中性粒细胞减少症（8%）、发热性中性粒细胞减少症（17%）和明确感染（6%）。应注意的是，在该分析中，对于预先存在血细胞减少的患者，开始治疗后前 2 个月的数据不包括在内。[23]

克拉曲滨是另一种对 HCL 有显著疗效的嘌呤类似物。研究报告克拉曲滨作为单药治疗时的 CR 率高达 80%至 98%[18,19,25-31]。长期随访数据显示中位 DFS 或缓解持续时间超过 8 年，12 年 OS 率约为 80%至 90%[25-27,31]。对克拉曲滨不同给药途径（皮下注射 对 静脉持续输注）和给药时间（例如每日给药对每周给药）进行了评估，结果显示具有相似的疗效和毒性反应。[32-35] 克拉曲滨最常见的毒性是 3-4 级中性粒细胞减少（大部分患者出现，约占患者总量的 65-85%）、发热性中性粒细胞减少症（约 40%）、3-4 级血小板减少症（约 20%）以及感染（约 10%）。[29-31]

总体而言，喷司他丁和克拉曲滨在单药治疗上具有相似疗效，在 HCL 患者中均取得持久缓解 [18,36]。此外，在大比例初始治疗复发后接受相同药物进行再治疗的患者中，这两种药物也显示第二次或后续 CR；这些后续缓解通常持久，而其他连续治疗的缓解期相对较短 [18,26,29]。嘌呤类似物的长期随访结果显示，经一线治疗后，约 35%至 40%的患者最终出现复发 [18,25,26,36]。Scripps 研究所的长期随访数据显示，在接受克拉曲滨治疗的患者（N=207 可评估具有长期数据）中，初始治疗的 CR 率为 95%；所有缓解患者的中位缓解持续时间为 98 个月（范围 8-172 个月）。[26] 37%的初治缓解患者出现复发，其中位至复发时间为 42 个月（范围 8-118 个月）。在接受克拉曲滨再治疗的复发患者（n=59）中，CR 率为 75%；中位第二次缓解持续时间为 35 个月。[26] 后续研究中，缓解患者中有 20 名（33%）第二次出现复发，其中 10 名再次接受克拉曲滨治疗。这些病人的 CR 率为 60%，中位缓解持续时间为 20 个月。[26] 因此，对于经过嘌呤类似物治疗，第一次持续缓解后复发的患者，使用相同药物进行再治疗，可能会获得疾病控制的合理持续时间。复发患者更换嘌呤类似物进行治疗，获得相似的第二次缓解率 [23,36]。

鉴于嘌呤类似物再治疗时获得的缓解持续时间越来越短，因此对于嘌呤类似物治疗后出现复发的 HCL 患者，也研究了使用其他药物进行治疗。其中一种就是利妥昔单抗，这是一种嵌合型抗 CD20 单克隆抗体，其对 B 细胞淋巴瘤和白血病有显著疗效。CD20 通常在 HCL 病例中具有高表达，因此代表一个潜在的治疗靶点。多个研究评估了利妥昔单抗对嘌呤类似

Discussion Update in Progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

物治疗后出现复发的 HCL 患者的治疗作用。[37-40] 早期一项对少数患者（N=10）的研究中，利妥昔单抗根据标准剂量（每周 375mg/m2，连用 4 周）进行给药，得到 50%的 ORR 率，仅 10%的患者达到 CR。[37] 在进行利妥昔单抗治疗前，者已接受治疗次数的中位数为 2 次（范围 2-3 次）。在一项针对克拉曲滨治疗后出现复发的 HCL 患者（N=24）的 II 研究中，利妥昔单抗治疗仅得到 25%的 ORR 率，CR 占 13%。[38] 治疗前，这些患者已接受治疗种类的中位数也为 2 次（范围 1-4 次），尽管在既往治疗方案中均不是难治性患者。另一项针对较低剂量前期克拉曲滨治疗后出现复发的 HCL 患者（N=25；中位既往治疗次数为 1 次）的 II 期研究中，经利妥昔单抗治疗后的 ORR 和 CR 率分别为 80%和 32%。[40] 在一项更小规模的研究中，对 HCL 复发患者（N=15；53%的既往治疗超过 1 次）进行利妥昔单抗 8 周剂量治疗（而不是标准 4 周剂量），得到的 ORR 和 CR 率分别是 80%和 53%。[39] 治疗缓解患者中，有 5 名（42%）出现疾病复发，中位时间是在开始治疗后 18 个月。

正如以上研究所述，利妥昔单抗单药治疗 HCL 复发患者时顶多显示为中等疗效。最新研究评估了利妥昔单抗联合（同步或序贯）嘌呤类似物治疗复发/难治性和初治 HCL 患者的疗效。[41-44] 在一项回顾性研究中，嘌呤类似物单药治疗后出现复发的 HCL 患者（N=18；中位既往治疗次数为 2 次[范围 1-6 次]），接受利妥昔单抗联合喷司他丁或克拉曲滨治疗，结果显示 CR 率为 89%。[41] 在中位随访时间为 36 个月时，所有患者中的 CR 保持不变。该联合方案的预期 3 年复发率为 7%。[41] 近期的一项二期研究在初治 HCL 患者（N=36；包括 HCL 变异型，n=5）中，评估了克拉曲滨治疗后（序贯）进行利妥昔单抗治疗（8 周剂量）的疗效。[44] 使用该方案，所有患者均取得了 CR。在中位随访 25 个月后，CR 的持续时间尚未达到。有 1 位 HCL 变异型患者出现疾病复发。[44] 在所有治疗末期进行微小残留病变（MRD）检测的经典 HCL 患者中，多参数流式细胞术显示 79%的患者为 MRD 阴性，而共有引物 PCR 法显示为 70%。[44] 33%的患者出现 3-4 级感染。（均已恢复）。除此之外，该方案的耐受性良好，没有出现过 3-4 级非血液学毒性。[44] 在一项小型回顾性数据分析中，复发/难治性 HCL 患者进行不同嘌呤类似物（氟达拉滨）联合利妥昔单抗（N=15）的治疗，结果显示所有患者均取得了缓解（尽管没有给出 CR 对 PR 的分类）。[45] 在中位随访时间为 35 个月时，14 名患者（93%）保持无疾病进展；1 名患者死于性疾病进展。5 年无进展生存率和 OS 率分别为 89%和 83%。[45] 但是氟达拉滨联合利妥昔单抗取得的这些可喜结果仍需进一步的前瞻性研究证实。

HCL 治疗的试验药物包括重组免疫毒素（如 BL22 和 HA22，这是一种含有能够融合细菌外毒素抗 CD22 抗体片段的蛋白质），该药物在 I/II 期研究显示出可喜的缓解率（ORR 约为 70-85%；CR 占 45%）[46,47]。正如上文简单提到的那样，对于 HCL 的治疗，靶向作用于 *BRAF* 突变的药物在未来研究中也有广阔的前景。威罗菲尼是一种口服的可阻止基因突变的 BRAF 激酶抑制剂，包括 V600E 突变 BRAF 激酶，目前已获批准用于治疗带有 *BRAF* V600E 突变的转移性或无法切除的黑色素瘤。[48] 在 2 项近期的病例报告中，对传统治疗（包括嘌呤类似物）无效或使用后复发的 HCL 患者采用威罗菲尼后获得完全缓解[49,50]。虽然结果令人鼓舞，但该药在 HCL 患者中的应用尚处于科研阶段，需要大型临床试验数据以评估 BRAF 抑制剂在 HCL 治疗中的作用。一项正在进行中的 II 期研究正评估威罗菲尼对复发和/或难治性 HCL 患者的有效性和安全性（NCT01711632，注册于 clinicaltrials.gov）。

## NCCN 建议

由于并不是所有新诊断的 HCL 患者均需立即进行治疗，医生们需要根据自己的经验进行临床判断，以决定是否开始治疗。开始治疗的疾病指征包括渐进疲劳、脾肿大引起身体不适、和/或血细胞减少。没有症状的患

Revision in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

者在治疗指征出现前，最佳的选择是进行密切观察（“观察和等待”措施）。

当前的《NCCN 指南》仅适用于经典 HCL 病例，不适用 HCL 变异型；现今尚没有充分数据能够确定 HCL 变异型患者的最佳治疗方案。

***初始治疗和随访***

对于具有治疗指征的患者，《NCCN 指南》专家组建议一线治疗使用嘌呤类似物克拉曲滨或喷司他丁。对于两种嘌呤类似物疗效间的差异，来自随机对照实验的数据尚不充分，但是两者均在 HCL 临床研究中均进行了广泛评估。一般情况下，威及生命的活动期感染或反复（慢性）感染患者应避免使用克拉曲滨。

初始嘌呤类似物治疗后取得 CR 的患者在出现额外治疗指征（疾病复发）前，需进行密切观察。CR 被定义为血细胞计数正常（例如：血红蛋白>12g/dL，中性粒细胞绝对计数>1,500/mcL，血小板>100,000/mcL）、骨髓活检或外周血标本的形态学检验未发现 HCL 细胞、体检查出的肿大器官恢复正常以及无疾病症状。[3] 当前，MRD 状态在缓解患者中所起的作用尚不明确。对于初始治疗未达到 CR 的患者，后续治疗方案与患者达到 CR 后 1 年内出现复发的治疗方案相似。（详见下文中的“二线治疗”）。

***二线治疗方案***

对于复发/难治性 HCL，治疗方案的选择取决于初始治疗后缓解的质量和持续时间。[3] 正如上文讨论部分所述，初始治疗后取得持久 CR 的患者，再治时使用相同药物可能受益。对于具有持久 CR 的患者（即初始治疗 1 年以上才复发的患者），选择的二线治疗方案应包括相同嘌呤类似物 ± 利妥昔单抗，或另外一种嘌呤类似物 ± 利妥昔单抗。对于初始治疗取得 CR 但在 1 年内复发的患者，或初始治疗后未达到 CR 的患者，二线治疗选择包括参加临床试验（如果存在）、另外一种嘌呤类似物 ± 利妥昔单抗、利妥昔单抗单药治疗或 α 干扰素。

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

## 参考文献

1. Foucar K, Falini B, Catovsky D, Stein H. Hairy cell leukaemia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours or Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008.

2. Grever MR, Lozanski G. Modern strategies for hairy cell leukemia. J Clin Oncol 2011;29:583-590. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220590.

3. Grever MR. How I treat hairy cell leukemia. Blood 2010;115:21-28. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19843881.

4. Piris M, Foucar K, Mollejo M, et al. Splenic B-cell lymphoma/leukaemia, unclassifiable. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours or Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008.

5. Robak T. Hairy-cell leukemia variant: recent view on diagnosis, biology and treatment. Cancer Treat Rev 2011;37:3-10. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20558005.

6. Shao H, Calvo KR, Gronborg M, et al. Distinguishing hairy cell leukemia variant from hairy cell leukemia: development and validation of diagnostic criteria. Leuk Res 2013;37:401-409. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23347903.

7. Stetler-Stevenson M, Tembhare PR. Diagnosis of hairy cell leukemia by flow cytometry. Leuk Lymphoma 2011;52 Suppl 2:11-13. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21504292.

8. Arons E, Sunshine J, Suntum T, Kreitman RJ. Somatic hypermutation and VH gene usage in hairy cell leukaemia. Br J Haematol 2006;133:504-512. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681637.

9. Forconi F, Sozzi E, Cencini E, et al. Hairy cell leukemias with unmutated IGHV genes define the minor subset refractory to single-agent cladribine and with more aggressive behavior. Blood 2009;114:4696-4702. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19667403.

10. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. N Engl J Med 2011;364:2305-2315. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21663470.

11. Andrulis M, Penzel R, Weichert W, et al. Application of a BRAF V600E mutation-specific antibody for the diagnosis of hairy cell leukemia. Am J Surg Pathol 2012;36:1796-1800. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22531170.

12. Arcaini L, Zibellini S, Boveri E, et al. The BRAF V600E mutation in hairy cell leukemia and other mature B-cell neoplasms. Blood 2012;119:188-191. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22072557.

13. Boyd EM, Bench AJ, van 't Veer MB, et al. High resolution melting analysis for detection of BRAF exon 15 mutations in hairy cell leukaemia and other lymphoid malignancies. Br J Haematol 2011;155:609-612. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21910720.

14. Xi L, Arons E, Navarro W, et al. Both variant and IGHV4-34-expressing hairy cell leukemia lack the BRAF V600E mutation. Blood 2011. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22210875.

15. Benz R, Siciliano RD, Stussi G, Fehr J. Long-term follow-up of interferon-alpha induction and low-dose maintenance therapy in hairy cell leukemia. Eur J Haematol 2009;82:194-200. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19077050.

16. Damasio EE, Clavio M, Masoudi B, et al. Alpha-interferon as induction and maintenance therapy in hairy cell leukemia: a long-term follow-up analysis. Eur J Haematol 2000;64:47-52. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10680705.

17. Federico M, Frassoldati A, Lamparelli T, et al. Long-term results of alpha interferon as initial therapy and splenectomy as consolidation therapy in patients with hairy cell leukemia. Final report from the Italian Cooperative Group for HCL. Ann Oncol 1994;5:725-731. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7826905.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

18. Dearden CE, Else M, Catovsky D. Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia. Leuk Lymphoma 2011;52 Suppl 2:21-24. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21599603.

19. Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. Br J Haematol 2009;145:733-740. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19344416.

20. Flinn IW, Kopecky KJ, Foucar MK, et al. Long-term follow-up of remission duration, mortality, and second malignancies in hairy cell leukemia patients treated with pentostatin. Blood 2000;96:2981-2986. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11049974.

21. Grever M, Kopecky K, Foucar MK, et al. Randomized comparison of pentostatin versus interferon alfa-2a in previously untreated patients with hairy cell leukemia: an intergroup study. J Clin Oncol 1995;13:974-982. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7707126.

22. Kraut EH, Bouroncle BA, Grever MR. Low-dose deoxycoformycin in the treatment of hairy cell leukemia. Blood 1986;68:1119-1122. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3490287.

23. Maloisel F, Benboubker L, Gardembas M, et al. Long-term outcome with pentostatin treatment in hairy cell leukemia patients. A French retrospective study of 238 patients. Leukemia 2003;17:45-51. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12529659.

24. Spiers AS, Parekh SJ, Bishop MB. Hairy-cell leukemia: induction of complete remission with pentostatin (2'-deoxycoformycin). J Clin Oncol 1984;2:1336-1342. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6334721.

25. Chadha P, Rademaker AW, Mendiratta P, et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience. Blood 2005;106:241-246. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15761021.

26. Goodman GR, Burian C, Koziol JA, Saven A. Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine. J Clin Oncol 2003;21:891-896. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610190.

27. Jehn U, Bartl R, Dietzfelbinger H, et al. An update: 12-year follow-up of patients with hairy cell leukemia following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. Leukemia 2004;18:1476-1481. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15229616.

28. Piro LD, Carrera CJ, Carson DA, Beutler E. Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. N Engl J Med 1990;322:1117-1121. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1969613.

29. Saven A, Burian C, Koziol JA, Piro LD. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. Blood 1998;92:1918-1926. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9731048.

30. Tallman MS, Hakimian D, Variakojis D, et al. A single cycle of 2-chlorodeoxyadenosine results in complete remission in the majority of patients with hairy cell leukemia. Blood 1992;80:2203-2209. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1358262.

31. Zinzani PL, Tani M, Marchi E, et al. Long-term follow-up of front-line treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. Haematologica 2004;89:309-313. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020269.

32. Lauria F, Bocchia M, Marotta G, et al. Weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy-cell leukemia is effective and reduces infectious complications. Haematologica 1999;84:22-25. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10091389.

33. Robak T, Jamroziak K, Gora-Tybor J, et al. Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomized, multicenter trial. Blood 2007;109:3672-3675. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17209059.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

34. von Rohr A, Schmitz SF, Tichelli A, et al. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study. Ann Oncol 2002;13:1641-1649. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377655.

35. Zenhausern R, Schmitz SF, Solenthaler M, et al. Randomized trial of daily versus weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy cell leukemia: a multicenter phase III trial (SAKK 32/98). Leuk Lymphoma 2009;50:1501-1511. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19672771.

36. Else M, Ruchlemer R, Osuji N, et al. Long remissions in hairy cell leukemia with purine analogs: a report of 219 patients with a median follow-up of 12.5 years. Cancer 2005;104:2442-2448. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16245328.

37. Lauria F, Lenoci M, Annino L, et al. Efficacy of anti-CD20 monoclonal antibodies (Mabthera) in patients with progressed hairy cell leukemia. Haematologica 2001;86:1046-1050. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11602410.

38. Nieva J, Bethel K, Saven A. Phase 2 study of rituximab in the treatment of cladribine-failed patients with hairy cell leukemia. Blood 2003;102:810-813. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12663446.

39. Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C, et al. Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. Blood 2003;102:3906-3911. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12816862.

40. Zenhausern R, Simcock M, Gratwohl A, et al. Rituximab in patients with hairy cell leukemia relapsing after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine (SAKK 31/98). Haematologica 2008;93:1426-1428. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18603561.

41. Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. Rituximab with pentostatin or cladribine: an effective combination treatment for hairy cell leukemia after disease recurrence. Leuk Lymphoma 2011;52 Suppl 2:75-78. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21504288.

42. Else M, Osuji N, Forconi F, et al. The role of rituximab in combination with pentostatin or cladribine for the treatment of recurrent/refractory hairy cell leukemia. Cancer 2007;110:2240-2247. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17886250.

43. Ravandi F, Jorgensen JL, O'Brien SM, et al. Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukemia. Blood 2006;107:4658-4662. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16497968.

44. Ravandi F, O'Brien S, Jorgensen J, et al. Phase 2 study of cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukemia. Blood 2011;118:3818-3823. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21821712.

45. Gerrie AS, Zypchen LN, Connors JM. Fludarabine and rituximab for relapsed or refractory hairy cell leukemia. Blood 2012;119:1988-1991. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22223825.

46. Kreitman RJ, Stetler-Stevenson M, Margulies I, et al. Phase II trial of recombinant immunotoxin RFB4(dsFv)-PE38 (BL22) in patients with hairy cell leukemia. J Clin Oncol 2009;27:2983-2990. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414673.

47. Kreitman RJ, Tallman MS, Robak T, et al. Phase I Trial of Anti-CD22 Recombinant Immunotoxin Moxetumomab Pasudotox (CAT-8015 or HA22) in Patients With Hairy Cell Leukemia. J Clin Oncol 2012. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22355053.

48. Genentech, Inc. Prescribing Information: ZELBORAF® (vemurafenib) tablet, oral. 2012. Available at: http://www.gene.com/download/pdf/zelboraf_prescribing.pdf. Accessed May 2013.

49. Dietrich S, Glimm H, Andrulis M, et al. BRAF inhibition in refractory hairy-cell leukemia. N Engl J Med 2012;366:2038-2040. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22621641.

50. Peyrade F, Re D, Ginet C, et al. Low-dose vemurafenib induces complete remission in a case of hairy-cell leukemia with a V600E mutation.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

Haematologica 2013;98:e20-22. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23300174.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

## 外周 T 细胞淋巴瘤

外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）是一组多样化的源于胸腺的成熟 T 细胞引起的淋巴增殖性疾病。[1] PTCL 为非霍奇金淋巴瘤（NHL）中一组相对罕见的血液系统恶性肿瘤，约占 NHL 病例的 10%。[2] 与 B 细胞 NHL 相比，PTCL 的预后仍然较差。这一点主要由于标准联合化疗方案（如 CHOP）的缓解率较低，缓解持续时间较短。由于该类疾病的相对罕见和生物学上的异质性，进一步影响研究进展。在全球范围的 PTCL 病例中，最常见的亚型包括外周 T 细胞淋巴瘤-非特指型（PTCL-NOS；26%）、血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤（AITL；18.5%）、NK/T 细胞淋巴瘤（10%）、成人 T 细胞白血病/淋巴瘤（ATLL；10%）、ALK 阳性间变性大细胞淋巴瘤（ALCL；7%）和 ALK 阴性 ALCL（6%）；在美国，肠病相关 T 细胞淋巴瘤（EATL；<5%）和原发皮肤 ALCL（<2%）等亚型相对罕见，ALCL 比 NK/T 或 ATLL 更为普遍。[3]

PTCL-NOS 是最常见的 PTCL 亚型。最常发生于淋巴结，但许多患者表现为结外受累，包括肝脏、骨髓、胃肠道和皮肤。与 B 细胞淋巴瘤相比，PTCL-NOS 的总体生存率（OS）和无事件生存率（EFS）较差。[4-6]

AITL 常表现为广泛性淋巴结肿大，常伴有肝或脾肿大、高丙种球蛋白血症、嗜酸性粒细胞增多、皮疹和发热。主要发生于老年患者。预后与 PTCL-NOS 相似。在一项分析了 199 名 PTCL 患者数据的单机构研究中，AITL 患者亚组的 5 年 OS 率和 PFS 率分别为 36%和 13%。[6] 在最新一份包括目前最大数目 AITL 患者（n=157）的 GELA 研究报告中，5 年和 7 年 OS 率分别为 33%和 29%，约 6 年达到表观平台期。[7] 相应的 EFS 率分别为 29%和 23%。

ALCL 为表达 CD30 的 PTCL 亚型，占所有 NHL 病例的 5%以下。现在公认 ALCL 有三种不同亚型：ALK-1 阳性的全身型 ALCL、AKL-1 阴性的全身型 ALCL 和原发皮肤型 ALCL。ALK 阳性 ALCL 最常见于儿童和青壮年。其特点为间变性淋巴瘤激酶（ALK-1）蛋白过表达，在 40-60%的患者中这是由[t(2;5)]染色体易位导致的。[8] 全身型 ALK-1 阳性 ALCL 主要见于青壮年，预后优于发生于老年患者的 ALK1 阴性 ALCL。大部分 ALCL 表现为 III 或 IV 期的晚期患者（分别占 ALK1 阳性病例 65%和 ALK1 阴性病例 58%），常伴有全身症状和结外受累。[3] 总的来看，ALK 阳性 ALCL 的临床结局优于 ALK 阴性 ALCL、PTCL-NOS 或 AITL，尽管在老年患者或具有较高预后危险评分患者中的预后较差。接受蒽环药物为基础的治疗后，ALK 阳性的 ALCL 患者 5 年 OS 率为 79%，而 ALK 阴性的 ALCL 为 46%。[9] 最近国际 T 细胞淋巴瘤项目的生存分析报告也给出了相似的结局。[3,10] 预后差异在具有良好预测因素的青壮年患者中最为明显。在该报告中，ALK 阳性的 ALCL 经含蒽环类药物方案治疗后，预后显著优于 ALK 阴性的 ALCL，5 年无失败生存（FFS）率（60%对 36%；*P*=0.015）和 OS 率（70%对 49%；*P*=0.016）均较高。[10] PTCL-NOS 患者的 5 年 FFS 和 OS 率分别为 20%和 32%。AITL 患者的 5 年 FFS 和 OS 率分别为 18%和 32%。[3]

ALCL 原发皮肤变异型表现为缺乏 ALK1 蛋白和惰性病程，特点为频繁复发，病变通常局限于皮肤。原发皮肤型 ALCL 常伴有很好的长期生存率，尽管伴有皮肤复发。因而，这类患者很少有联合化疗的指征。在上述国际 T 细胞淋巴瘤项目进行的分析中，原发皮肤 ALCL 患者的 5 年 FFS 和 OS 率分别为 55%和 90%。[3]

过去十年间，在零星报告和病例系列中，出现大量与乳房假体相关的原发性乳腺 ALCL 的报告。乳腺 NHL 非常罕见，仅占恶性乳腺肿瘤的<0.5%和节外淋巴瘤的 2%。[11-13] 大部分乳腺 NHL 病例源于 B 细胞。[11-15] 但是近年来，新的报告称该病与乳房假体和乳腺 ALCL 相关[11,12,16]。在一项基于荷兰全国病理学登记数据的匹配病例对照研究中，在 17 年的时间跨度中识别出 11 位乳腺 ALCL 患者，研究将这些患者和对照组的其他类型乳腺淋巴瘤患者（n=30；患者年龄和确诊年份进行了匹配）的病理和临床特

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

征进行了比较。[16] 其中，5 位乳腺 ALCL 患者进行过乳房假体植入，而在对照组中，1 名患者在诊断为淋巴瘤前进行过乳房假体植入。乳房假体相关 ALCL 的比值比为 18（95%CI，2-157）。[16] 因此，对于进行过乳房假体植入的女性，ALCL 的发病率高于无移植的女性，尽管鉴于乳腺 ALCL 非常罕见，其绝对发病率仍非常低。与乳房假体相关的 ALCL 经常为 ALK 阳性，并且主要发病于假体周围的纤维包膜、作为积液位于种植液内或以其他方式位于假体的周边 [11,12,16,17]。基于对乳房假体相关 ALK 阴性 ALCL 的临床和组织学发现进行的一项文献综述，显示这种淋巴瘤可能是一种与全身性 ALCL 完全不同的独特类型，并且在临床行为方面，更接近原发皮肤或惰性 ALCL[11,12]。尽管大部分已报告的与乳房假体相关的 ALCL 表现为局限性疾病，但是 ALCL 全身受累和引起死亡也有零星报告 [11,18]。这些已报告的侵袭性病例看来更常见于乳腺实质的 ALCL，而不是纤维包膜或积液，并且其发病过程可能与已报告的大多数移植相关病例不同。当前，对于局限在纤维包膜或积液的移植相关 ALCL，尚未确定最佳治疗策略。对许多局限性疾病患者，移除假体和纤维包膜看来就已足够，但是要识别播撒危险高的罕见患者，相关预测因素尚未知晓 [11,17,18]。

鉴于乳房假体及其与 ALK 阴性 ALCL 的公认相关性引起医学界的广泛关注，FDA 近期进行了一项基于文献的评估，以更好地表征假体与 ALCL 的潜在关联。FDA 在该报告中指出，“进行过乳房假体植入的女性在假体邻近的疤痕包膜处罹患这种疾病的风险可能增加，但是仍非常小”，但是也声称“整体证据继续支持 FDA 批准的乳房假体植入体的合理保证，即按照标示使用时是安全和有效的”。[19] 当前，ALCL 与乳房假体相关的发病机制以及与这些假体的因果关系尚不清楚。

肠病相关 T 细胞淋巴瘤（EATL）是一种罕见的小肠 T 细胞淋巴瘤，占所有 NHL 的 1%以下，预后很差。中位诊断年龄为 60 岁。EATL 的典型免疫表型为 CD3+、CD5－、CD7+、CD8－/+、CD4－以及 CD103+。采用 CHOP 或类似 CHOP 方案的蒽环类药物为基础的化疗是对 EATL 患者最常用的治疗方式 [20-23]；但是，这些常规治疗方法的结局仍然较差。在上述国际 T 细胞淋巴瘤项目进行的分析中，EATL 患者主要接受蒽环类药物为基础的方案，5 年 FFS 和 OS 率分别为 4%和 20%。[3] 最新研究显示 EATL 患者经更大强度的方案继以大剂量治疗，再进行异基因干细胞移植（HDT/ASCR）治疗后，可能改善结局。[24-26]

### 分期与预后

分期与其他侵袭性淋巴瘤采用的分期方法相似。历史上一直使用 DLBCL 派生出的国际预后指数（IPI），并且已表明 IPI 对 PTCL 患者具有预后价值。在 2004 年，意大利淋巴瘤协作组提出了一种用于 PTCL-NOS 的新预后指数。[4] 根据多变量分析确定的危险因素包括：年龄超过 60 岁、LDH 水平升高、体能状态级别≥2 以及骨髓受累。有 2 项危险因素患者的 5 年 OS 率为 33%，有 3 或 4 项危险因素的患者为 18%。这种模式还筛选出了一个无不良风险因素、预后相对较好的患者亚组。[4] 该组占所有患者的 20%，5 年 OS 为 62%。在《NCCN 指南》中，根据经年龄调整的预后指数（aaPI），I-II 期患者被分层为两组（低中危和中高危）。

在一项回顾性 GELA 研究中，比较了 PTCL（包括所有亚组）患者和具有相似特点的 B 细胞淋巴瘤患者的预后，这些患者接受类似的高强度联合化疗，一些患者接受 HDT/ASCR。[5] B 细胞淋巴瘤和 PTCL 患者的 CR 率分别为 63%和 54%。5 年无事件生存（EFS）率分别为 45%和 32%。B 细胞淋巴瘤患者的 5 年 OS 率也高于 PTCL 患者（52%对 41%）。B 细胞淋巴瘤组和 PTCL 组之间，有 2 或 3 个 IPI 定义的不良危险因素的患者 5 年 OS 率的差异最为显著（2 个危险因素 53%对 36%；3 个危险因素 35%对 23%）。[5] 另一项回顾性研究对 174 名 PTCL 患者的初始特征和预后特点进行了分析。大部分患者接受了以蒽环类药物为基础的方案。[27] ALCL 亚组的完全缓解率（69%对 45%）和中位生存期（65 个月对 20 个月）优于其他 PTCL 亚型。

Discussion in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

## 诊断

PTCL 诊断与其它淋巴瘤描述的方法相似，需要进行充分免疫分型以与 B 细胞淋巴瘤区分。用于免疫组化（IHC）检查的初始石蜡切片抗体谱可仅包括泛 T 细胞标记物，在怀疑为 T 细胞淋巴瘤时可增加 T 细胞抗体指标。IHC 分析应包括以下标记物：CD2、CD3、CD5、CD7、CD4、CD8、CD30、CD56、CD57、CD10、CD20、CD21、CD23、ALK、EBER-ISH、BCL6 和 Ki-67。作为替代办法，可用流式细胞术分析以下标记物：CD2、CD3、CD5、CD7、CD4、CD8、CD30、CD10、CD19、CD20、CD45、κ/λ、TCRα β 和 TCRγ。用额外 IHC 分析来评估βF1、CD279/PD1 和 CXCL-13 等可能在某些情况下有助于确定淋巴瘤亚型。PTCL 常与 T 细胞受体（TCR）基因的克隆性重排有关，但是这种现象较少见于非癌性 T 细胞疾病，尽管有时会出现假阳性结果或非恶性克隆。在一定情况下，用分子分析检测 TCR 基因重排及涉及 ALK 基因的易位（即 t(2；5)或变异型）可能有助于诊断。

PTCL-NOS 可表达不同的 T 细胞相关抗原，同时缺乏 B 细胞相关抗原表达（尽管在极少数情况下也可能遇到 T 细胞淋巴瘤 CD20 异常表达的情形）。除 ALCL 中始终有 CD30 表达外，各种侵袭性 T 细胞淋巴瘤的抗原表达多变。绝大部分淋巴结型病例表达 CD4+同时缺失 CD8-，但有时也可见 CD4-/CD8+、CD4-/CD8-和 CD4+/CD8+的病例。[28] 尽管很多 T 细胞淋巴瘤中有时发现 CD30 表达，全身型 ALCL 也有一致的 CD30 高表达。仅在 ALCL 病例中，基于 t(2;5)或变异染色体重排的免疫表型或基因分析来评价 ALK-1 的表达情况，对于识别预后较好的 ALK1 阳性肿瘤极为重要。AITL 细胞表达 T 细胞相关抗原，通常为 CD4+。CXCL13 的表达已被确定为可能有助于区分 AITL 与 PTCL-NOS 的有用标记物。[29,30]AITL 也以经常存在 EB 病毒（EBV）阳性的 B 细胞为特征，还有 EBV+DLBCL 并存病例的报告。约 40%的 PTCL 中 EBER（EB 病毒编码 RNA）为阳性，据一些病例系列报告称，EBER 阳性肿瘤患者预后较差。

## 检查

PTCL 的检查与其他淋巴组织肿瘤的检查相似。检查重点在于进行常规实验室检查（CBC 和白细胞分类及血、血生化全项）、体检（包括完整皮肤检查）及根据指征完成的影像学检查，在此基础上明确疾病分期。具诊断质量的胸部、腹部和盆腔 CT 和/或 PET-CT 是很重要的检查。在某些情况下，颈部 CT 及头部 CT 或 MRI 可能有用。因化疗方案常以蒽环类药物为基础，所以推荐进行 MUGA 扫描或超声心动图检查。对于某些病例，进行 HIV 和 HTLV-1（人类 T 细胞淋巴瘤病毒）血清学检测可能会有帮助。尤其是 HTLV-1 阳性能导致一些病例改变 ATLL 的诊断和治疗，这些病例在未获知 HTLV-1 病理学为阳性时，将会被病理医师分类为 PTCL-NOS。

## 治疗选择

### *诱导治疗方案*

与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）相比，PTCL 对 CHOP 等标准化疗方案治疗敏感性低，较少产生持久缓解，预后较差。在一些前瞻性随机研究中，PTCL 被纳入侵袭性 B 细胞淋巴瘤。[31,32]但由于病例样本量小，不能用于评估化疗对 PTCL 患者的作用。专门针对 PTCL 患者的不同化疗方案疗效比较的随机研究数据很有限。[33]

CHOP 化疗是最常用的 PTCL 患者一线治疗方案。然而，与 DLBCL 取得的较好结果相比，ALCL 除了 ALK 阳性的 ALCL 外，其他亚型的结局均令人失望。除 ALCL 外，采用比 CHOP 强度更高的加强化疗方案并未能显著改善 PTCL 患者 OS[34,35]。

CHOP 方案仅在少数具有良好预后特点的患者中能经常治愈患者[3,10]。正如上文所述，国际 T 细胞淋巴瘤项目的回顾性分析显示，PTCL 最常见类型（即 PTCL-NOS 和 AITL）的患者经蒽环类药物为基础的化疗治疗后生存率并没有改善。[3] 不列颠哥伦比亚癌症局进行的一项回顾性研究显示，主要接受 CHOP 或 CHOP 类似方案化疗的 PTCL-NOS 患者中，5 年 OS 率只有

Discussion update in Progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

35%，其中低危 IPI 评分组的 5 年 OS 率高于高危 IPI 评分组（64%对 22%）。[6] 此外，ALK 阳性的 ALCL 患者的临床结局优于 ALK 阴性的 ALCL 患者（5 年 OS 分别为 58%对 34%）。在德国高级别 NHL 研究组（DSHNHL）进行的一项随机研究中，比较了 CHOP + 依托泊苷（CHOEP）和 CHOP 单独给药。在具有相对年轻的较好预后、侵袭性 NHL 患者（年龄≤60 岁，LDH 水平正常）中，CHOEP 方案具有较高的 CR 率（88%对 79%；*P*=0.003）和 5 年 EFS 率（69%对 58%；*P*=0.004）。[36] 两组间没有观察到 OS 结局的显著差异。应注意的是，在该研究中，大部分患者具有 B 细胞的组织学特征，仅 14%的患者诊断为 T 细胞 NHL（12%的患者为 ALCL、PTCL-NOS 或 AITL 组织学类型）。[36] 对在 DSHNHL 试验中接受治疗的 PTCL 患者的大型队列分析显示，接受 CHOP 或 CHOP + 依托泊苷（CHOEP）化疗方案的 ALK 阳性的 ALCL 患者结局很好。[35] 对于 ALK 阳性的 ALCL 患者，3 年 EFS 和 OS 率分别为 76%和 90%。相应的结局分别是：AITL 为 50%和 67.5%；ALK 阴性 ALCL 为 46%和 62%；PTCL-NOS 为 41%和 54%。在 T 细胞淋巴瘤患者中，CHOEP 倾向于改善相对年轻患者（年龄<60 岁）的 EFS，是这些患者的可选治疗方案。CHOP-21 看来可作为年龄大于 60 岁患者的标准治疗方案，因为在这些老年患者的治疗中，由于毒性增加，增加依托泊苷后并没有治疗优势。在 ALK 阴性的 ALCL、AITL 和 PTCL-NOS 患者中，低危 IPI 评分（IPI<1）的患者具有相对较好的预后；相反的，高危 IPI 评分患者经 CHOP 或 CHOEP 治疗后，获益非常微小。[35]

在 PTCL 患者的治疗中，也对强化化疗方案进行了评估。在一项回顾性分析中，用来自在 MD Anderson 癌症中心接受治疗的 T 细胞恶性肿瘤患者（N=135；PTCL-NOS，n=50；ALCL，n=40；AITL，n=14)的数据，对 CHOP 和更强化化疗方案的结局进行了比较，其中一个方案是超分割强的松、长春新碱、环磷酰胺和阿霉素（hyper-CVAD）。[34] 对于所有患者，预期的中位 OS 为 46 个月。CHOP 和强化治疗的 3 年 OS 率分别为 62%和 56%。在 ALCL 患者亚组中，ALK 阳性患者的 3 年 OS 率显示出高于 ALK 阴性 ALCL 患者的趋势（100%对 70%）。[34] 当分析排除 ALCL 亚组后，中位 OS 为 21 个月，CHOP 和强化治疗的 3 年 OS 率分别是 43%和 49%。[34] NCI 研究人员首次评估了 EPOCH（依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺和阿霉素）联合方案用于复发/难治性 NHL 患者的疗效[37]，该方案最近也在初治患者中进行了评估。在一项评估剂量调整 EPOCH 对 PTCL 初治患者（N=38；ALK 阳性 ALCL，n=15；ALK 阴性 ALCL,n=7；其他 PTCL，n=16）疗效的前瞻性研究中，ALK 阳性和 ALK 阴性 ALCL 组报告了相似结果。[38] 两个亚组的 5 年 PFS 率分别为 80%和 71%；5 年 OS 率均为 86%。非 ALCL 亚型（PTCL-NOS，n=10；AITL，n=1；EATL，n=1；其他，n=4）组的结局较差，5 年 PFS 和 OS 仅为 32%和 50%。[38] 关于 ALCL 患者的这些结果令人鼓舞，但非 ALCL 亚型采用化疗方案的结果仍然欠佳。

常规化疗通常较差的疗效，促使很多人探索将 HDT/ASCR 作为一线巩固治疗。多项回顾性研究[39-47]显示 HDT/ASCR 能改善 PTCL 患者的结局。回顾性研究中患者接受 HDT/ASCT 作为一线治疗或后续治疗后，3 年 OS 率的范围为 53%至 58%；3 年 PFS 率与 OS 结局具有相关性，范围为 44%至 50%[39,47,48]。AITL 亚型患者的结局通常较差，HDT/ASCR 可能是这些患者的一个可行的治疗方案，尤其是对于首次缓解中的患者[42,45,49]。对来自 EBMT 淋巴瘤登记处的 AITL 患者大型队列（N=146）数据所进行的一项分析显示，对于所有进行 HDT/ASCR 治疗的患者，2 年和 4 年 OS 率分别为 67%和 59%。[42] 对于首次 CR 中进行 HDT/ASCR 的患者亚组，2 年和 4 年 OS 率分别为 81%和 78%。这些数据表明了 HDT/ASCR 对于首次 CR 中 AITL 患者的作用潜力巨大。

前瞻性研究也证实 HDT/ASCR 在改善 PTCL 患者的治疗结局方面具有潜在作用[25,50-55]。北欧淋巴瘤研究组在初始诱导治疗后缓解的初治 PTCL 患者中对剂量密集 CHOEP 诱导治疗后继以 HDT/ASCR 进行了评估（NLG-T-01 研究）[25,54,56]。该研究不包括 ALK 阳性的 ALCL 患者。160 名经病理结果证实

Discussion in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

的 PTCL 患者中（PTCL-NOS，39%；ALK 阴性 ALCL，19%；AITL，19%；EATL，13%），115 名患者（72%）接受了 HDT/ASCR。[25] 中位随访 60.5 个月，5 年 OS 和 PFS 率分别为 51%和 44%。治疗相关死亡率为 4%。PTCL-NOS 患者亚组的 5 年 OS 和 PFS 分别为 47%和 38%。在 ALK 阴性的 ALCL 患者亚组中，相应的比率分别为 70%和 61%。[25] 在 GELTAMO 研究组进行的一项前瞻性研究中（N=26），对 MegaCHOP 诱导治疗后取得 CR 或 PR 的患者计划行 ASCR 治疗。[50] 意向性分析显示，3 年 OS 和 PFS 率分别为 73%和 53%。在进行 ASCR 巩固治疗的患者（n=19）中，术后随访 2 年时的 OS 和 PFS 率分别为 84%和 56%。[50] 在一项 II 期研究中（N=41），新诊断的 PTCL 患者在大剂量 CHOP 方案与依托泊苷 + 顺铂 + 阿糖胞苷 + 强的松交替治疗得到缓解后计划进行 ASCR 治疗。[52] 中位随访 3.2 年，4 年 OS 和 PFS 率分别为 39%和 30%。

Reimer 等报告了在 83 名患者中行先期 HDT/ASCR 的首个前瞻性 PTCL 受限多中心研究的最终分析结果。[53] 这些患者的治疗方案包括 4-6 个周期的 CHOP 继以 HDT/ASCR。CHOP 化疗后的 ORR 为 79%（CR 为 39%）。83 名患者中 55 名（66%）接受了移植，剩余的 34%患者主要因为疾病进展不能进行移植。HDT/ASCR 后，55 名患者中的 48 名达到 CR，7 名达到 PR。意向性分析显示，清髓性治疗后 ORR 为 66%（CR 占 56%）。估算的 3 年 OS 和 PFS 率分别为 48%和 36%[53]。使用 CHOP 继以 IVE/MTX（异环磷酰胺、依托泊苷、表柔比星与中等剂量甲氨喋呤交替）的高强度化疗和 HDT/ASCR 也被作为初始治疗在 PTCL 患者（N=57）中得到了评价，得到积极结局。[55] 这些患者中有 33 名接受了 ASCR。意向性分析显示，所有患者的 3 年 OS 和 PFS 率分别为 67%和 59%。[55] 一项正在进行的国际随机 III 期试验正在评估 CHOP 诱导治疗加用 CD52 单克隆抗体阿仑单抗（关于阿仑单抗的研究在下面的复发/难治性疾病中讨论）对于初治 PTCL 患者的作用（与单用 CHOP 方案对比；标准组）（ACT 试验）。[57]ALCL 患者被排除在外，无论 ALK 状态如何。年龄在 60 岁或以下的患者符合接受 HDT/ASCR 治疗的条件（ACT-1）。较年轻 ACT-1 患者组（n=68）中期分析结果显示，1 年 EFS 为 55%。1 年 OS 和 PFS 率分别为 78%和 54%。病毒感染性事件较常发生于阿仑单抗组（28%对 10%），主要由于无症状性 CMV 再激活引起。两个治疗组发生 3 级或更高级细菌及真菌感染几率相似。[57]

只有 Corradini 等人进行的一项前瞻性研究将接受 ASCT 的 ALK 阳性 ALCL 患者与其他 PTCL 组织学亚型患者的结局进行了比较。[51] 两项前瞻性研究的汇总结果（n=62）显示，整个研究队列的中位随访时间为 76 个月时，估算的 12 年 OS 和 EFS 率分别为 34%和 30%。总体治疗相关死亡率为 5%。ALK 阳性的 ALCL 患者的 10 年 OS（分别为 63%和 54%）和 EFS（分别为 21%和 19%）明显高于其余 PTCL 亚型组患者。PTCL-NOS 亚组患者的 10 年 OS 和 EFS 分别为 37%和 25%。[51] 多因素分析显示，移植前达到完全缓解是生存获益的强预测因素。移植前 CR 患者的预计 10 年 OS 和 EFS 率分别为 48%和 47%，而移植前未达到 CR 患者的预计 10 年 OS 和 EFS 率分别为 22%和 11%。[51]

需要更长随访时间的研究，最好采用随机试验来评估 HDT/ASCR 作为一线巩固治疗对至治疗失败时间和 OS 结局的影响。由于缺乏比较常规化疗与 HDT/ASCR 一线巩固治疗的随机临床试验，HDT/ASCR 仅在经诱导治疗缓解较好的患者中为合理的治疗方案。

***NCCN 建议***

对于 ALK 阳性 ALCL 患者，6 周期多药化疗（通常 CHOP-21 或 CHOEP-21）± 放疗（RT；I-IV 期疾病的选择）或 3-4 周期多药化疗加放疗（I-II 期疾病的选择）被认为是标准的一线治疗。虽然 ALK 阳性 ALCL 患者采用 CHOP 或 CHOEP 方案有良好的预后结局，但这些方案对其他 PTCL 组织学类型的患者并无类似的良好疗效。因此，对于其他亚型的患者，参加临床试验是首选治疗选择。缺乏合适的临床试验的情况下，对于处于 I-II 期（低危/中低危）的患者，推荐采用多药联合化疗（4-6 周期）并联合受

Discussion Update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

累区域局部辅助放疗；而对于 I-II 期（高危/中高危）或 III-IV 期患者，推荐采用多药联合化疗（6-8 个周期）± 放疗。推荐的多药化疗方案包括 CHOEP、CHOP-14、CHOP-21、CHOP 继以 ICE 或 IVE、剂量调整 EPOCH 或者 hyper-CVAD。

AITL 是非常庞杂的一类疾病，有些可单采用皮质类固醇或其他免疫抑制剂治疗。环孢霉素在类固醇或多药化疗治疗后复发患者中被证明有效。[58] 这些温和或替代方法通常最适合老年患者或感觉不能耐受联合化疗的患者。大多数 AITL 患者按上述类似针对其他 PTCL 形式的方法进行治疗；但是，《NCCN 指南》专家组建议让老年患者或者联合化疗风险太大的有合并症的患者参加皮质类固醇单药对症治疗的临床试验。

乳房假体相关 ALCL 是一种新出现的、尚未明确病源的临床疾病，需要进行个体化治疗。上述推荐不适用这些病例，因为假体相关 ALCL 患者的标准治疗尚未确立。大多数患者通过移除假体和包膜进行了治疗，一些病例接受化疗±放疗 [11,19]。通常推荐在确诊 ALCL 后，受影响乳房的假体和包膜均应移除。应根据病变受累程度，在个体化的基础上决定是否移除未受影响的假体或进行化疗和/或放疗。

***后续治疗***

在初始治疗后，所有患者（除 ALK 阳性 ALCL 患者外）均需接受对全部先前阳性病变的复查，进行中期再分期。如 PET-CT 扫描结果为阳性，推荐在更改治疗疗程前再次活检。随后根据治疗缓解情况（完全缓解、部分缓解、或无效或疾病进展），患者可分为三组。之后的治疗方案选择取决于患者最初的疾病分期是 I-II 期还是 III-IV 期。

*I 或 II 期疾病（aaIPI 低危/中低危）*

治疗中期再分期后为 CR 的患者，应完成既定的放疗。对中期再分期后为部分缓解的患者，考虑进行放疗或 HDT/ASCR ± 放疗。对该组患者，另一治疗选择是参加包括异基因移植或放疗在内的临床试验。治疗结束后，需行治疗完成后再分期。对于 CR 的患者，不必进一步治疗；可以对这些患者进行监测病情，每 3-6 个月临床随访一次，持续 5 年；以后每年随访一次，或根据临床指征进行随访。治疗结束后再分期显示 PR 的患者以及经初始治疗或后续治疗无效或疾病进展的患者，按“复发或难治性疾病”所述部分进行治疗。

*I 或 II 期疾病（aaIPI 中高危/高危）或 III-IV 期疾病*

完全缓解患者可以观察，或可用 HDT/ASCR 进行巩固治疗。HDT/ASCR 治疗前后可进行局部放疗。初始治疗后部分缓解或无效或疾病进展患者的治疗与复发或难治性疾病患者相似。

***复发或难治性患者的治疗***

几项回顾性研究评估了 HDT/ASCR 治疗复发或难治性 PTCL 患者的作用 [44,59-63]。复发或原发难治性 PTCL 患者（N=36）进行 HDT/ASCR 治疗后，3 年 EFS 和 OS 率分别为 37%和 48%，回顾性比较显示，该结果与接受 HDT/ASCR 治疗的复发弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）患者（分别为 42%和 53）相似。[62] 在另一项回顾性研究中，复发或原发难治性 PTCL 患者（N=24；不包括 ALK 阳性的 ALCL 患者）接受 HDT/ASCR 治疗，5 年 EFS 和 OS 率分别为 24%和 33%；该结果也与复发性 DLBCL 患者的结果相似（分别为 34%和 39%）。[60] 高强度 ICE 二线化疗继以 HDT/ASCR 在复发/难治性 PTCL 患者中得到了评估。[59] 在 40 位接受 ICE 的患者中，27 位（68%）进行 HDT/ASCR。意向性分析显示，从最后一次 ICE 治疗起中位 PFS 为 6 个月，70%的患者在 1 年内出现复发。复发患者的 3 年 PFS 率显著高于原发难治性患者（20%对 6%；P=0.0005）。[59] 不过，即使加入 HDT/ASCR 治疗，复发/难治性 PTCL 患者的补救治疗仍不够理想。在对斯坦福大学接受 HDT/ASCR 的 PTCL 患者（N=53）进行的回顾性分析中，首次 CR/PR 的患者、二线治疗后 CR/PR 患者以及难治性疾病患者的 5 年 PFS 分别为

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

51%、12%和 0%，5 年 OS 率分别为 76%、40%和 30%。[63] 移植前疾病状态和既往接受的治疗方案数目是重要的预测因素。在对西班牙淋巴瘤和自体移植（GEL-TAMO）注册处数据（N=115）的回顾性分析中，PTCL 患者进行 HDT/ASCR 补救治疗（n=78）后，5 年 OS 率为 45%，而首次 CR 中移植的患者（n=37）为 80%（*P*=0.007）。[61] 在进行补救治疗的患者中，首次 PR、二线或二线治疗以后 CR，或难治性患者经 HDT/ASCR 治疗后，5 年 OS 率分别为 46%、54%和 0%。[61] 在一项评估 HDT/ASCR 和异基因干细胞移植（SCT）对 T 细胞淋巴瘤患者（N=241；ALCL，46%；PTCL，42%）疗效的 CIBMTR 数据分析中，HDT/ASCR 比异基因 SCT 更能改善伴 ALCL 组织学类型患者亚组（但非其他组织学类型）的结局。[64]对于 ALCL 患者（n=111），HDT/ASCR 组的 3 年 PFS（55%对 35%；*P*=0.03）和 OS 率（68%对 41%；*P*=0.003）显著高于异基因 SCT 组。PTCL-NOS 患者（n=102）采用 HDT/ASCT 的生存结局似乎欠佳，该亚组患者采用 HDT/ASCR 或异基因 SCT 在 3 年 PFS 率（29%对 33%）或 OS（45%对 42%）方面未发现存在显著差异。[64] 对于初次获完全缓解后接受移植的患者，HDT/ASCR 组的 3 年 PFS（41%对 33%）和 OS 率(53%对 41%)在数值上高于异基因 SCT 组，但这些差异并不具有统计学意义；在初次获完全缓解后接受移植的患者中，异基因 SCT 组的非因疾病复发死亡的累计发生率高于 HDT/ASCR 组（*P*<0.001）。[64] 因此，这些发现表明以 HDT/ASCR 作为一线巩固治疗可能提供持久的生存获益，而这种治疗模式仅有时在复发或难治性疾病患者中带来持久的获益，不过复发 ALCL 患者可能是个例外。尚需等待源自 CIBMTR 分析的更多数据。

最近的报告显示，异基因 SCT 可用于复发或难治性 PTCL 患者的治疗。在一项针对接受异基因 SCT 治疗患者（N=77；PTCL-NOS 为 35%；ALCL 为 35%；AITL 为 14%）的法国注册处数据分析中，5 年 EFS 和 OS 率分别为 53%和 57%。[65] 5 年移植相关死亡率（TRM）为 34%；100 天时 TRM 为 21%。这些患者的中位既往治疗次数为 2 次（范围 1-5 次），74%的患者移植前接受清髓性预处理。[65] 对于既往接受过≤2 线化疗的患者，5 年 OS 率显著高于既往化疗线＞2 次的患者（73%对 39%；*P*=0.003）。对于缓解（CR 或 PR）后移植的患者，5 年 OS 率也显著高于未达到 PR 时移植的患者（69%对 29%；P=0.0003）。对于这些预处理方案的结局（OS、EFS 或 TRM），未发现存在显著差异。根据多因素分析，移植时为耐药性疾病（未达到 PR）或严重急性移植物抗宿主病（GVHD）是存活预后较差的重要独立预测因素。[65] 在上述的 CIBMTR 数据库中接受移植的 T 细胞淋巴瘤患者（N=241；PTCL，42%）进行的分析中，报告了 HDT/ACSR(n=115)和异基因 SCT（n=126；59%进行清骨髓预处理）的结局。[64] 与接受异基因 SCT 的患者相比，大部分接受 HDT/ASCR 的患者为具有 ALCL 组织学特征的化学敏感性患者，并且在首次 CR 中进行移植。在 100 天时，HDT/ASCR 组的 TRM 率为 2%，与之相比，异基因 SCT 组为 17%。对于补救治疗（即未达到首次 CR）中进行移植的患者，HDT/ASCR 的 3 年 OS 率为 53%，与之相比，异基因 SCT 为 41%。[64] 在一项最近对 M.D.Anderson 肿瘤中心单一机构数据的分析中，报告了 T 细胞淋巴瘤患者（N=196；PTCL-NOS，n=61；ALCL,n=50；AITL，n=19）接受 HDT/ASCR（n=119）或异基因 SCT（n=77；75%的患者进行清骨髓预处理）治疗的结局。[66] 接受 HDT/ASCR 的患者在中位随访 39 个月后，PFS 和 OS 率分别为 30%和 39%。接受异基因 SCT 的患者在中位随访 65 个月后，PFS 和 OS 率分别为 30%和 43%。在异基因 SCT 组中的结节性 T 细胞淋巴瘤（PTCL-NOS、ALCL 或 AITL）患者的 3 年 PFS 和 OS 率分别为 23%和 38%。后面这个亚组的患者（87%）主要在补救治疗（即未达到首次 CR）期间进行移植。[66] 总体而言，回顾性数据分析显示复发或难治性 PTCL 患者进行异基因 SCT（大部分进行过清髓预处理）治疗后，3 年 OS 率约为 40%。但是，该治疗过程的早期 TRM 率很高，据报告，在 100 天时，TRM 率约为 20%。

其他研究在复发/难治性 PTCL 患者中对使用降低强度预处理（RIC）的异基因 SCT 的作用进行了评估。在一项 II 期研究中，Corradini 等人对降

Discussion in Progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

低强度预处理（RIC）异基因干细胞移植治疗复发或难治性 PTCL 患者（n=17）的疗效进行了评估。[67] 估算的 3 年 PFS 和 OS 率分别为 64%和 81%。供者淋巴细胞输注在一些异基因移植后进展的患者中可以诱发缓解。估算的 2 年非因疾病复发死亡率为 6%。[67] 最近的一项研究报告了对复发/难治性 PTCL 患者（N=52；PTCL-NOS，n=23；ALCL，n=11；AITL，n=9）使用 RIC 异基因 SCT 治疗的长期数据进行的回顾性分析，研究显示 5 年 PFS 和 OS 率分别为 40%和 50%。[68] 5 年 NRM 率为 12%，广泛慢性 GVHD 与 NRM 风险升高相关。5 年累积复发率为 49%；移植时较差疾病状态和既往更多线治疗具有较高的复发风险。[68] 对 EBMT 数据库的一项回顾性研究显示，异基因 SCT 可使 ALTL 患者（N=45；移植前，62%的患者进行过≥2 线的治疗）获得长期缓解。[69] 前，62%的患者进行过≥2 线的治疗）获得长期缓解。

56%的患者进行清髓预处理，而剩余患者进行 RIC。在 1 年时，累积 NRM 率为 25%，清髓预处理（29%）和 RIC（24%）两组的累积 NRM 率相似。估算的 3 年复发率为 20%。3 年 PFS 和 OS 率分别为 54%和 64%。这些预处理方案间的结局无显著差异。[69] 化疗敏感患者的 PFS 率明显优于化疗难治性患者（分别 66%对 33%）。对于确定异基因 SCT（清髓预处理或 RIC）在复发/难治性 PTCL 患者中的作用，需要进一步的前瞻性数据。

直到最近为止，指导复发和难治性 PTCL 患者治疗的数据都来源于采用各种单药治疗的少数系列患者的研究数据。根据以下报告对很多药物的疗效进行了推断；这些研究的经验表明，吉西他滨[70-72]和阿仑单抗[73,74]具有疗效。Zinzani 等人最近报告了复发/难治性 T 细胞淋巴瘤患者（N=39）采用吉西他滨（28 日方案的第 1、8 和 15 日给予 1200mg/m/日吉西他滨，共 3-6 个周期）的结局。在 20 名 PTCL-NOS 患者的亚组中，ORR 为 55%（CR 占 30%）；其中 5 名患者获得持久 CR，中位 CR 持续时间为 34 个月（范围 15-60 个月）。[72] 一项先导性研究中，复发或化疗耐药的 PTCL 患者（N=14）采用标准剂量阿仑单抗治疗，ORR 为 36%（CR 率为 21%）。[73] 但是，阿仑单抗治疗有明显的血液学毒性和感染并发症，包括机会性感染引起 5 例死亡。[73] 另一项二期研究初步结果显示，既往接受过治疗的 T 细胞淋巴瘤患者（N=10；PTCL，n=6）使用低剂量阿仑单抗治疗后毒性较低，并且与先导性研究采用的标准剂量具有同等疗效。[74] ORR 为 60%（CR 为 20%）。PTCL-NOS 亚型患者的 ORR 为 50%（CR 为 33%）。只有 10%患者出现巨细胞病毒激活，而 Enblad 等人报告 42%的患者出现巨细胞病毒激活。中位缓解持续时间为 7 个月。[74]

普拉曲沙是一种新型抗叶酸剂，与 1 型还原叶酸载体（RCF-1）具有很高的亲和力，对复发/难治性 T 细胞淋巴瘤患者具有明显疗效。[75-77] 一项枢纽性国际 II 期临床研究（PROPEL）结果显示，既往接受过治疗的复发或难治性 PTCL 患者（N=109 可评估）经普拉曲沙治疗后的 ORR 为 29%（CR 率为 11%，由独立中心评审对缓解进行评估）[76,78]。该研究中患者既往接受的全身治疗的中位数目为 3 次（范围 1-12 次），其中 63%患者最近一次既往治疗效果不佳，有 24%患者的既往所有治疗均无效，16%患者既往接受过自体 SCT。中位缓解持续时间为 10 个月。对于所有患者，中位 PFS 和 OS 分别为 3.5 个月和 14.5 个月。[76] 最常见 3-4 级不良事件包括血小板减少症（32%）、中性粒细胞减少症（22%）、贫血（18%）和粘膜炎（22%）。[76] 2009 年 9 月，普拉曲沙成为首个 FDA 批准的治疗复发或难治性 PTCL 的单药药物。

罗米地辛是一种组蛋白去乙酰化酶（HDAC）抑制剂，对复发或难治性 CTCL 和 PTCL 患者进行单药治疗有显著疗效。在一项枢纽性多中心二期研究中，罗米地辛使复发/难治性 PTCL 患者（N=130 位可评估）出现缓解[79,80]。该研究中患者既往接受的全身治疗的中位数目为 2 次（范围 1-8 次），16%患者既往自体 HSCT 治疗失败。ORR 为 25%（CR/CRu 为 15%；缓解经独立评审委员会评估）；ORR 和 CR/CRu 率经研究者评估后，分别为 39%和 16%。[80] 中位缓解持续时间为 17 个月。所有患者的中位 PFS 为 4 个

Discussion in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

月，取得 CR/CRu 的患者的 PFS 为 18 个月。最常见的≥3 级不良事件包括血小板减少症（24%）、中性粒细胞减少症（20%）和感染（所有类型，19%；包括肺炎[5%]和败血症[5%]）[79,80]。另一项二期多中心研究在既往治疗的 PTCL 患者（N=47；PTCL-NOS，57%；AITL，15%；ALCL，8.5%）中对罗米地辛进行了评估。[81] 患者既往接受的中位治疗数目为 3 次（范围 1-11 次），其中 38%患者进行过 SCT 治疗。ORR 为 38%（CR 率为 18%），中位缓解持续时间为 8.9 个月。在取得缓解的患者中，中位至进展时间为 13 月。[81] 2011 年 6 月，FDA 批准罗米地辛用于复发性 PTCL 患者的治疗。

Brentuximab vedotin 是一种抗体-药物偶联物，通过与细胞表面的 CD30 结合，作用于表达 CD30 的恶性肿瘤细胞。这种药物内化后，在细胞内释放一种强力抗微管剂（单甲基 auristain E）[82,83]。一项多中心二期临床研究对 Brentuximab vedotin（每 3 周静脉用药一次，剂量 1.8mg/kg，最多 16 个周期）在复发或难治性全身型 ALCL 患者中进行了评价（N=58）。患者既往接受的全身治疗的中位数目为 2 次（范围 1-6 个），62%患者患有原发难治性疾病；此外，50%患者最近一次既往治疗效果不佳，有 22%患者的既往所有治疗均无效。[84] ORR 为 86%（独立评审委员会评估），57%患者获 CR。中位缓解持续时间约为 13 个月。所有患者中位 PFS 为 13 个月；当前随访中未能达到中位 OS。[84] 在这项研究中，报告的最常见 3 或 4 级不良事件包括中性粒细胞减少症（21%）、血小板减少症（14%）和外周感觉神经病变（10%）。[84] 无治疗相关死亡的报告。基于这项临床研究的结果，Brentuximab vedotin 在 2011 年 8 月获得了 FDA 的批准，用于对既往至少一次多药联合化疗失败的全身型 ALCL 患者进行治疗。该药物还没有在复发/难治性皮肤型 ALCL 患者中进行评估，因此目前不推荐用于这些患者。

苯达莫司汀是一种含有嘌呤样苯并咪唑环成分的烷化剂，当前适用于治疗对既往含利妥昔单抗方案无效的惰性 NHL 患者，以及慢性淋巴细胞白血病（CLL）患者。最近在一项多中心 II 期研究（BENTLEY 试验）中评估了该药对复发或难治性 PTCL 患者（N=60；AITL，53%；PTCL-NOS，38%）的疗效。[85] 患者已接受中位 1 次既往治疗（范围 1-3 次），其中 45%患者被认为对末次治疗无效；92%患者曾接受过 CHOP 或类似 CHOP 方案。应用 3 周期苯达莫司汀后 ORR 为 50%，28%患者获 CR（包括 CRu）。40 名患者（67%）完成了 3 或更多周期苯达莫司汀治疗；25%患者完成了所有 6 周期治疗。中位缓解持续时间较短，仅为 3.5 个月。[85] 所有患者的 PFS 和 OS 分别为 3.6 个月和 6.3 个月。最常见的 3 或 4 级毒性反应包括中性粒细胞减少症（30%）、血小板减少症（24%）和感染事件（20%）。[85]

***NCCN 建议***

适合进行移植的患者可在移植前采用二线化疗。推荐对 CR 或 PR 患者采用 HDT/ASCR 或异基因 HSCT 进行巩固治疗。大剂量化疗前后可对局限化病变的区域进行放疗。对于不适合接受移植的患者，采用二线方案或姑息性放疗。建议的治疗包括阿仑单抗、硼替佐米、Brentuximab vedotin（仅用于全身性 ALCL 患者）、环孢素（仅用于难治性 AITL 患者）、剂量调整 EPOCH、吉西他滨、普拉曲沙或罗米地辛。强烈推荐这些患者参加临床试验。对于接受罗米地辛治疗的患者，需要对血钾和血镁水平进行监测，以减低 ECG 异常的风险。

Discussion Update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

## 参考文献

1. Savage KJ. Peripheral T-cell lymphomas. Blood Rev 2007;21:201-216. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512649.

2. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997;89:3909-3918. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166827.

3. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol 2008;26:4124-4130. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18626005.

4. 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. Blood 2004;103:2474-2479. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14645001.

5. Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, et al. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Blood 1998;92:76-82. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9639502.

6. Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Connors JM. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. Ann Oncol 2004;15:1467-1475. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367405.

7. Mourad N, Mounier N, Briere J, et al. Clinical, biologic, and pathologic features in 157 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) trials. Blood 2008;111:4463-4470. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18292286.

8. Falini B, Pileri S, Zinzani PL, et al. ALK+ lymphoma: clinico-pathological findings and outcome. Blood 1999;93:2697-2706. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10194450.

9. Gascoyne RD, Aoun P, Wu D, et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. Blood 1999;93:3913-3921. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10339500.

10. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood 2008;111:5496-5504. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385450.

11. Lazzeri D, Agostini T, Bocci G, et al. ALK-1-negative anaplastic large cell lymphoma associated with breast implants: a new clinical entity. Clin Breast Cancer 2011;11:283-296. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21729665.

12. Roden AC, Macon WR, Keeney GL, et al. Seroma-associated primary anaplastic large-cell lymphoma adjacent to breast implants: an indolent T-cell lymphoproliferative disorder. Mod Pathol 2008;21:455-463. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18223553.

13. Talwalkar SS, Miranda RN, Valbuena JR, et al. Lymphomas involving the breast: a study of 106 cases comparing localized and disseminated neoplasms. Am J Surg Pathol 2008;32:1299-1309. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18636016.

14. Cohen PL, Brooks JJ. Lymphomas of the breast. A clinicopathologic and immunohistochemical study of primary and secondary cases. Cancer 1991;67:1359-1369. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1991299.

15. Validire P, Capovilla M, Asselain B, et al. Primary breast non-Hodgkin's lymphoma: a large single center study of initial characteristics, natural history, and prognostic factors. Am J Hematol 2009;84:133-139. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19199367.

16. de Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, et al. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. JAMA 2008;300:2030-2035. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18984890.

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

17. Popplewell L, Thomas SH, Huang Q, et al. Primary anaplastic large-cell lymphoma associated with breast implants. Leuk Lymphoma 2011;52:1481-1487. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21699454.

18. Carty MJ, Pribaz JJ, Antin JH, et al. A patient death attributable to implant-related primary anaplastic large cell lymphoma of the breast. Plast Reconstr Surg 2011;128:112e-118e. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21775924.

19. U.S. Food and Drug Administration Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) In Women with Breast Implants: Preliminary FDA Findings and Analyses. 2011. Available at: http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239996.htm. Accessed November 2011.

20. Babel N, Paragi P, Chamberlain RS. Management of enteropathy-associated T-cell lymphoma: an algorithmic approach. Case Rep Oncol 2009;2:36-43. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20740143.

21. Daum S, Ullrich R, Heise W, et al. Intestinal non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter prospective clinical study from the German Study Group on Intestinal non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol 2003;21:2740-2746. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860953.

22. Gale J, Simmonds PD, Mead GM, et al. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. J Clin Oncol 2000;18:795-803. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10673521.

23. Wohrer S, Chott A, Drach J, et al. Chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, vincristine and prednisone (CHOEP) is not effective in patients with enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma. Ann Oncol 2004;15:1680-1683. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520071.

24. Bishton MJ, Haynes AP. Combination chemotherapy followed by autologous stem cell transplant for enteropathy-associated T cell lymphoma. Br J Haematol 2007;136:111-113. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17116129.

25. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. J Clin Oncol 2012;30:3093-3099. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851556.

26. Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. Blood 2010;115:3664-3670. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20197551.

27. Lopez-Guillermo A, Cid J, Salar A, et al. Peripheral T-cell lymphomas: initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. Ann Oncol 1998;9:849-855. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9789607.

28. Jaffe ES. Pathobiology of Peripheral T-cell Lymphomas. Hematology 2006;2006:317-322. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17124078.

29. Dupuis J, Boye K, Martin N, et al. Expression of CXCL13 by neoplastic cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL): a new diagnostic marker providing evidence that AITL derives from follicular helper T cells. Am J Surg Pathol 2006;30:490-494. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625095.

30. Grogg KL, Attygalle AD, Macon WR, et al. Expression of CXCL13, a chemokine highly upregulated in germinal center T-helper cells, distinguishes angioimmunoblastic T-cell lymphoma from peripheral T-cell lymphoma, unspecified. Mod Pathol 2006;19:1101-1107. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16680156.

31. Greer JP. Therapy of Peripheral T/NK Neoplasms. Hematology 2006:331-337. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17124080.

32. Horwitz SM. Management of peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphoma. Curr Opin Oncol 2007;19:438-443. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762567.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

33. Simon A, Peoch M, Casassus P, et al. Upfront VIP-reinforced-ABVD (VIP-rABVD) is not superior to CHOP/21 in newly diagnosed peripheral T cell lymphoma. Results of the randomized phase III trial GOELAMS-LTP95. Br J Haematol 2010;151:159-166. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20738307.

34. Escalon MP, Liu NS, Yang Y, et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. Cancer 2005;103:2091-2098. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15816054.

35. Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood 2010;116:3418-3425. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660290.

36. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. Blood 2004;104:626-633. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14982884.

37. Wilson WH, Bryant G, Bates S, et al. EPOCH chemotherapy: toxicity and efficacy in relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 1993;11:1573-1582. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7687667.

38. Dunleavy K, Shovlin M, Pittaluga S, et al. DA-EPOCH Chemotherapy Is Highly Effective in ALK-Positive and ALK-Negative ALCL: Results of a Prospective Study of PTCL Subtypes in Adults. Blood 2011;118:Abstract 1618. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/1618.

39. Feyler S, Prince HM, Pearce R, et al. The role of high-dose therapy and stem cell rescue in the management of T-cell malignant lymphomas: a BSBMT and ABMTRR study. Bone Marrow Transplant 2007;40:443-450. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17589529.

40. Jantunen E, Wiklund T, Juvonen E, et al. Autologous stem cell transplantation in adult patients with peripheral T-cell lymphoma: a nation-wide survey. Bone Marrow Transplant 2004;33:405-410. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14676776.

41. Kim MK, Kim S, Lee SS, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for peripheral T-cell lymphoma: complete response at transplant predicts survival. Ann Hematol 2007;86:435-442. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17256144.

42. Kyriakou C, Canals C, Goldstone A, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in angioimmunoblastic lymphoma: complete remission at transplantation is the major determinant of Outcome-Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol 2008;26:218-224. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182664.

43. Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al. The results of consolidation with autologous stem-cell transplantation in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) in first complete remission: the Spanish Lymphoma and Autologous Transplantation Group experience. Ann Oncol 2007;18:652-657. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229774.

44. Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al. The adjusted International Prognostic Index and beta-2-microglobulin predict the outcome after autologous stem cell transplantation in relapsing/refractory peripheral T-cell lymphoma. Haematologica 2007;92:1067-1074. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17640855.

45. Schetelig J, Fetscher S, Reichle A, et al. Long-term disease-free survival in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. Haematologica 2003;88:1272-1278. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14607756.

46. Yamazaki T, Sawada U, Kura Y, et al. Treatment of high-risk peripheral T-cell lymphomas other than anaplastic large-cell lymphoma with a dose-intensified CHOP regimen followed by high-dose chemotherapy. A single

Discussion Updated in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

institution study. Acta Haematol 2006;116:90-95. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16914902.

47. Yang DH, Kim WS, Kim SJ, et al. Prognostic factors and clinical outcomes of high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T cell lymphoma, unspecified: complete remission at transplantation and the prognostic index of peripheral T cell lymphoma are the major factors predictive of outcome. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15:118-125. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19135950.

48. Blystad AK, Enblad G, Kvaloy S, et al. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T cell lymphomas. Bone Marrow Transplant 2001;27:711-716. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11360110.

49. Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al. Prolonged survival of patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: the GELTAMO experience. Eur J Haematol 2007;78:290-296. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17378891.

50. Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al. Frontline autologous stem cell transplantation in high-risk peripheral T-cell lymphoma: a prospective study from The Gel-Tamo Study Group. Eur J Haematol 2007;79:32-38. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17598836.

51. Corradini P, Tarella C, Zallio F, et al. Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. Leukemia 2006;20:1533-1538. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16871285.

52. Mercadal S, Briones J, Xicoy B, et al. Intensive chemotherapy (high-dose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma. Ann Oncol 2008;19:958-963. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18303032.

53. 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 Clin Oncol 2009;27:106-113. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029417.

54. Relander T, Lauritzsen GF, Jantunen E, et al. Favorable Outcome In ALK-Negative Anaplastic Large-Cell Lymphoma Following Intensive Induction Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT): a Prospective Study by the Nordic Lymphoma Group (NLG-T-01) [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 3566. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/3566.

55. Sieniawski M, Lennard J, Millar C, et al. Aggressive primary chemotherapy plus autologous stem cell transplantation improves outcome for peripheral T cell lymphomas compared with CHOP-like regimens [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 1660. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/1660.

56. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. High-Dose Chemotherapy and Autologuos Stem Cell Transplantation in Previously Untreated Peripheral T-Cell Lymphoma - Final Analysis of a Large Prospective Multicenter Study (NLG-T-01) [abstract]. Blood 2011;118:Abstract 331. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/331.

57. d'Amore F, Leppa S, da Silva MG, et al. First Interim Efficacy and Safety Analysis of an International Phase III Randomized Trial in Newly Diagnosed Systemic Peripheral T-Cell Lymphoma Treated with Chemotherapy with or without Alemtuzumab and Consolidated by High Dose Therapy [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 57. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/57.

58. Advani R, Horwitz S, Zelenetz A, Horning SJ. Angioimmunoblastic T cell lymphoma: treatment experience with cyclosporine. Leuk Lymphoma 2007;48:521-525. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17454592.

59. 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 [abstract]. Blood 2005;106:Abstract 2679. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/106/11/2679.

Discussion updates in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

60. Kewalramani T, Zelenetz AD, Teruya-Feldstein J, et al. Autologous transplantation for relapsed or primary refractory peripheral T-cell lymphoma. Br J Haematol 2006;134:202-207. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16759221.

61. Rodriguez J, Caballero MD, Gutierrez A, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: the GEL-TAMO experience. Ann Oncol 2003;14:1768-1775. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14630683.

62. Song KW, Mollee P, Keating A, Crump M. Autologous stem cell transplant for relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma: variable outcome according to pathological subtype. Br J Haematol 2003;120:978-985. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12648067.

63. Chen AI, McMillan A, Negrin RS, et al. Long-term results of autologous hematopoietic cell transplantation for peripheral T cell lymphoma: the Stanford experience. Biol Blood Marrow Transplant 2008;14:741-747. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18541192.

64. Smith S, Burns LJ, van Besien K, et al. Autologous (auto) Versus Allogeneic (allo) Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) for T-NHL: A CIBMTR Analysis [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 689. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/689.

65. Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A, et al. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. J Clin Oncol 2008;26:2264-2271. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18390969.

66. Beitinjaneh A, Saliba RM, Okoroji G-J, et al. Autologous and Allogeneic Stem Cell Transplantation for T-Cell Lymphoma: The M.D. Anderson Cancer Center Experience [abstract]. Blood 2011;118:Abstract 4118. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/4118.

67. Corradini P, Dodero A, Zallio F, et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. J Clin Oncol 2004;22:2172-2176. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15169805.

68. Dodero A, Spina F, Narni F, et al. Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect. Leukemia 2011. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21904377.

69. Kyriakou C, Canals C, Finke J, et al. Allogeneic stem cell transplantation is able to induce long-term remissions in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a retrospective study from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. J Clin Oncol 2009;27:3951-3958. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19620487.

70. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Treatment of refractory T-cell malignancies using gemcitabine. Br J Haematol 2001;113:185-187. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11328299.

71. Zinzani PL, Magagnoli M, Bendandi M, et al. Therapy with gemcitabine in pretreated peripheral T-cell lymphoma patients. Ann Oncol 1998;9:1351-1353. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9932168.

72. Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. Ann Oncol 2010;21:860-863. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19887465.

73. Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, et al. A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. Blood 2004;103:2920-2924. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15070664.

74. Zinzani PL, Alinari L, Tani M, et al. Preliminary observations of a phase II study of reduced-dose alemtuzumab treatment in patients with pretreated T-cell lymphoma. Haematologica 2005;90:702-703. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15921394.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

75. O'Connor OA, Horwitz S, Hamlin P, et al. Phase II-I-II study of two different doses and schedules of pralatrexate, a high-affinity substrate for the reduced folate carrier, in patients with relapsed or refractory lymphoma reveals marked activity in T-cell malignancies. J Clin Oncol 2009;27:4357-4364. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652067.

76. 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 Clin Oncol 2011;29:1182-1189. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21245435.

77. Shustov AR, Pro B, Horwitz SM, et al. Pralatrexate in patients with relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma (PTCL): Relationship between response and survival. ASCO Meeting Abstracts 2010;28:8054. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/8054.

78. O'Connor O, Pro B, Pinter-Brown L, et al. PROPEL: Results of the pivotal, multicenter, phase II study of pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma (PTCL) [abstract]. J Clin Oncol 2009;27:Abstract 8561. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/8561.

79. Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Final results from a pivotal, multicenter, international, open-label, phase 2 study of romidepsin in progressive or relapsed peripheral T-cell lymphoma (PTCL) following prior systemic therapy [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 114. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/114.

80. 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 Clin Oncol 2012;30:631-636. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271479.

81. Piekarz RL, Frye R, Prince HM, et al. Phase 2 trial of romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma. Blood 2011;117:5827-5834. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21355097.

82. Shustov A, Advani R, Brice P, et al. Durable remissions with SGN-35 (brentuximab vedotin): updated results of a phase 2 study in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL) [abstract]. Ann Oncol 2011;22 (Supple 4):Abstract 125. Available at: http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_4/iv125.full.pdf+html.

83. Shustov AR, Advani R, Brice P, et al. Complete Remissions with Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients with Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 961. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/961.

84. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study. J Clin Oncol 2012;30:2190-2196. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22614995.

85. Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K, et al. Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. J Clin Oncol 2013;31:104-110. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109692.

Discussion updated in progress

## 蕈样肉芽肿和 Sezary 综合征

皮肤 T 细胞淋巴瘤（CTCL）是一组原发于皮肤的非霍奇金淋巴瘤，有时会进展侵及淋巴结、血液和内脏器官。最近对 3884 位 2001-2005 年间诊断为皮肤淋巴瘤的患者进行的一项群体研究显示，CTCL 占所有患者的 71%，皮肤 B 细胞淋巴瘤占 29%。[1] 基于 SEER 项目 1998-2002 年期间注册数据，CTCL 的年发生率为每百万人 9.6 例。[2] 蕈样肉芽肿（MF）是最常见的一种 CTCL。MF 占 CTCL 病例的约 50%-70%，而 Sezary 综合征（SS）仅占 1%-3%。[1-3] MF 是一种原发性皮肤受累的成熟 T 细胞结外非霍奇金淋巴瘤（NHL）。SS 是 CTCL 的一种红皮病性、白血病变异型，以明显的血液受累和淋巴结肿大为特征。在更新的 EORTC 和 WHO 关于 CTCL 的分类中，MF 是一种以惰性表现为特征的肿瘤。[3]

已证实在 MF 一个亚组中有患者发生大细胞转化（LCT），其诊断标准是皮肤病灶活检中大细胞数量占淋巴/肿瘤细胞浸润大于 25%[4,5]。由于 LCT 不易与其他淋巴增殖性疾病相鉴别，需要由血液病理学专家进行评估。LCT 发生率主要取决于诊断时疾病分期（早期患者发生率为 1.4%，IIB 期患者发生率为 27%，IV 期患者发生率为 56%-67%）。[6] 已发表的报告显示，自确诊 LCT 起的中位 OS 在 19 和 36 个月之间。[4-7] 然而，最近一项基于大型皮肤淋巴瘤数据库的研究中，LCT 患者(n=70)的中位 OS 为 8.3 年，5 年 OS 率为 63%。[8] 该研究多变量因素分析显示，LCT 可使发生疾病进展的风险显著升高，但并不影响 OS 率。LCT 常见，但并非总是侵袭性。肿瘤细胞表达 CD30 与 MF 或 SS 发生 LCT 相关，约发生于 30-50%病例中 [4,6,7]。这一发现潜在提示也许可行 CD30 导向治疗。

### 预后

已发表报告已确定出 MF 患者生存率的最重要预后因素，包括发病时年龄、皮肤受累程度和类型（T 分类）、总分期、出现皮肤外病变和外周血受累。[8-12] 诊断为局限性斑片/斑块期的患者预后很好，而肿瘤期或红皮病性皮肤受累的患者预后较差；有皮肤以外病变的患者预后差。一项含有 525 名 MF 和 SS 患者的回顾性队列研究的长期随访数据显示，患者年龄、T 分类以及出现皮肤外病变在多变量分析中仍然具有独立预后价值。[12] 疾病进展、发生皮肤以外病变或 MF 致死的风险与初始 T 分期有关。对 106 位红皮病性 MF 和 SS 患者进行的一项回顾性队列研究中，老龄、晚期病变及外周血受累被证实为不良预测因素。[10] 根据以下不良预测因素的数目，患者被分为 3 个不同预后组（良好、中等以及不良）：≥65 岁、淋巴结或内脏受累（IV 期），以及外周血受累。三种预后组的中位生存期分别为 10.2、3.7 和 1.5 年。[10] 在一项涉及大群体 CTCL 患者（N=1197）回顾性分析中，红皮病 CTCL 患者组（n=124）的中位 OS 为 5.1 年（范围 0.4-18.6 年）。[13] 血液受累程度（由流式细胞仪测定 Sezary 细胞计数）与生存率显著相关。多因素分析显示，老龄和乳酸脱氢酶（LDH）升高是 OS 不良的最强预测因素。[13] 在基于一项大型皮肤淋巴瘤数据库中 MF/SS（n=1502）患者登记数据的研究中，多变量分析显示晚期皮肤（T）分期、外周血受累、LDH 升高及亲毛囊性 MF 是疾病进展风险增加和 OS 下降的独立预后因素。[8] 最近一项研究报告了来自单中心的大型 MF/SS 患者队列（N=1263）的长期研究结果（1982-2009 年间）。[14] 大部分患者（71.5%）在确诊时呈早期 MF（IA-IIA）。中位无疾病进展生存率（PFS）和 OS 分别为 16 年和 24 年。约 12%患者出现疾病进展，发展至更高期病变，8%患者死于该病。[14] 与进展和死亡风险相关的重要独立预测因素包括年龄、斑块分期、LDH 水平和肿瘤范围。[14]

### 诊断

在国际皮肤淋巴瘤协会（ISCL）制定的算法中，MF的诊断是在综合临床、组织病理学、免疫病理学和分子生物学特征的基础上做出的。[15] 根据修订的诊断标准，SS中明显血液受累（B2）被定义为血液中出现伴克隆T细胞受体（TCR）基因重排（克隆应与皮肤内克隆相关）的T细胞，并且Sezary细胞绝对计数≥1,000/mcL，或CD4+或CD3+细胞增加且CD4/CD8

Discussion Update in Progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

≥10或异常表型CD4+细胞增加（全部淋巴细胞中，≥40%的CD4+/CD7-或≥30%的CD4+/CD26）。

全面的皮肤检查、可疑皮肤病变的活检和皮肤活检标本的免疫组化检查是确诊所必需的。缺少明确皮肤诊断时，推荐进行可疑淋巴结活检和外周血Sezary细胞评估。MF和SS特征性免疫表型如下：CD2+、CD3+、CD5+、CD4+、CD8-、CCR4+、CD45RO+并且它们缺少特定的T细胞标记物、CD7和CD26。[16]尽管罕见，MF的一些亚型也可以为CD8+。如果发现大细胞转化（LCT）的组织学证据，建议检测CD30表型。T细胞还可表达皮肤淋巴细胞相关抗原（CLA）和TH2细胞因子，且与TH1和IL-12细胞因子减少有关。对TCR基因重排的结果进行解释时应慎重，因为TCR基因克隆性重排也可见于非恶性疾病中，或者并非所有MF/SS都会出现。对于某些病例，检查皮肤、血液和/或淋巴结中的相同克隆可能会有帮助。采用PCR检测TCR基因重排是一项有用的技术，能够支持MF和SS的诊断及区分MF与炎症性皮肤病，尤其在一处以上皮肤病变部位显示为相同克隆时。[17] 最近一项研究评估了基于PCR的TCRG和TCRB克隆性检测在鉴别MF与炎症性皮肤病的敏感性和特异性，结果显示联用这些检查（顺序）比单一使用TCRG检查更有效；针对伴中等验前概率患有MF的患者，研究者提出了一种按顺序使用这些检测的算法。[18] 在危险人群中，评估HTLV-1状态可能有用。HTLV-1血清学检查可使用ELISA评估，若ELISA阳性，行Western印迹试验以确证。若Western印迹试验无法确定，可使用PCR检测HTLV-1。

## 分期

蕈样肉芽肿协作组（MFCG）制定的 TNM 分期系统过去一直是 MF 和 SS 患者分期和分类的标准。[19] 最近，基于 MFCG 分期系统发表后 MF 和 SS 的免疫组化、活检和预后方面的新数据，国际皮肤淋巴瘤协会（ISCL）和 EORTC 专责小组建议对此分期系统进行修订。[20,21]在这个修订的分期系统中，所有不同分期的患者应该具有明确的 MF 和 SS 诊断。T1 期定义为小于 10%的皮肤表面受累，病变为斑片或斑块状，而 T4 期则是至少 80%皮肤弥漫受累的红皮病。根据受累病变占体表面积（BSA）的百分数来评价皮肤受累的程度，患者的手掌（不包括手指）相当于 0.5% BSA，包括 5 个手指的手掌相当于 1% BSA。仅对临床上异常淋巴结（直径＞1.5cm）进行活检来评价分期。然而，“Nx”标记可用于表示未得到组织学确认的异常淋巴结。除皮肤、淋巴结或血液外，其它内脏器官（如脾、肝）的受累应该经过影像学检查证实。“Mx”标记可用来表示未得到组织学确认的异常内脏病变部位。血液受累分为 3 种：B0 为没有明显的血液受累（Sezary 细胞≤5%）；B1 定义为低肿瘤负荷（Sezary 细胞＞5%但未达到 B2 的标准）；B2 为高肿瘤负荷，Sezary 细胞数目大于 1000/mcL 或伴异常表型 CD4+细胞增加（全部淋巴细胞中，≥40% CD4+/CD7-或≥30% CD+/CD26-）。根据更新的分期系统，III 期患者进一步分为 IIIA 和 IIIB 两个亚组，以基于血液受累的程度来区分（分别为 B0 和 B1）。[20]

## 检查

确诊 MF 或 SS 患者的初始检查包括全面的皮肤检查以评估病变程度（即 BSA 百分比）、皮肤病变类型（如斑片/斑块、肿瘤、红皮病）及对淋巴结或其它肿块的检查以评价淋巴结肿大或器官肿大情况。[20] 实验室检查应包括 CBC 及 Sezary 细胞筛查（人工阅片以识别 Sezary 细胞）和流式细胞计数以评价增加的 CD4+细胞数、CD4/CD8 比值增高或免疫表型异常。初始试验室检查也应包括血生化全项和 LDH 水平检查。若怀疑血液受累，则建议检测外周血淋巴细胞 TCR 基因重排。具有不良特征（T2 期或更高，亲毛囊型 MF 或大细胞转化，可扪及淋巴结肿大或实验室检查异常）的患者应进行胸腔、腹腔和盆腔的 CT 或 PET-CT 扫描。在某些情况下，颈部 CT 检查可能有用。已发现联合 PET-CT 检测淋巴结受累的敏感性高于单纯的 CT 扫描，并可帮助直接活检。[22] 病变分期不需行骨髓活检，但骨髓活检可能对疑有骨髓受累患者（包括 B2 期血液受累）或存在

Discussion in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

无法解释的血液学异常的患者有用。[20] 推荐对可疑淋巴结（即可扪及淋巴结直径>1.5cm 和/或质硬、不规则、成簇或固定淋巴结）进行活检并检测 TCR 基因重排情况[20]，尤其因为淋巴结中有克隆性重排的患者预后更差。[23]

### MF 和 SS 治疗选择

斑片/斑块疾病患者的初始治疗包括作用于皮肤的治疗（局部或广泛），难治性、持续性或进展性疾病患者应加用较温和全身性治疗（“SYST-CATA”；见指南 MFSS-A 页）。具有不良预后特点（如向亲毛囊型或大细胞型转化的 MF 或 B1 受累）的患者可在治疗算法中提前进行全身性治疗。对于生物治疗无效的患者、侵袭性强或有皮肤以外病变的患者，可进行化疗。[24-26] 由于这种情况罕见，需要个体化的治疗方法，推荐患者到学术水平高的专业性多学科治疗中心就诊。

#### *作用于皮肤的治疗*

作用于皮肤的局部治疗包括局部应用皮质类固醇、盐酸氮芥、卡莫司汀、局部类视黄醇（如贝沙罗汀）或局部咪喹莫特，或局部放疗（RT）。作用于皮肤的广泛性治疗如光疗[UVB 或 PUVA（补骨脂素+UVA）]和全身皮肤电子线照射（TSEBT），适用于广泛皮肤受累的患者（见指南 MFSS-A 页“作用于皮肤的治疗”部分）。

局部应用皮质类固醇激素是有效的，尤其是对于斑片期的 MF，缓解率超过 90%[27,28]。然而，长期局部使用皮质类固醇可导致皮肤萎缩或紫纹形成，随着药效的增强，上述皮肤改变的风险也增高。而且，在大面积皮肤表面使用大剂量皮质类固醇可能引起全身性吸收。局部应用化疗药如氮芥或卡莫司汀治疗 MF 已有数十年的历史[29,30]。一项含有 203 名 I-III 期 MF 患者的回顾性队列研究的长期随访结果，已证实了采用这种局部治疗的有效性和安全性。[31] 总缓解率（ORR）为 83%（完全缓解[CR]占 50%）。获 CR 患者的 5 年无复发生存率为 42%。整个队列中位 OS 为 16 年，精算 10 年 OS 率为 71%。[30] 局部应用氮芥与采用水剂和软膏制剂的疗效相似，但软膏的过敏反应发生率更低。与 T2 期患者相比，T1 期患者的 ORR 率更高（93%对 72%），完全缓解率也更高（65%对 34%）。而且，与 T2 期患者相比，T1 期患者具有更长的中位 OS（21 个月对 15 个月）和更高的 5 年 OS 率（97%对 72%）。[30] 一项多中心随机 II 期试验对比了 IA 或 IIA 期 MF 患者（N=260）采用局部氮芥凝胶制剂或复合软膏制剂的疗效。[32] 适合参见临床试验的患者在研究登记的 2 年内未接受过局部氮芥治疗，而且他们未接受过既往局部卡莫司汀治疗。根据指数病变严重程度综合评估（CAILS），使用凝胶制剂的缓解率为 58.5%，使用软膏制剂的缓解率为 48%；这些结果符合凝胶制剂组非劣效性标准。未见治疗相关严重不良反应的报告，无全身性吸收情况发生。[32]

合成的类视黄醇（贝沙罗汀和他扎罗汀）以及咪喹莫特 已被用于 MF 和 SS 患者局部治疗。 FDA 批准的贝沙罗汀凝胶已经在 117 位 CTCL 患者参加的两项开放标签、历史数据对照的临床研究中得到了评估[33,34]。一项含有 67 名伴早期 MF 患者的 I-II 期试验中，ORR 为 63%（CR 占 21%）；预期中位缓解持续时间为 99 周。[33] 既往未经过治疗的患者缓解率高于接受过局部治疗者（75%对 67%）。一项含有 50 名伴早期难治性 MF 患者的 III 期多中心研究中，ORR 为 44%（CR 占 8%）。[34] 在经临床和组织学评价为早期斑片或斑块 MF 病变（经治疗稳定或难治）的患者（N=20）中进行的一项小型开放标签先导性研究报告， 0.1%他扎罗汀凝胶能较好耐受，在临床和组织学评估上都是一种有效的辅助局部治疗。[35] 小样本的病例研究显示，咪喹莫特对其它治疗难治的早期 MF 患者有效。[36-38] 贝沙罗汀凝胶是唯一经 FDA 批准用于 MF 和 SS 的局部治疗的合成类视黄醇药物。考虑到局部应用类视黄醇药物及咪喹莫特时常见的皮肤刺激毒性，这些药物最好用于局部、有限区域治疗。

Discussion in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

MF 对于放射非常敏感，最小 IA 期的 MF 患者可以采用局部浅层放疗不加辅助治疗就能有效治疗。[39] 已有报告显示伴早期病变患者单纯采用放疗（N=21）具有很高的无病生存（DFS）率（5 年为 75%；10 年为 64%）。[40] 单病灶患者的 10 年 DFS 率为 85%。最佳的放疗剂量为至少 20Gy，该剂量时的 DFS 率为 91%，无远处失败。另一项关于单病灶 MF 患者（n=18）的报告显示，局部放疗（大部分患者放疗剂量 30.6 Gy）可使 ORR 达到 100%，10 年无复发生存率和 OS 率分别为 86%和 100%。[41] TSEBT 被证实对早期 MF 患者有效，而不需要辅助治疗。[42] 采用 TSEBT 治疗（平均总放疗剂量 30 Gy）的 T1 期或 T2 期患者（N=57）中，ORR 为 95%；T1 期和 T2 期疾病患者当中分别有 87.5%和 85%获得完全缓解。[42] 中位随访 114 个月，5 年 DFS 和 OS 率分别为 50%和 90%。10 年 OS 率为 65%。[42] TSEBT 也被证实对厚斑块病灶（T2）或肿瘤期（T3）患者有效。在一项对 148 位 T2 和 T3 期患者的回顾性分析中，单独接受 TSEBT 或联合辅助性的盐酸氮芥局部治疗，完全缓解率显著高于单独应用盐酸氮芥时（T2 期：76%对 44%，T3 期：44%对 8%）。[43]TSEBT 的标准剂量为 30-36 Gy（分次给药持续 8-10 周），但近期研究表明较低放疗剂量可能已有足够疗效。一项对 T2-T4 期疾病患者（N=102；不包括伴皮肤外病变患者）的回顾性研究显示，采用 TSEBT 5 至＜30 Gy 的 ORR（改善>50%）为 96%，CR 率占 31%。[44] 5 至<10 Gy（n=19），10 至<20 Gy（n=52），及 20 至<30 Gy（n=32）亚组的 ORR 分别为 90%，98%和 97%。T2 期患者组采用 5 至＜30Gy 的 TSEBT 的 CR 率高于 T3 期患者组（41%对 17%）。[44] 在 T2 或 T3 期疾病患者中，不同剂量组的 OS 和 PFS 之间不存在显著性差异，并与接受标准剂量 TSEBT（即≥30Gy）的结果相当。[44] 对于 TSEBT 较低剂量范围 10 至＜20 Gy，尚需进一步评估，尤其作为联合用药方案的一部分时。最近一项前瞻性研究中，IB-IV 期 MF 患者（N=10）采用 TSEBT（每周 1Gy，总共 10Gy）。[45] ORR 为 90%，70%患者获得 CR 或良好的部分缓解（PR）（受斑片/斑块影响皮肤＜1%）。中位缓解持续时间为 5 个月。低剂量 TSEBT 在这部分患者人群中耐受性良好；关于 TSEBT 在联合方案中的使用尚需进一步研究。

采用 UVB（包括窄带）的光疗和采用补骨脂素和 UVA（PVUA）的光化疗是早期 MF 患者的有效替代治疗方案。[46-49] 一项对 IA 期或 IB 期患者（N=56）的回顾性分析显示，窄带 UVB 光疗（n=21）和 PUVA（n=35）具有类似的 CR 率（81%对 71%）和中位无复发间隔（24.5 个月对 23 个月）。[46] 另一项对较大数量伴早期 MF（IA－IIA 期；N=114）患者的回顾性分析显示，窄带 UVB 光疗（n=19）和 PUVA（n=95）也具有类似的 CR 率（68%对 62%）和中位至复发时间（11.5 个 对 14 个月）。[48] 一项对接受 PUVA 后获得 CR 的早期 MF 患者（N=66）长期随访数据的回顾性分析显示，IA 期病变患者的 10 年 DFS 率为 30%，IB/IIA 期病变患者 10 年 DFS 率为 50%。[47]中位随访时间 94 个月。10 年 OS 率分别为 82%和 69%；有趣的是，OS 结果并不因复发状况不同而存在差异。三分之一患者出现慢性光损伤和继发皮肤恶性肿瘤体征。[47] 应当指出的是，UV 的累积剂量使 UV 相关的皮肤恶性肿瘤发生的风险增高。因此，光疗可能不适合有鳞状细胞癌、基底细胞癌或黑色素瘤病史的患者。窄带 UVB 的皮肤毒性反应小于宽带 UVB 和 PUVA，因此，对于早期斑片或薄斑块病灶患者，开始治疗时应首先选择窄带 UVB 而不是 PUVA。

### *全身治疗*

关于 CTCL 患者的多种全身性治疗选择存在大量数据资料，尽管主要来源于小型临床研究。长期以来，关于 CTCL 的缓解标准的制定一直差强人意，缺乏经得起验证的缓解评估标准。最近研究中已纳入了缓解评估共识，并对较新的 FDA 批准药物的疗效进行了中心评估。

经作用于皮肤的初始治疗无效的患者，应首先选择全身治疗（体外光分离置换疗法（ECP）、干扰素、全身应用类视黄醇、或组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂）而不是传统化疗（见指南“SYST-CAT A”下 MFSS-A

Discussion in Progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

页）。多药联合化疗通常仅用于过往多药治疗无效（包括单药化疗和联合方案）或具有巨块型淋巴结或实体器官病变的患者。无其他不良预后特点时，推荐在多种局部的和作用于皮肤的治疗失败后才使用全身治疗。

ECP 是利用补骨脂素和体外 UVA 照射的一种免疫调节治疗。该方法通过白细胞分离术，清除体内的白细胞，然后用 8-甲氧基补骨脂素处理白细胞，再暴露于 UVA，最后将白细胞回输给患者。ECP 是一项应用较长时间的 MF 治疗方法，特别适用于已有血液受累或有血液受累风险的患者（红皮病 III 期或伴 Sezary 综合征的 IVA 期病变）。[50-52] 在多项小型回顾性研究中，CTCL 采用 ECP 治疗（通常应用 6 个月以上）的 ORR 约为 50%-70%，CR 占 15%-25%；其中一项报告中位 OS 为 6-8 年，5 年 OS 率为 80%。[52-54] 一项对 19 项研究（5 项研究采用 ECP 单药，14 项研究采用联合治疗）的荟萃分析纳入了 400 名以上 CTCL 患者中，结果显示所有期 CTCL 患者的总 ORR 为 56%，18%获得 CR。[51] ECP 单药治疗的 ORR 为 55.5%，15%获得 CR。[51] 红皮病（T4）和 SS 的相应缓解率为 58%（15%完全缓解）和 43%（9.5%完全缓解）。关于对含 ECP 联合方案的评估在下文“联合治疗”章节中讨论。

类视黄醇[全反式维甲酸（ATRA）、13-顺维甲酸和它们的合成类似物阿曲汀和异维甲酸]和干扰素用于治疗 CTCL 已经有许多年。[55,56] α 干扰素（IFN）单药治疗的 ORR 大于 70%，完全缓解率＞20%。[55] IFNγ 已被证明对 IFNα 和其它局部或全身治疗难治的各期 CTCL 患者有效。[57]

有两项多中心临床试验评价了口服贝沙罗汀治疗难治或顽固早期和晚期 CTCL[58,59]。对既往治疗难治的早期（IA-IIA 期）CTCL 患者中，贝沙罗汀耐受性良好，采用 300mg/m$^2$/日剂量的 ORR 为 54%（n=28）。[59] 采用这个剂量时疾病进展率为 21%，报告时中位缓解持续时间未达到。在对既往治疗难治的晚期 CTCL（IIB-IVB）患者中，采用 300mg/m$^2$/日剂量时（n=56）有 45%患者获得临床 CR 及 PR。采用高于 300mg/m$^2$/日剂量时（n=38），ORR 为 55%，包括 13%临床完全缓解。[58] 在开始治疗前使用适当的药物，则副作用是可逆的和可控制的。在一项回顾性比较研究中，ATRA 和贝沙罗汀治疗复发 MF 和 SS 患者的疗效相似（具有适度的单药疗效）。[60] 贝沙罗汀（口服胶囊）已获 FDA 批准用于治疗难治性 CTCL。

HDAC 抑制剂是一类新型药物，是组蛋白去乙酰化、细胞周期阻滞和凋亡的强效诱导剂。HDAC 抑制剂伏立诺他和罗米地辛对于难治性 CTCL 患者的疗效和安全性已在 II 期临床试验中得到评估。[61-64] 在一项涉及 74 名伴顽固、进展性或难治性 IB-IVA 期 MF/SS 患者的 IIb 期研究中，伏立诺他的 ORR 为 30%，中位至进展时间为 5 个月。[62] 伴晚期病变（IIB 或更晚期）缓解者的中位至进展时间为 9.8 个月。[62] 接受贝沙罗汀胶囊和地尼白介素-白喉毒素连接物患者的缓解率和中位缓解持续时间看来类似。伏立诺他是首个获 FDA 批准可用于治疗接受两种全身治疗时或之后的进展性、顽固性或复发性 CTCL 患者的 HDAC 抑制剂。对此前 IIb 期临床试验中受益于伏立诺他治疗的患者及接受 2 年或更长时间伏立诺他治疗患者（n=6）进行的 *Post-hoc* 子集分析结果，为既往接受过大量治疗的患者（无论既往的治疗是否失败）应用伏立诺他的长期安全性和临床获益提供了部分证据。[65]

在 167 位既往治疗无效的 CTCL 患者中进行的两项开放标签临床研究[枢纽性 2B 期临床研究（GPI-04－0001）以及 NCI 1312（支持性研究）]，证实了罗米地辛单药治疗的疗效[64,66]。枢纽性 IIb 期临床研究（GPI-04－0001）招募了 96 名 IB-IVA 期 CTCL 患者（71%患者伴有≥IIB 期晚期病变；中位 2 次既往全身性治疗）。[64] ORR 为 34%（CR 占 6%）。伴晚期病变患者中，38%达到客观缓解（CR 占 7%）[64,67]。中位至缓解时间和中位缓解持续时间分别为 2 个月和 15 个月。初始基线具有中至重度症状的 65 位患者中，有 28 例（43%）瘙痒症状得到改善，其中 11 例未能得到客观

Discussion Update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

缓解。[67] 这个结果和在类似人群（N=71）采用相同罗米地辛剂量和用药方案的小样本 NCI 1312（支持性研究）研究的发现一致，该研究中罗米地辛治疗患者的 ORR 为 34%（CR 占 7%），中位缓解持续时间为 14 个月。[68] 在这项枢纽研究中，罗米地辛还在血液受累的患者中产生显著临床缓解。[69] 可评估患者（n=27）中综合评估的 ORR 为 32%，包括 2 例临床完全缓解。对这两项国际多中心研究汇总分析显示，可评估的人群（至少接受 2 周期罗米地辛；n=135）的客观缓解率为 41%（完全缓解 7%）。[63] IIB 期及以上 MF 患者缓解率为 42%，SS 患者缓解率为 58%。中位缓解持续时间和中位至进展时间分别为 15 个月和 8 个月。[63] 罗米地辛已获 FDA 批准可用于治疗已接受至少一次既往全身治疗的 CTCL 患者。

地尼白介素-白喉毒素连接物是白介素-2（IL-2）和白喉毒素的重组融合蛋白，其靶点为恶性 T 和 B 细胞表达的高亲和力 IL-2 受体（CD25）。尽管基于 III 期研究地尼白介素-白喉毒素连接物已获 FDA 批准可用于治疗顽固性或复发性 CTCL 患者[70,71]，但现在该药已停止使用（2012 年 6 月起）；制药商最近终止了一项关于 PTCL 的 III 期研究，以优先发展该药的新改进配方。

传统细胞毒性全身化疗仅作为晚期患者（即 IIB-IV 期，见指南 MFSS-A 治疗页“SYST-CAT-B”和“SYST-CAT-C”下的治疗）或大细胞转化患者（见 MFSS-6 和 MFSS-A 页“SYST-CAT-C”下治疗）的初始治疗，及对作用于皮肤的治疗和全身生物治疗难治的早期病变患者（见 MFSS-5 难治性病变页）的二线治疗。采用小剂量甲氨蝶呤治疗早期 MF 和 SS 已有多年历史，虽然数据有限[72,73]。已在曾行大量治疗的晚期 CTCL 患者中评估了吉西他滨单药治疗的疗效，并在初治患者中评估了吉西他滨作为前线治疗的疗效。[74-77] 另一核苷类似物喷司他丁单药治疗或与 IFNα 联合治疗均显示对晚期 MF 或 SS 患者有效。[78-80] 有限数据同样表明，烷化剂替莫唑胺口服和蛋白酶体抑制剂硼替佐米对初治 MF 患者具有一定疗效。[81,82]

聚乙二醇脂质体阿霉素单药治疗对既往接受过治疗的、晚期或难治性 CTCL 患者具有很好的疗效。[83-85] 在一项小型前瞻性 II 期研究中，曾行既往治疗的 CTCL 患者（N=19；MF，n=13［包括转化的 MF，n=3］；SS,n=3）采用聚乙二醇脂质体阿霉素治疗的 ORR 为 84%（CR 占 42%），I-IIA 期和 IIB-IV 期患者的 ORR 之间未见显著差异。[84] 中位观察 23 个月后，中位无事件生存期和 OS 分别为 18 个月和 34 个月。在另一项前瞻性研究中，晚期或难治性 MF/SS 患者（N=25）采用聚乙二醇脂质体阿霉素治疗的 ORR 为 56%（CR 占 20%）。[85] 中位 OS 为 44 个月。一项来自 EORTC 的 II 期多中心试验评估了聚乙二醇脂质体阿霉素在接受至少 2 次既往全身性治疗后无效或复发的晚期 MF 患者（IIB、IVA、IVB 期，N=49）中的作用。[86] ORR 为 41%（CR 占 6%）。中位至进展时间为 7 个月，中位缓解持续时间为 6 个月。聚乙二醇脂质体阿霉素单药治疗耐受性良好，没有 3 级或 4 级血液毒性反应；最常见的 3 或 4 级毒性反应包括除手足之外部位皮肤毒性反应（6%）、全身症状（4%）、胃肠道毒性反应（4%）和感染（4%）。[86] 一项最近的 II 期研究评估了聚乙二醇脂质体阿霉素继以口服贝沙罗汀对晚期或难治性 CTCL 患者（N=37；IV 期，n=21［包括 SS，n=7］IIB 期，n=10；难治性，n=6）的疗效。[87] 8 剂脂质体阿霉素（16 周）治疗的 ORR 为 41%，其中 2 名患者获得临床完全缓解（n=34，可评估）。接受脂质体阿霉素治疗 16 周后可达最大疗效；序贯性使用贝沙罗汀并不能改善缓解率或缓解持续时间。随访时发现（存活患者中位随访为 7.5 个月）中位 PFS 约为 5 个月。[87]

普拉曲沙是一种叶酸类似物，适用于复发/难治性外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）患者，也被证实对 CTCL 患者有效。在一项多中心剂量探索研究中，评估了普拉曲沙 10mg/m2 至 30mg/m2 （每周一次，3 周内持续给药 2 周或 4 周内持续给药 3 周）对复发或难治性 CTCL 患者（N=54；MF n=38[70%]；SS，n=15［28%］）的疗效。[88] 患者已接受中位 4 次既往全身治疗（范围 1-11 次）。推荐给药方案被定为 15mg/m2 每周一次，持续 3

Discussion Update in progress

周（4 周周期）。该研究中所有可评估患者的 ORR 为 41%（CR 占 5.5%）。在接受推荐给药方案的患者中（剂量探索队列和扩大队列中，n=29），ORR 为 45%（CR 占 3%）。[88] 因此，小剂量普拉曲沙被证实对已经过多前期治疗的 CTCL 患者具有很高的疗效。

基于临床研究和病例报告的有限资料，脂质体阿霉素、地尼白介素-白喉毒素连接物和吉西他滨被证明对转化的 MF 患者具有一定疗效[85,89,90]。PROPEL 试验评估了普拉曲沙（7 周周期中，每周一次 30mg/m2 持续 6 周）对 PTCL 的疗效，该实验的复发/难治性转化 MF（n=12）患者亚组中，研究者和独立评估中心获得的 ORR 分别为 58%和 25%[91,92]。研究者评估发现的中位缓解持续期为 4 个月，中位 PFS 为 5 个月。中位 OS 为 13 个月。[91]

***联合治疗***

联合生物治疗或非细胞毒治疗不同于联合化疗，其在单药治疗失败时或疾病、或晚期、进展性、难治性疾病的情况下使用（见指南 MFSS-A 页“联合治疗”下的方案）。CTCL 选择这些全身性联合方案的理由在于这些方案具有协同作用，但并不增加毒性。常联用全身性药物和作用于皮肤的治疗以获得最大的临床疗效。用于 CTCL 患者的数种联合治疗已在临床试验中得到了研究。最常使用的联合治疗包括光疗 + IFN 或全身类视黄醇、ECP + IFN 或全身类视黄醇，或 ECP + IFN + 全身类视黄醇。[93-99] 在一项 I 期试验中（N=15）；IB 期至 IVB 期患者采用 PUVA 联合 IFNα 治疗的 ORR 为 93%（CR 占 80%），中位缓解持续时间超过 23 个月。[93] 一项前瞻性随机研究对比了 IFN 联合 PUVA 与 IFN 联合类视黄醇对 I 期或 II 期 CTCL 患者（N=82，可评估）的疗效，IFN 联合 PUVA 方案对该患者人群具有显著较高的完全缓解率（70%对 38%）。[97] 在一项 II 期研究中，症状性 MF/SS 患者（N=63；IA-IIA，n=43；IIA-IIB 期，n=6；III-IVA 期，n=14）。采用 IFN 联用 PUVA（获 CR 患者继以 PUVA 维持治疗）时，75%患者获得完全缓解，中位缓解持续时间 32 个月。[99] 5 年 DFS 和 OS 率分别为 75%和 91%。在另一项前瞻性 II 期研究中，早期 MF（IA-IIA 期；N=89）患者采用小剂量 IFNα 与 PUVA 联合方案的 ORR 为 98%（CR 占 84%）。[94] 小剂量贝沙罗汀联合 PUVA 也可使对既往治疗难治或不耐受的各期 MF/SS 患者（小群体，N=15）的 ORR 达 93%（CR 占 47%）。[100] 然而，一项 EORTC 的 III 期随机研究最近报告称，早期 MF 患者（IB 期和 IIA 期；N=93）采用贝沙罗汀和 PUVA 联合方案或单用 PUVA 的结果之间未显示出显著性差异。[101] 联合方案组的 ORR 为 77%（31%获 CR），单用 PUVA 组 ORR 为 71%（22%获 CR）；中位缓解持续时间分别为 5.8 个月和 9.7 个月。观察到联合治疗组患者需要较少 PUVA 照射期及较低 UVA 剂量即可获得完全缓解的趋势，尽管差异并不显著。[101] 由于患者人数太少，该试验被提前关闭。

联用生物制剂和 ECP 已被证实可改善晚期 CTCL 患者的缓解率[53,98,102]。在一项回顾性研究中，晚期 CTCL 患者（N=47）采用 ECP ± 生物制剂（即 IFN、全身类视黄醇、沙格司亭）的 ORR 为 79%（CR 占 26%），中位 OS 为 74 个月。[98] 伴血液受累的 III 或 IV 期病变患者亚组的中位 OS 为 55 个月。与单纯接受 ECP 相比，联合治疗方案（ECP + IFN 和/或全身类视黄醇）具有较高的缓解率（84%对 75%）和中位 OS（74 个月对 66 个月），尽管采用联合治疗方案的患者伴有不良预后特点；然而，两组间的结果差异无统计学意义。[98] 最近一项回顾性队列研究中，SS 患者（N=98）接受 3 个月以上 ECP，并联用 1 种或更多种生物制剂（即 IFNα、全身类视黄醇，IFNγ 和/或 GM-CSF），ORR 为 75%，30%患者获完全缓解。[102] 该研究中，大部分患者采用了 ECP 联合 IFNα（89%）和/或全身类视黄醇（86%）；30%患者采用了 ECP 联合 IFNα 及全身类视黄醇。自确诊时起的 5 年 OS 率为 55%，中位 OS 为 65%。[102]IIIB、IVA1、IVA2 及 IVB 期患者亚组的 5 年 OS 率分别为 80%、80%、76%和 0%。基线较高的单核细胞百分比与完全缓解率显著相关。[102]

Discussion Update in Progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

已有全身类视黄醇治疗与其他生物反应调节剂联合用于晚期患者的相关研究。报告显示在小型 CTCL 患者病例系列（红皮病性 CTCL 和滤泡性 MF）中，小剂量贝沙罗汀和小剂量 IFNα 联用时具有协同作用。[103] 在一项 II 期研究中，评估了口服贝沙罗汀治疗（标准剂量；300mg/m$^2$/日，至少持续 8 周）加用 IFNα （单用贝沙罗汀 8 周后未获 CR 患者加用 IFN）对 CTCL 患者（N=22；所有分期）的疗效。[104] 在可评估患者中（n=18），采用联合治疗方案的 ORR 为 39%（CR 占 6%）。尽管该方案耐受性良好，其缓解率相对于单用贝沙罗汀所预期的 ORR 未出现改善 [58,59]。贝沙罗汀和地尼白介素-白喉毒素连接物的联合使用特别有令人感兴趣，因为研究显示贝沙罗汀可增加 CD25 在 CTCL 细胞上的表达，从而潜在增加 T 细胞对地尼白介素-白喉毒素连接物的敏感性。在一项 I 期研究中，复发/难治性 CTCL 患者（N=14）采用地尼白介素-白喉毒素连接物联合贝沙罗汀的 ORR 为 67%（CR 占 28.5%）。[105] 最后，在一项长期随访研究中评估了口服异维甲酸联用 IFNα （继以 TSEBT 和局部氮芥和 IFNα 维持治疗）对 MF 患者（N=95；IA-IIA 期，n=50；IIB-IVB 期，n=45）的疗效。[106] ORR 率为 85%，60%患者获 CR；早期 MF 患者（24%缓解者的缓解期＞5 年）的 CR 率为 76%，晚期 MF 患者 CR 率为 40%（17%缓解者的缓解期＞5 年）。伴早期病变患者的 DFS 和 OS 分别为 62 个月和 145 个月。伴晚期病变患者的 DFS 和 OS 分别为 7 个月和 36 个月。伴早期病变 MF 患者的 5 年预期 OS 率为 94%，伴晚期病变 MF 患者该值为 35%。根据多变量分析，疾病分期是生存结局的唯一独立预后因素。[106]

## 基于临床分期的 NCCN 建议

### *主要治疗*

《NCCN 指南》专家组建议被诊断为 MF/SS 的患者在擅长治疗这种病的专门研究中心治疗。应当指出的是，与其他 NHL 亚型不同，MF/SS 的缓解标准与其预后无关。常根据临床指标决定继续原治疗方案或改用其他方案。基于一个国际专家组达成的共识，最近公布了一项详细的 MF/SS 缓解标准提案。[21]

IA 期病变患者单独采用作用于皮肤的治疗具有良好的预后，与相匹配的对照人群相比其预期寿命未发生改变 [8,12]。IA 期患者主要采用作用于皮肤的治疗，可单一治疗，或联合其它作用于皮肤的治疗，包括局部放疗（见 MFSS-4 页）。推荐进行局部放疗（12-36 Gy），特别是只有单病灶的情况。可选择的治疗方案包括局部应用皮质类固醇，局部化疗（即氮芥或卡莫司汀）、局部应用类视黄醇（即贝沙罗汀或他扎罗汀）、局部应用咪喹莫特、和/或光疗（UVB 用于斑片病灶或薄斑块病灶；PUVA 用于厚斑块病灶）（见 MFSS-A 页）。初始治疗后获部分缓解的患者（即伴有顽固性 T1 皮肤病变）应选择上文所列建议疗法中的其他方案。

IB-IIA 期患者需要较广泛的皮肤治疗（见 MFSS-5 页）。局部使用类视黄醇不推荐用于广泛皮肤受累的患者，因为这些疗法可产生明显刺激。除了其它用于 IA 期病变的作用于皮肤的治疗（如上所述），对于皮肤症状严重或有广泛厚斑块病灶或肿瘤病灶的患者，TSEBT（12-36 Gy）也是一种治疗选择（见 MFSS-A 页）。尽管 TSEBT 对 T1 病变（IA 期）非常有效，但因为它的毒性相对较大，长期治疗结果并无优势，仅用于广泛性或顽固性皮肤病变治疗。TSEBT 后采用干扰素或贝沙罗汀全身治疗以维持缓解是一种通行的做法。对于广泛治疗无效的患者，必须加用其他治疗。伴顽固性 T1 皮肤病变患者应选择用于治疗 1A 期病变患者的作用于皮肤的治疗方案；伴顽固性 T2 病变患者应选择用于上述治疗广泛性皮肤受累患者所列治疗中的其他方案。

伴有 B1 血液受累的早期疾病（IA 期，IB-IIA 期）患者最好采用与伴有 B1 血液受累的 III 期疾病的加强治疗相同的治疗（见下文讨论）。具有向亲毛囊型或大细胞转化（LCT）组织学证据者，常采用对 IIB 疾病所述的方法进行治疗（见下文讨论）。

Discussion
Updates in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

IIB 期患者和/或具有亲毛囊型或 LCT 组织学证据的患者可分成两类：1）局限性肿瘤病变 ± 斑片/斑块病变；或 2）广泛性肿瘤病变，转化性和/或亲毛囊性病变（见 MFSS-6 页）。对于伴肿瘤病变患者，若疑有大细胞转化则需行再次活检。局限性肿瘤病变患者可行肿瘤病变部位局部放疗。可考虑采用联合治疗或辅助性全身治疗（SYST-CAT A：类视黄醇、IFN，HDAC 抑制剂、ECP、甲氨喋呤[每周≤100mg]）以提高总体缓解率和缓解持续时间。上文所述用于 I-IIA 期病变的作用于皮肤的治疗可用以治疗残存的斑片或斑块病灶。

广泛性肿瘤病变患者采用 TSEBT 或全身治疗 ± 作用于皮肤的治疗。对于接受 TSEBT 治疗的患者，可考虑采用辅助治疗加全身治疗（SYST-CAT A）以提高缓解持续时间。对于全身治疗，推荐治疗选择包括 SYST-CAT A 中所列方案（如上所列）、SYST-CAT B 所列方案（一线：脂质体阿霉素、吉西他滨；二线：苯丁酸氮芥、喷司他丁、依托泊苷、环磷酰胺、替莫唑胺、甲氨蝶呤[每周>100mg]、硼替佐米、小剂量普拉曲沙）、或 SYST-CAT C 所列方案（脂质体阿霉素、吉西他滨、罗米地辛、小剂量或标准剂量普拉曲沙，《NHL 指南》中对 PTCL 的推荐治疗方案）、或联合治疗。

全身治疗是 LCT 患者的初始治疗（见 MFSS-6 和 MFSS-A 页）。如果无侵袭性生长证据，进行 SYST-CAT A 或 SYST-CAT B 全身治疗是恰当的。惰性/斑块性亲毛囊性 MF 患者（无 LCT 证据）在采用 SYST CAT B 或 SYST CAT C 所列方案之前，应首先考虑 SYST-CAT A 所列治疗方案。对于呈侵袭性生长的 LCT，《NHL 指南》专家组建议采用 SYST-CAT C 中所列全身治疗选择。联合治疗方案通常仅用于治疗复发或难治性或皮肤以外病变患者的治疗。初始治疗结束后，伴顽固性 T1 期或 T2 期病变患者应选择用于治疗局限性（T1）或广泛（T2）皮肤受累的作用于皮肤的治疗方案。伴顽固性 T3 期局限性病变患者应继续采用局部放疗加辅助全身治疗（SYST-CAT A）或全身治疗（±作用于皮肤的治疗以及±放疗）。伴顽固性 T3 期病变患者应继续接受 TSEBT、全身治疗或联合治疗 ± 作用于皮肤的治疗。

III 期患者的治疗取决于血液受累程度（见 MFSS-7 页）：无明显血液受累（B0）、或有一定程度血液受累（B1）但而受累程度不及 SS 中所观察到的（B2）。无明显血液受累的患者接受广泛的作用于皮肤的治疗（与 IB-IIA 期的推荐治疗方法相似，见 MFSS-A 页）。III 期病变患者应谨慎使用广泛的作用于皮肤的治疗，因为除局部类固醇激素之外的治疗可能耐受性欠佳。光疗（PUVA 或 UVB）或 TSEBT 可能在这些患者中成功使用。对于血液受累的 III 期患者，ECP 可能是更为适合的全身治疗。其他治疗包括 SYST-CAT A 所列的其他治疗方案 ± 作用于皮肤的治疗。为减少皮肤症状，全身治疗应当联合中强度皮质类固醇使用。由于此类患者发生继发性感染的风险加大，因此应当考虑使用抗生素治疗。缓解不充分或伴顽固性病变患者应采用初始治疗列表中其他治疗选择（广泛的作用于皮肤的治疗或用于血液受累的治疗，SYST-CAT A ± 作用于皮肤的治疗）。

IV 期病变包括 SS 和非 Sezary 或内脏（实体器官）病变。SS 患者可采用单药全身治疗（SYST-CAT A 中所列药物）或联合治疗（见 MFSS-8 和 MFSS-A 页）。目前仍缺乏全身性应用类视黄醇联合 TSEBT 以及伏立诺他联合光疗或 TSEBT 的安全性数据。非 Sezary 病变或实体器官性病变常常采用全身治疗（SYST-CAT B 或 SYST-CATC）± 放疗以局部控制。这些患者可能会表现出更具侵袭性的生长特性。如果没有侵袭性生长的证据，则选择 SYST-CAT B 中全身治疗方案可能更为合适。发现存在侵袭性生长证据的病例，首选 SYST-CAT C 中所列的方案。化疗后可考虑采用辅助性生物治疗来改善缓解持续时间。

Discussion in progress
Update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

所有出现缓解（和/或临床获益）的患者（IA 期到 IV 期）都应当考虑维持治疗或采用逐渐减量治疗来延长缓解持续时间。初始治疗后部分缓解或疾病复发的患者，在接受针对难治性疾病的治疗前，应当接受一线治疗方案中的其他方案治疗以增加缓解率。此外，疾病复发始或持续的患者可考虑参加临床试验。IV 期患者应当考虑参加临床试验。

***难治、进展或高危/晚期疾病***

*异基因干细胞移植的作用*

自体干细胞移植（SCT）已经用于治疗 CTCL 患者，但并不常用。总的来看，这种治疗方法的缓解期较短，因此限制了其效用和使用。[107] 关于晚期 MF 和 SS 采用异基因 SCT 治疗，仅有个案报道和小系列研究 [107-111] 或回顾性研究进行了报告。[112-114] 这些已发表的病例中，有些病例对移植物抗宿主病（GVHD）和肿瘤缓解之间的关系，或 GVHD 与撤销（或减量）免疫抑制剂后再次诱导缓解的关系进行了报道，显示移植物抗肿瘤效应可能在异基因 SCT 所获得的疾病控制程度方面起着重要作用 [108,109,111-113]。一项荟萃分析基于源自文献的患者病例（N=35）比较了 MF 和 SS 患者的异基因 SCT 和自体 SCT 的结局。[115] 分析结果显示接受异基因 SCT 患者具有更好的 OS 结局和更长的缓解持续时间。[115] 异基因 SCT 组中大多数患者（70%）发生了顽固性移植物抗宿主病（GVHD），主要呈轻至中度的严重度。接受自体 SCT 患者中大多数死亡病例源于疾病进展 [115]，而与异基因 SCT 相关的死亡可能更多源于非复发死亡（NRM）。已发表报告中异基因 SCT 所伴的 NRM 发生率约为 21%-25%。[112-114] 一项研究中评估了 TSEBT 联用异基因 HSCT 对晚期 CTCL（N=19）的作用，ORR 为 68%（58%获完全缓解），报道时未达到中位 OS；TRM 率为 21%。[113] 一项对注册于 EBMT 数据库的 MF/SS 患者（N=60）的回顾性分析结果显示，采用异基因 SCT 的 3 年 PFS 和 OS 率分别为 34%和 54%。[112] 2 年时的 NRM 率为 22%。不同组织学类型的结局之间未见显著性差异。然而，晚期疾病患者的 3 年复发率显著高于早期疾病患者（53%对 25%；P=0.02）。降低强度预处理（RIC）组比清髓性预处理组具有显著降低的 2 年 NRM 率（14%对 49%；P=0.021）及更高的 3 年 OS 率（63%对 29%；P=0.019）；两亚组的 2 年复发率之间无差别。此外，与源自非亲缘性供者的移植组相比，源自匹配的亲缘性供者的移植组也具有显著降低的 NRM 率（16%对 40%；P=0.035）和更高的 OS 率（63%对 24%；P=0.001）。[112] 对于晚期 CTCL 患者来说，异基因 SCT 似乎是一种有希望的治疗方法。尚需更多前瞻性研究数据以确定异基因 SCT 对这些患者的作用。

*阿仑单抗*

阿仑单抗（一种人源化抗 CD52 单克隆抗体）对晚期 MF 和 SS 患者显示出令人满意的疗效。[116-121] 研究中曾行大量治疗的晚期 MF 或 SS 患者采用标准剂量阿仑单抗（IV 或 SC；每周三次持续 12 周）的 ORR 为 38%-84%（CR 为 0-47%）；大多数患者在 4-6 个月出现疾病进展 [116,121,122]。一项 II 期研究中，晚期 MF/SS 患者（N=22；III-IV 期占 86%，中位 3 次既往治疗）采用阿仑单抗单药治疗的 ORR 为 55%（CR 占 32%）。[116] 中位至治疗失败时间（缓解患者中）为 12 个月。最近一项关于曾行大量治疗的复发/难治性红皮病 MF 和 SS 患者（N=19）采用阿仑单抗的研究中，ORR 为 84%（CR 为 47%）；中位 PFS 和 OS 分别为 6 个月和 41 个月。[122] 与阿仑单抗相关的主要毒性反应包括骨髓毒性和感染性并发症（包括 CMV 再激活引发的感染），因此提示对较低剂量阿仑单抗进行研究 [118,119]。一项研究中，基于 Sezary 细胞计数，SS 患者（N=14；复发/难治 SS，n=11）接受小剂量阿仑单抗皮下注射（每次给药剂量 3-15mg）短期治疗，ORR 为 86%（CR 为 21%），毒性谱可以接受。[118] 中位至治疗失败时间为 12 个月。采用 10mg 剂量患者中无一出现血液学毒性或感染，证明小剂量阿仑单抗（每剂最多 10mg）可能为曾行治疗的 SS 患者的合理治疗方案。

Discussion Update in Progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

*复发、进展性 IA-IIB 期疾病的治疗*

对于初始采用作用于皮肤的治疗发生进展或无效的伴 IA、IB-IIA 期病变患者，建议参加临床试验，或使用 SYST-CAT A 中所列药物（单药或联合用药）进行全身治疗（见 MFSS-5 页）。作用于皮肤的治疗可作为辅助治疗用于减轻皮肤症状。使用 SYST-CATA 中所列药物无效的患者，应考虑参加临床试验、TSEBT（若未曾使用过）或在无合适临床试验时，按 SYST-CATB 中所列方案采用单药物全身化疗。

对于伴有限程度肿瘤病变（伴或不伴斑片/斑块）的难治性或进展性 IIB 期疾病患者，治疗选择可包括用于治疗 IIB 期广泛肿瘤病变的初始治疗（见 MFSS-6 页）；这些治疗选择包括 TSEBT（± SYST-CAT-A 中用以提高缓解持续时间的辅助性全身治疗）、全身化疗或联合治疗（± 作用于皮肤的治疗）。使用这些治疗方案无效或使用后发生疾病进展的 IIB 期患者，治疗选择包括多药化疗、考虑行异基因 SCT、或参加临床试验。大多数患者在接受多药联合化疗之前普遍已接受过多药治疗（SYST-CAT A 或 SYST-CAT B）或联合治疗。

*复发 III 期疾病或高危疾病的治疗*

对于难治性或进展性 III 期疾病患者，应考虑行联合治疗或参加临床试验（见 MFSS-7 页）；若患者在接受二线治疗过程中仍然对治疗无效或出现疾病进展，可考虑参加临床试验，或使用 SYST-CATB 中所列药物进行全身治疗，或接受异基因 SCT（包括使用非清髓性预处理）。这种情况下也可考虑使用阿仑单抗。对于伴复发（缓解后复发）或顽固性病变（缓解不完全）IV 期 SS 患者或非 Sezary 病变患者，如合适可考虑行异基因 SCT 治疗。对于难治或进展性 SS 患者（初始治疗无效），使用 SYST-CAT B 中所列药物进行全身治疗、使用阿仑单抗治疗、或参加临床试验均为合适的治疗选择。对于难治或进展性非 Sezary 或内脏病变患者，应考虑参加临床试验。

*对异基因 SCT 的考虑*

如上所述，对采用初始治疗后疾病进展或对治疗无效的 IIB-IV 期疾病患者，可以考虑行异基因 SCT 治疗。对于合适的患者（多种全身治疗/联合治疗或充分尝试作用于皮肤的治疗失败的 IIB 期或 III 期 MF 患者；初始治疗采用全身治疗、联合治疗和/或多药化疗之后复发或缓解不完全的高危 IV 期患者），可请求会诊以探讨移植问题。通常来讲，生物治疗方案失败且单药化疗失败的患者才考虑接受异基因 SCT。如果合适，移植前可考虑采用 TSEBT 实施减细胞治疗。仅在皮肤部位伴有复发/难治性病变的患者，不应考虑移植治疗。异基因 SCT 治疗的理想时机是在患者病情在诱导治疗后获得良好控制，并且病情进展到异基因 SCT 后缓解或生存机会较低之前。这尤其适用于初始治疗后复发（或伴顽固性病变）的高危 IV 期疾病患者。对于这些患者，应在治疗阶段及早考虑行异基因 SCT 治疗，以便使移植前诱导治疗的疗效最大化。因此，对于高危 IV 期疾病，不应将异基因 SCT 作为“最后手段”。

目前，除了异基因 SCT 有此可能外，还没有可对晚期患者产生可靠的持久缓解或治愈的确定治疗方法。对于所有复发或疾病进展的患者，《NCCN 指南》建议将参加临床试验作为一个治疗选择。

## MF/SS 患者的支持治疗

### *瘙痒的治疗*

瘙痒症状可见于大多数（将近 90%）CTCL 患者，可能降低患者的生活质量[123,124]。对于 MF/SS 患者，应在每次就诊时评估其瘙痒状况。应排除可引起瘙痒的其他潜在原因（如接触性皮炎、特应性皮炎、银屑病、其他皮肤炎症）。应确定瘙痒的程度（局部还是广泛性），应注意病变部位和局部瘙痒间的潜在关系。每日使用保湿剂和润肤剂有助于维护和保护皮肤的屏障功能。对瘙痒症状的治疗需要优化使用作用于皮肤的治疗和全身治疗。局部应用类固醇（±闭合给药模式）可能对早期病变及伴随

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

的瘙痒有效。[125,126] 全身治疗的一线选择包括抗组胺药、三环类抗抑郁药多虑平或抗惊厥药加巴喷丁[125,127]。作为二线治疗时，全身治疗可考虑选用神经激肽-1 受体拮抗剂阿瑞吡坦、四环类抗抑郁药米氮平或选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂[125,127-129]。若使用上述药物后瘙痒症状不缓解，可考虑口服阿片受体拮抗剂纳曲酮。[130-132]

***感染的预防和治疗***

感染性并发症常见于 MF/SS 患者，尤其皮肤细菌感染和皮肤疱疹病毒感染（如 HSV 或 HZV 感染）。[133] 在 MF/SS 患者回顾性队列研究中，细菌血症/脓毒血症和细菌性肺炎被报告为感染所致死亡的主要原因。[133] 对于 MF/SS 患者，可采用一些预防性措施以减少感染并发症发生。这些措施包括维护/保护皮肤屏障（常规使用皮肤保湿剂和/或润肤剂），采用漂白浴或浸泡（仅用于有限区域），避免使用中央静脉导管（尤其红皮病患者）以及金黄色葡萄球菌（金葡菌）定植时预防性使用莫匹罗星。对于接受含阿仑单抗方案治疗的 MF/SS 患者，应严密监测 CMV 再激活，并预防性使用抗病毒药以防发生明显 CMV 疾病（参见《指南》NHL 支持治疗章节）。

若伴红皮病患者存在感染或疑有感染，应采用皮肤拭子和鼻腔（鼻孔）细菌培养检测金葡菌感染和定植。若感染区域有限，漂白浴或浸泡可能有效。抗菌治疗包括鼻内应用莫匹罗星和/或口服双氯西林或头孢氨苄。对于疑有耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）感染病例，应考虑使用甲氧苄啶/新诺明(TMP/SMX)或强力霉素。若使用上述药物后感染状况无改善，或疑有菌血症，应开始给予万古霉素。关于合理使用万古霉素的更多信息，列于《NCCN 肿瘤相关感染的预防和治疗指南》（nccn.org 也可查到）。

革兰阴性杆菌感染常见于坏死性肿瘤病例，并可引起严重的并发症如菌血症/脓毒血症。若溃疡性和坏死性肿瘤患者发生感染或疑有感染，应进行血液培养并给予经验性抗菌药物治疗，即使患者无发热。开始应选用广谱抗生素（能同时覆盖革兰氏阴性杆菌和革兰氏阳性球菌）。在这种情况下皮肤/伤口细菌培养的作用尚不清楚。关于存在感染风险的肿瘤患者的经验性治疗的更多信息，列于《NCCN 指南》肿瘤相关感染的预防和治疗部分（nccn.org 也可查到）。

Discussion Update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

## 参考文献

1. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. Blood 2009;113:5064-5073. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19279331.

2. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. Arch Dermatol 2007;143:854-859. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638728.

3. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005;105:3768-3785. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15692063.

4. Vergier B, de Muret A, Beylot-Barry M, et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. French Study Group of Cutaneious Lymphomas. Blood 2000;95:2212-2218. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10733487.

5. Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, et al. Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis. Blood 1998;92:1150-1159. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9694702.

6. Arulogun SO, Prince HM, Ng J, et al. Long-term outcomes of patients with advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma and large cell transformation. Blood 2008;112:3082-3087. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18647960.

7. Benner MF, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. Blood 2012;119:1643-1649. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22160616.

8. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. J Clin Oncol 2010;28:4730-4739. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20855822.

9. de Coninck EC, Kim YH, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and outcome of patients with extracutaneous mycosis fungoides. J Clin Oncol 2001;19:779-784. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157031.

10. Kim YH, Bishop K, Varghese A, Hoppe RT. Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sezary syndrome. Arch Dermatol 1995;131:1003-1008. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7661601.

11. Kim YH, Chow S, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides. Arch Dermatol 1999;135:26-32. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9923777.

12. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, et al. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. Arch Dermatol 2003;139:857-866. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12873880.

13. Vidulich KA, Talpur R, Bassett RL, Duvic M. Overall survival in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: an analysis of prognostic factors in a cohort of patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. Int J Dermatol 2009;48:243-252. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19261011.

14. Talpur R, Singh L, Daulat S, et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome from 1982 to 2009. Clin Cancer Res 2012;18:5051-5060. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22850569.

15. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 2005;53:1053-1063. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16310068.

Discussion update in progress

16. Kim EJ, Hess S, Richardson SK, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. J Clin Invest 2005;115:798-812. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15841167.

17. Thurber SE, Zhang B, Kim YH, et al. T-cell clonality analysis in biopsy specimens from two different skin sites shows high specificity in the diagnosis of patients with suggested mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 2007;57:782-790. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17646032.

18. Zhang B, Beck AH, Taube JM, et al. Combined use of PCR-based TCRG and TCRB clonality tests on paraffin-embedded skin tissue in the differential diagnosis of mycosis fungoides and inflammatory dermatoses. J Mol Diagn 2010;12:320-327. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20203005.

19. Mycosis fungoides cooperative study. Arch Dermatol 1975;111:457-459. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1079128.

20. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood 2007;110:1713-1722. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17540844.

21. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. J Clin Oncol 2011;29:2598-2607. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21576639.

22. Tsai EY, Taur A, Espinosa L, et al. Staging accuracy in mycosis fungoides and sezary syndrome using integrated positron emission tomography and computed tomography. Arch Dermatol 2006;142:577-584. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702495.

23. Lynch JW, Jr., Linoilla I, Sausville EA, et al. Prognostic implications of evaluation for lymph node involvement by T-cell antigen receptor gene rearrangement in mycosis fungoides. Blood 1992;79:3293-3299. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1596570.

24. Hymes KB. Choices in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Oncology (Williston Park) 2007;21:18-23. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17474355.

25. Keehn CA, Belongie IP, Shistik G, et al. The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides. Cancer Control 2007;14:102-111. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17387295.

26. Rosen ST, Querfeld C. Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas. Hematology 2006:323-330. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17124079.

27. Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. Dermatol Ther 2003;16:283-287. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14686970.

28. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. Arch Dermatol 1998;134:949-954. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9722724.

29. Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) in the treatment of mycosis fungoides. Dermatol Ther 2003;16:299-302. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14686972.

30. Kim YH. Management with topical nitrogen mustard in mycosis fungoides. Dermatol Ther 2003;16:288-298. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14686971.

31. Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppe RT. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. Arch Dermatol 2003;139:165-173. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12588222.

32. Lessin SR, Duvic M, Guitart J, et al. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial

Discussion Update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. JAMA Dermatol 2013;149:25-32. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23069814.

33. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, et al. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol 2002;138:325-332. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11902983.

34. 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 Am Acad Dermatol 2003;49:801-815. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14576658.

35. Apisarnthanarax N, Talpur R, Ward S, et al. Tazarotene 0.1% gel for refractory mycosis fungoides lesions: an open-label pilot study. J Am Acad Dermatol 2004;50:600-607. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15034511.

36. Coors EA, Schuler G, Von Den Driesch P. Topical imiquimod as treatment for different kinds of cutaneous lymphoma. Eur J Dermatol 2006;16:391-393. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16935796.

37. Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP, et al. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. J Am Acad Dermatol 2005;52:275-280. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15692473.

38. Martinez-Gonzalez MC, Verea-Hernando MM, Yebra-Pimentel MT, et al. Imiquimod in mycosis fungoides. Eur J Dermatol 2008;18:148-152. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18424373.

39. Hoppe RT. Mycosis fungoides: radiation therapy. Dermatol Ther 2003;16:347-354. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14686978.

40. Wilson LD, Kacinski BM, Jones GW. Local superficial radiotherapy in the management of minimal stage IA cutaneous T-cell lymphoma (Mycosis Fungoides). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40:109-115. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9422565.

41. Micaily B, Miyamoto C, Kantor G, et al. Radiotherapy for unilesional mycosis fungoides. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42:361-364. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9788416.

42. Ysebaert L, Truc G, Dalac S, et al. Ultimate results of radiation therapy for T1-T2 mycosis fungoides (including reirradiation). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:1128-1134. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/15001254.

43. Chinn DM, Chow S, Kim YH, Hoppe RT. Total skin electron beam therapy with or without adjuvant topical nitrogen mustard or nitrogen mustard alone as initial treatment of T2 and T3 mycosis fungoides. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;43:951-958. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10192339.

44. Harrison C, Young J, Navi D, et al. Revisiting low-dose total skin electron beam therapy in mycosis fungoides. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:e651-657. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21489711.

45. Kamstrup MR, Lindahl LM, Gniadecki R, et al. Low-dose total skin electron beam therapy as a debulking agent for cutaneous T-cell lymphoma: an open-label prospective phase II study. Br J Dermatol 2012;166:399-404. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21967035.

46. Diederen 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 Am Acad Dermatol 2003;48:215-219. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12582391.

47. Gathers RC, Scherschun L, Malick F, et al. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 2002;47:191-197. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12140464.

48. Ponte P, Serrao V, Apetato M. Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:716-721. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19929938.

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

49. Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, et al. Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy. Arch Dermatol 2005;141:305-311. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15781671.

50. Edelson R, Berger C, Gasparro F, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. N Engl J Med 1987;316:297-303. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3543674.

51. Zic JA. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. Dermatol Ther 2003;16:337-346. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14686977.

52. Zic JA, Stricklin GP, Greer JP, et al. Long-term follow-up of patients with cutaneous T-cell lymphoma treated with extracorporeal photochemotherapy. J Am Acad Dermatol 1996;35:935-945. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8959953.

53. Gottlieb SL, Wolfe JT, Fox FE, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photopheresis monotherapy and in combination with recombinant interferon alfa: a 10-year experience at a single institution. J Am Acad Dermatol 1996;35:946-957. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8959954.

54. Bisaccia E, Gonzalez J, Palangio M, et al. Extracorporeal photochemotherapy alone or with adjuvant therapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: a 9-year retrospective study at a single institution. J Am Acad Dermatol 2000;43:263-271. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10906649.

55. Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Dermatol Ther 2003;16:311-321. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14686974.

56. Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. Dermatol Ther 2006;19:264-271. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17014481.

57. Kaplan EH, Rosen ST, Norris DB, et al. Phase II study of recombinant human interferon gamma for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J Natl Cancer Inst 1990;82:208-212. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2104937.

58. 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 Clin Oncol 2001;19:2456-2471. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331325.

59. Duvic M, Martin AG, Kim Y, et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol 2001;137:581-593. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11346336.

60. Querfeld C, Rosen ST, Guitart J, et al. Comparison of selective retinoic acid receptor- and retinoic X receptor-mediated efficacy, tolerance, and survival in cutaneous t-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 2004;51:25-32. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15243520.

61. Duvic M, Talpur R, Ni X, et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). Blood 2007;109:31-39. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16960145.

62. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIB multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2007;25:3109-3115. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17577020.

63. Demierre M, Whittaker S, Kim Y, et al. Pooled analyses of two international, multicenter clinical studies of romidepsin in 167 patients with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) [abstract]. J Clin Oncol 2009;27:Abstract 8546. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/8546.

64. Kim Y, Whittaker S, Demierre MF, et al. Clinically significant responses achieved with romidepsin in treatment-refractory cutaneous T-cell lymphoma: final results from a Phase 2B, international, multicenter, registration study

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

[abstract]. Blood 2008;112:Abstract 263. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/263.

65. Duvic M, Olsen EA, Breneman D, et al. Evaluation of the long-term tolerability and clinical benefit of vorinostat in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma 2009;9:412-416. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19951879.

66. Piekarz R, Wright J, Frye R, et al. Final results of a phase 2 NCI multicenter study of romidepsin in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma (PTCL) [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 1657. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/1657.

67. 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 Clin Oncol 2010;28:4485-4491. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20697094.

68. Piekarz RL, Frye R, Turner M, et al. Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:5410-5417. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826128.

69. Kim YH, Demierre MF, Kim EJ, et al. Clinically significant responses achieved with romidepsin in 37 patient with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) with blood involvement [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 2683. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/2683.

70. Olsen E, Duvic M, Frankel A, et al. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2001;19:376-388. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208829.

71. Prince HM, Duvic M, Martin A, et al. Phase III placebo-controlled trial of denileukin diftitox for patients with cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2010;28:1870-1877. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20212249.

72. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Hwang ST. Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in twenty-nine patients. J Am Acad Dermatol 1996;34:626-631. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8601652.

73. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. J Am Acad Dermatol 2003;49:873-878. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14576667.

74. Duvic M, Talpur R, Wen S, et al. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma 2006;7:51-58. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879770.

75. Marchi E, Alinari L, Tani M, et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. Cancer 2005;104:2437-2441. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16216001.

76. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. J Clin Oncol 2000;18:2603-2606. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10893292.

77. Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. Ann Oncol 2010;21:860-863. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19887465.

78. Cummings FJ, Kim K, Neiman RS, et al. Phase II trial of pentostatin in refractory lymphomas and cutaneous T-cell disease. J Clin Oncol 1991;9:565-571. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2066753.

79. Foss FM, Ihde DC, Breneman DL, et al. Phase II study of pentostatin and intermittent high-dose recombinant interferon alfa-2a in advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. J Clin Oncol 1992;10:1907-1913. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1453206.

Discussion Update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

80. Tsimberidou AM, Giles F, Romaguera J, et al. Activity of interferon-alpha and isotretinoin in patients with advanced, refractory lymphoid malignancies. Cancer 2004;100:574-580. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14745875.

81. Tani M, Fina M, Alinari L, et al. Phase II trial of temozolomide in patients with pretreated cutaneous T-cell lymphoma. Haematologica 2005;90:1283-1284. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16154858.

82. 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 Clin Oncol 2007;25:4293-4297. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17709797.

83. Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. Cancer 2003;98:993-1001. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12942567.

84. Pulini S, Rupoli S, Goteri G, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of primary cutaneous T-cell lymphomas. Haematologica 2007;92:686-689. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17488695.

85. Quereux G, Marques S, Nguyen JM, et al. Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sezary syndrome. Arch Dermatol 2008;144:727-733. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559761.

86. Dummer R, Quaglino P, Becker JC, et al. Prospective international multicenter phase II trial of intravenous pegylated liposomal doxorubicin monochemotherapy in patients with stage IIB, IVA, or IVB advanced mycosis fungoides: final results from EORTC 21012. J Clin Oncol 2012;30:4091-4097. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23045580.

87. Straus DJ, Duvic M, Horwitz SM, et al. Final Results of Phase II Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) Followed by Bexarotene (Bex) in Advanced Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL) [abstract]. Blood 2011;118:Abstract 882. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/882.

88. Horwitz SM, Kim YH, Foss F, et al. Identification of an active, well-tolerated dose of pralatrexate in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). Blood 2012. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22394596.

89. Talpur R, Jones DM, Alencar AJ, et al. CD25 expression is correlated with histological grade and response to denileukin diftitox in cutaneous T-cell lymphoma. J Invest Dermatol 2006;126:575-583. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16410787.

90. Awar O, Duvic M. Treatment of transformed mycosis fungoides with intermittent low-dose gemcitabine. Oncology 2007;73:130-135. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18337626.

91. Foss F, Horwitz SM, Coiffier B, et al. Pralatrexate is an effective treatment for relapsed or refractory transformed mycosis fungoides: a subgroup efficacy analysis from the PROPEL study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2012;12:238-243. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22542448.

92. 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 Clin Oncol 2011;29:1182-1189. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21245435.

93. Roenigk HH, Jr., Kuzel TM, Skoutelis AP, et al. Photochemotherapy alone or combined with interferon alpha-2a in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J Invest Dermatol 1990;95:198S-205S. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2258636.

94. Rupoli S, Goteri G, Pulini S, et al. Long-term experience with low-dose interferon-alpha and PUVA in the management of early mycosis fungoides. Eur J Haematol 2005;75:136-145. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16000130.

95. McGinnis KS, Shapiro M, Vittorio CC, et al. Psoralen plus long-wave UV-A (PUVA) and bexarotene therapy: An effective and synergistic combined adjunct to therapy for patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. Arch

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

Dermatol 2003;139:771-775. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12810509.

96. Kuzel TM, Roenigk HH, Jr., Samuelson E, et al. Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the Sezary syndrome. J Clin Oncol 1995;13:257-263. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7799028.

97. Stadler R, Otte HG, Luger T, et al. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon -2a plus acitretin versus interferon -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. Blood 1998;92:3578-3581. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9808550.

98. Suchin KR, Cucchiara AJ, Gottleib SL, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with combined immunomodulatory therapy: a 14-year experience at a single institution. Arch Dermatol 2002;138:1054-1060. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12164743.

99. Chiarion-Sileni V, Bononi A, Fornasa CV, et al. Phase II trial of interferon-alpha-2a plus psolaren with ultraviolet light A in patients with cutaneous T-cell lymphoma. Cancer 2002;95:569-575. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209749.

100. Rupoli S, Pimpinelli N, Goteri G, et al. Low Dose Bexarotene and Ultraviolet A Photochemotherapy (PUVA) In a Prospective Phase II Clinical Study for Refractory and/or Resistant Cutaneous T Cell Lymphomas (CTCL) [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 3953. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/3953.

101. Whittaker S, Ortiz P, Dummer R, et al. Efficacy and safety of bexarotene combined with psoralen-ultraviolet A (PUVA) compared with PUVA treatment alone in stage IB-IIA mycosis fungoides: final results from the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force phase III randomized clinical trial (NCT00056056). Br J Dermatol 2012;167:678-687. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22924950.

102. Raphael BA, Shin DB, Suchin KR, et al. High clinical response rate of Sezary syndrome to immunomodulatory therapies: prognostic markers of response. Arch Dermatol 2011;147:1410-1415. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844430.

103. McGinnis KS, Junkins-Hopkins JM, Crawford G, et al. Low-dose oral bexarotene in combination with low-dose interferon alfa in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: clinical synergism and possible immunologic mechanisms. J Am Acad Dermatol 2004;50:375-379. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14988678.

104. Straus DJ, Duvic M, Kuzel T, et al. Results of a phase II trial of oral bexarotene (Targretin) combined with interferon alfa-2b (Intron-A) for patients with cutaneous T-cell lymphoma. Cancer 2007;109:1799-1803. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17366595.

105. Foss F, Demierre MF, DiVenuti G. A phase-1 trial of bexarotene and denileukin diftitox in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. Blood 2005;106:454-457. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15811959.

106. Duvic M, Apisarnthanarax N, Cohen DS, et al. Analysis of long-term outcomes of combined modality therapy for cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 2003;49:35-49. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12833006.

107. Duarte RF, Schmitz N, Servitje O, Sureda A. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. Bone Marrow Transplant 2008;41:597-604. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18176611.

108. Burt RK, Guitart J, Traynor A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced mycosis fungoides: evidence of a graft-versus-tumor effect. Bone Marrow Transplant 2000;25:111-113. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10654025.

109. Kahata K, Hashino S, Takahata M, et al. Durable remission of Sezary syndrome after unrelated bone marrow transplantation by reduced-intensity conditioning. Acta Haematol 2008;120:14-18. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18716396.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

110. Masood N, Russell KJ, Olerud JE, et al. Induction of complete remission of advanced stage mycosis fungoides by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J Am Acad Dermatol 2002;47:140-145. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12077596.

111. Tsuji H, Wada T, Murakami M, et al. Two cases of mycosis fungoides treated by reduced-intensity cord blood transplantation. J Dermatol 2010;37:1040-1045. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21083707.

112. Duarte RF, Canals C, Onida F, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol 2010;28:4492-4499. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20697072.

113. Duvic M, Donato M, Dabaja B, et al. Total skin electron beam and non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome. J Clin Oncol 2010;28:2365-2372. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20351328.

114. Molina A, Zain J, Arber DA, et al. Durable clinical, cytogenetic, and molecular remissions after allogeneic hematopoietic cell transplantation for refractory Sezary syndrome and mycosis fungoides. J Clin Oncol 2005;23:6163-6171. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135483.

115. Wu PA, Kim YH, Lavori PW, et al. A meta-analysis of patients receiving allogeneic or autologous hematopoietic stem cell transplant in mycosis fungoides and Sezary syndrome. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15:982-990. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19589488.

116. Lundin J, Hagberg H, Repp R, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. Blood 2003;101:4267-4272. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12543862.

117. Alinari L, Geskin L, Grady T, et al. Subcutaneous alemtuzumab for Sezary Syndrome in the very elderly. Leuk Res 2008;32:1299-1303. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18096224.

118. Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, et al. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sezary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. Haematologica 2007;92:784-794. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17550851.

119. Zinzani PL, Alinari L, Tani M, et al. Preliminary observations of a phase II study of reduced-dose alemtuzumab treatment in patients with pretreated T-cell lymphoma. Haematologica 2005;90:702-703. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15921394.

120. Gautschi O, Blumenthal N, Streit M, et al. Successful treatment of chemotherapy-refractory Sezary syndrome with alemtuzumab (Campath-1H). Eur J Haematol 2004;72:61-63. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14962265.

121. Kennedy GA, Seymour JF, Wolf M, et al. Treatment of patients with advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome with alemtuzumab. Eur J Haematol 2003;71:250-256. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12950233.

122. Querfeld C, Mehta N, Rosen ST, et al. Alemtuzumab for relapsed and refractory erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: a single institution experience from the Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center. Leuk Lymphoma 2009;50:1969-1976. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19860617.

123. Demierre MF, Gan S, Jones J, Miller DR. Significant impact of cutaneous T-cell lymphoma on patients' quality of life: results of a 2005 National Cutaneous Lymphoma Foundation Survey. Cancer 2006;107:2504-2511. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17048251.

124. Sampogna F, Frontani M, Baliva G, et al. Quality of life and psychological distress in patients with cutaneous lymphoma. Br J Dermatol 2009;160:815-822. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19120325.

Discussion Update in Progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

125. Meyer N, Paul C, Misery L. Pruritus in cutaneous T-cell lymphomas: frequent, often severe and difficult to treat. Acta Derm Venereol 2010;90:12-17. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20107719.

126. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. Eur J Cancer 2006;42:1014-1030. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16574401.

127. Demierre MF, Taverna J. Mirtazapine and gabapentin for reducing pruritus in cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 2006;55:543-544. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16908377.

128. Booken N, Heck M, Nicolay JP, et al. Oral aprepitant in the therapy of refractory pruritus in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. Br J Dermatol 2011;164:665-667. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21039410.

129. Duval A, Dubertret L. Aprepitant as an antipruritic agent? N Engl J Med 2009;361:1415-1416. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19797294.

130. Bigliardi PL, Stammer H, Jost G, et al. Treatment of pruritus with topically applied opiate receptor antagonist. J Am Acad Dermatol 2007;56:979-988. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17320241.

131. Brune A, Metze D, Luger TA, Stander S. [Antipruritic therapy with the oral opioid receptor antagonist naltrexone. Open, non-placebo controlled administration in 133 patients]. Hautarzt 2004;55:1130-1136. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15517116.

132. Metze D, Reimann S, Beissert S, Luger T. Efficacy and safety of naltrexone, an oral opiate receptor antagonist, in the treatment of pruritus in internal and dermatological diseases. J Am Acad Dermatol 1999;41:533-539. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10495371.

133. Axelrod PI, Lorber B, Vonderheid EC. Infections complicating mycosis fungoides and Sezary syndrome. JAMA 1992;267:1354-1358. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1740857.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

## 成人 T 细胞白血病/淋巴瘤

成人 T 细胞白血病/淋巴瘤（ATLL）是由一种逆转录病毒（人类 T 淋巴细胞白血病病毒 I 型，简称 HTLV-1）引起的外周 T 细胞恶性肿瘤，常伴有很长的潜伏期（常在接触病毒几十年后显现）[1,2]。受 HTLV-1 分布影响，ATLL 在某些区域呈地方性发病，包括日本西南部、加勒比海地区、以及中部非洲部分地区。[1-3] 在国际外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）项目中，ATLL 包括约 10%已确诊的 PTCL 或 NK/T 细胞淋巴瘤病例（N=1153）。[4] ATLL 在北美或欧洲罕发（≤2%），但在亚洲流行（25%），所有亚洲病例来源于日本。在日本 HTLV-1 携带者中，ATLL 的终生累积患病风险预计为 2.5%；在日本 ATLL 每年发病约 700 例。[2]

ATLL 可表现为侵袭性病程，急性或淋巴瘤亚型患者的中位总体生存期为 6-10 个月。[4-6] 日本临床肿瘤学组（JCOG）的淋巴瘤研究组根据实验室检查（如血血清乳酸脱氢酶[LDH]水平、血钙水平、淋巴细胞减少）及 ATLL 临床特征（如淋巴结病变、肝脾肿大、皮肤受累），将 ATLL 分成为四个亚型（冒烟型、慢性型、急性型或淋巴瘤型）。[6] 冒烟亚型和慢性亚型被认为属于惰性 ATLL。两种亚型特征经常表现为，外周血中有 5%或更高比例的异常 T 淋巴细胞，并可能存在皮肤或肺部病灶（但无腹水或胸水）。此外，冒烟亚型常伴有正常的淋巴细胞计数和正常的血钙水平，LDH 水平在正常值上限的 1.5 倍以内，无肝脾、CNS、骨组织或胃肠道（GI）受累。[6] 该亚型的预期中位 OS 通常超过 5 年。[2] 慢性亚型特征性表现为绝对淋巴细胞增多（≥4x109/L）伴 T 细胞计数≥3.5x109/L，血钙水平正常，LDH 水平在正常值上限的 2 倍以内，无 CNS、骨组织或胃肠道受累；可能存在淋巴结病变及肝脾受累。[6] 淋巴瘤亚型特征性表现为，无淋巴细胞增多，异常 T 淋巴细胞≤1%，组织学证实存在淋巴结病变伴随或不伴随结外病灶。急性亚型常呈白血病表现和肿瘤病变，并且不能归类为其它三种类型。[6] 急性亚型常表现为快速进行性病程，特征包括 LDH 水平升高、高钙血症（伴或不伴溶骨性病变），B 类症状，广泛性淋巴结病变，脾大，肝大，皮肤受累及器官浸润[1,2]。

冒烟亚型和慢性亚型的预后要远优于急性或淋巴瘤亚型。日本临床肿瘤学组（JCOG）的淋巴瘤研究组对 ATLL 患者（N=818；平均年龄 57 岁）的分析中，急性亚型、淋巴瘤亚型、慢性亚型及冒烟亚型患者的预期 4 年 OS 率分别为 5%、6%、27%和 63%。[6] 中位 OS 分别为 6、10、24 和未达到。该研究中最长随访时间为 7 年。[6] 来自国际 PTCL 项目的分析证实了急性亚型或淋巴瘤亚型 ATLL 患者的结局较差，中位 OS 为 10 个月。[4] 最近一项对新诊断为惰性 ATLL 患者（N=90）的长期随访报告中，中位 OS 为 4 年，估算 5 年、10 年和 15 年生存率分别为 47%、25%和 14%。[7] 该亚组分析结果显示，慢性亚型的 15 年 OS 率（15%）和中位 OS（5 年）常高于冒烟亚型（OS 率 13%；中位 OS 3 年）。这些关于惰性 ATLL 的长期结果似乎比预想的更差；可影响结局的异质性（即便对于惰性亚型）在一定程度上可能能解释为患者及疾病相关因素之间的差异。

基于对大量患者的研究资料，体能状态较差、LDH 升高、总受累病变≥4、高钙血症、及年龄≥40 岁被识别为 ATLL 患者的主要不良预测因素[2,8]。对于慢性亚型患者，体能状态较差、总受累病变≥4、骨髓受累、LDH 升高、血尿素氮升高和低白蛋白被识别为生存期缩短的潜在预后因素[2,7]。需要含有大量患者的进一步研究，以确定有助于对惰性 ATLL 患者进行进一步危险分级的预测因素。对于 ATLL 侵袭性亚型患者，国际 PTCL 项目最近报告称国际预后指数（IPI）评分是预测结局的有用模型。[4] 基于单因素分析显示，存在 B 类症状、血小板计数<150×109/L、高 IPI 评分（≥3）与 OS 降低有关。然而基于多变量分析，IPI 评分是 OS 结局的唯一独立预测因素。[4] 最近一份来自北美的基于 ATLL 患者（N=89；急性亚型或淋巴瘤亚型占 79%）研究资料的报告显示，IPI 评分并不能完全预测 ATLL 的结局，并提出了一种新的预后模型。[5] 该研究中，研究者基于

Discussion Update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

以下因素确定出 3 种预后分类：ECOG 体能状态、安阿伯分期、年龄和确诊时血钙水平。[5]

在《NCCN 指南》中，根据 Shimoyama 标准，ATLL 患者被分为 4 个亚型（慢性型、冒烟型、急性型和淋巴瘤型）。[6]

## 诊断

ATLL 的诊断需要对肿瘤病变的病理组织学检查和免疫分型、非典型细胞外周血涂片分析、外周血流式细胞术分析和 HTLV-1 血清学检查[9,10]。对于组织学检查未能证实存在肿瘤病变的患者，只有当外周血中免疫表型异常的 T 淋巴细胞比例≥5%时方可诊断为 ATLL。[6] ATLL 的细胞学特征可能较多，但典型 ATLL 细胞特征表现为“花细胞”，具有明显的多分叶核，染色质均匀凝集，核仁小或无核仁，无颗粒及胞浆嗜碱[1,10]。这些细胞学特征在急性亚型中最为明显。[2] 应使用 ELISA 进行 HTLV-1 血清学检查，若 ELISA 阳性，行 Western 印迹试验以确证。若 Western 印迹试验无法确定，可使用 PCR 检测 HTLV-1。HTLV-1 前病毒 DNA 单克隆整合发生于所有 ATLL 病例；已报告 HTLV-1 的整合方式对 ATLL 有临床和预后意义。[11] 确诊 ATLL 通常不需要骨髓活检或穿刺检查。然而，在骨髓受累已被认为是 ATLL 预后较差的独立预后因素时，进行骨髓检查可能有用。[12] 如果根据外周血检查结果不能诊断 ATLL，应当进行骨髓活检，或者对淋巴结、或者皮肤或胃肠道病变进行活检。对疑似病变活检可能会有助于排除一些潜在的感染（如结核、组织胞浆菌和弓形体感染）。建议对淋巴结切除活检，而不是空芯针活检。[10]

若已行活检，则免疫表型检查应至少包括以下标记物：CD3、CD4、CD7、CD8 和 CD25。大部分 ATLL 患者的典型免疫表型涉及成熟 CD4 阳性 T 细胞，表达 CD2、CD5、CD25、CD45RO、CD29、T 细胞受体αβ和 HLA-DR[1,10]。大部分 ATLL 细胞缺乏 CD7 和 CD26 表达，对 CD3 弱阳性表达。[10] 《指南》纳入以下标记物，作为 ATLL 典型免疫表型的代表：CD2+、CD3+、CD4+、CD7-、CD8-、CD25+、CD30-/+、TCR α β +。

不同亚型和疾病分期的 ATLL 具有不同的临床特征，但最常见的急性或淋巴瘤亚型患者常表现为淋巴结病变（77%）、疲劳（32%）、食欲不振（26%）、皮疹（23%）、腹痛（23%）、肺部并发症（18%；由白血病浸润和/或感染所致）、脾大（13%）和肝大（10%）[2,4]。骨髓受累（28%）和 CNS 受累（10%）也并不少见[2,4]。

## 检查

ATLL 初步检查应当包括完整的体检、全面的皮肤检查以及胸部、腹部和盆腔 CT 扫描。大部分急性 ATLL 患者都有 LDH 水平升高，而在急性或慢性型表现的患者中可见到淋巴细胞增多。实验室检查应包括全血细胞计数（CBC）、生化检查（血电解质水平、血钙、肌酐及血尿素氮），以及血清 LDH 检测。

对于某些病例应考虑进行上消化道内镜检查，因为胃肠道受累常见于侵袭性 ATLL 患者。[13] 对于所有急性或淋巴瘤亚型患者或有神经系统表现的患者，使用 CT 扫描、MRI 扫描和/或腰椎穿刺进行中枢神经系统检查也可能有用。[14]

## 缓解标准

当前针对 ATLL 所使用的缓解标准根据在国际共识会议上建议的原始 JCOG（1991）缓解标准改良版而制定。改良版缓解标准反映了在 CLL 和 NHL 中广泛使用的标准，这两种病的缓解标准分别在 1996 年和 1999 年公布[15,16]。这些缓解标准是根据肿大淋巴结和结外肿块大小恢复正常或缩减（按可测量病变的最大直径乘积之和计算而得）、肝脏或脾脏大小的缩减以及外周血、骨髓和皮肤的受累程度而制定。[10] 缓解分为完全缓解（CR：所有临床、显微镜、影像学方面的病变证据完全消失，及包括花

Discussion Update in Progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

细胞在内的外周血中绝对淋巴细胞计数〈4x10$^9$/L），部分缓解（PR：可测量病灶的最大直径乘积之和缩减≥50%，无新病灶出现，脾脏和肝脏大小无增加，皮肤受累缩减≥50%，外周血绝对淋巴细胞计数降低≥50%），疾病稳定（SD：未达到 CR 或 PR，且无疾病进展），疾病复发或疾病进展（PD：新发病变或淋巴结病变、结外瘤块或脾/肝增大≥50%，皮肤受累增加≥50%，花细胞计数与最低值相比增加 50%，包括花细胞在内的淋巴细胞绝对计数>4×10$^9$/L）。[10] 对每一缓解分类标准应至少观察 4 周，以确定所属标准（如 CR、PR、SD）。缓解标准还包括了称为不确定完全缓解的一类，定义为肿瘤缩小≥75%，但存在治疗后的残余肿块，包括花细胞在内的绝对淋巴细胞计数低于<4×109/L。在 ATLL 的缓解评估中尚未评价 PET 或 PET-CT 的作用。

### 治疗选择

ATLL 亚型是一项重要的预后预测因素，也是决定适当治疗策略的重要因素。冒烟亚型和慢性亚型被认为是惰性疾病，通常作为惰性 NHL 处理，观察直至出现症状性病变。相反，急性亚型和淋巴瘤亚型通常需要立即治疗。

一些小型研究和病例中已报告了联用抗逆转录病毒制剂齐多夫定和α干扰素（IFN)对 ATLL 患者的疗效。[17-22] 初治侵袭性 ATLL 患者采用齐多夫定抗病毒治疗和α干扰素的总体缓解率（ORR）为 58%-80%，完全缓解率 20%-50%。[17-19] 曾行既往治疗的复发/难治性患者采用该疗法的结局较差，ORR 为 17%-67%（几乎全为 PR）[21,22]。Bazarbachi 等人最近报告了一项关于 ATLL 患者采用齐多夫定和干扰素治疗的荟萃分析结果（N=254）。[23] 该分析中大部分患者（n=207 可评估）为急性亚型（47%）和淋巴瘤亚型（41%），其余患者表现为惰性疾病。患者已采用一线单独抗病毒治疗（n=75；齐多夫定和α干扰素联合治疗占 97%病例）、单独化疗（n=77；CHOP[环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松]86%病例）、或化疗后继以抗病毒维持治疗（n=55）。接受一线单独抗病毒治疗的患者中，60%具有急性亚型；相比之下，接受单独化疗患者中，62%具有淋巴瘤亚型。在可获得生存资料和已记录一线治疗的患者中（n=207），接受一线单独抗病毒治疗、单独化疗及化疗后继以抗病毒治疗患者组的 5 年 OS 率分别为 46%、20%和 12%。[23] 接受一线抗病毒治疗患者组（n=62 可评估）的 ORR 为 66%（CR 占 35%），接受一线单独化疗患者组（n=48 可评估）的 ORR 为 88%（CR 占 25%）。化疗后继以抗病毒治疗的患者组（n=14 可评估）ORR 为 93%（CR 占 50%）。[23] 所有具有随访生存数据的患者中（n=238），中位 OS 为 12 个月，5 年 OS 率为 23%。在 ATLL 各亚型的亚组分析中，急性亚型、淋巴瘤亚型及惰性（慢性或冒烟型）亚型的中位 OS 分别为 6 个月、12 个月和未达到；5 年 OS 率分别为 15%、16%和 76%。[23] 在按一线质量方案进行的亚组分析中，抗病毒治疗组的中位 OS（17 个月对 12 个月）和 5 年 OS 率（46%对 14%）显著高于化疗（± 维持性抗病毒治疗）组。有趣的是，仅急性亚型和惰性亚型患者显著受益于一线抗病毒治疗，而淋巴瘤亚型患者采用抗病毒治疗后具有更差的生存结局，而采用一线化疗（±维持性抗病毒治疗）后具有较好的生存结局。多变量分析显示只有 ATLL 亚型和一线治疗类型是较差 OS 结局的重要独立预后因素。[23] 这些资料表明齐多夫定和α干扰素抗病毒治疗对白血病性 ATLL 患者有效，但对淋巴瘤亚型患者无效。最近一项回顾性分析中评估了侵袭性 ATLL 患者（N=73；60%为淋巴瘤亚型）采用单独化疗（n=39；初始采用含 CHOP 方案）或化疗和抗病毒联合治疗（齐多夫定和α干扰素；化疗时同时给药或化疗后序贯给药，或延迟给药）。[24] 急性亚型和淋巴瘤亚型患者组的中位 OS 分别为 7.5 个月和 10 个月。采用抗病毒治疗（研究中任何时间使用）后，急性亚型和淋巴瘤亚型 ATLL 的 OS 均有显著受益。[24] 淋巴瘤亚型患者（n=32）采用一线联合治疗（化疗 + 抗病毒治疗）或化疗加延迟抗病毒治疗比采用单纯化疗具有显著的 OS 获益。[24]

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

ATLL 患者采用 CHOP 联合化疗的 ORR 为 64%至 88%，CR 率 18%至 25%[5,23,25]。已发表报告的中位 OS 为 8-12 个月[23,25-27]。在上述关于 ATLL 患者一线治疗的荟萃分析中，单独化疗（初始 CHOP）的中位 OS 为 10 个月，化疗±维持性抗病毒治疗的中位 OS 为 12 个月。[23] 如前面所讨论的那样，淋巴瘤亚型患者一线治疗采用 CHOP 或类似 CHOP 化疗（± 维持性抗病毒药）比单独采用抗病毒药物获益更多。在淋巴瘤亚型患者亚组中，一线治疗采用化疗组的 OS 结局（n=72；中位 OS 为 16 个月；5 年 OS 为 18%）显著优于一线治疗单独采用抗病毒治疗组（n=13；中位 OS 为 7 个月；5 年 OS 为 0%；*P*=0.009）。[23] 一些前瞻性研究已对更大强度的化疗联合方案进行了研究。一项 II 期多中心试验研究了 CHOP 继以联合方案（依托泊苷、长春地辛、雷莫司汀、米托蒽醌及 G-CSF）对 ATLL 患者的疗效（N=81）。[28] 采用强化方案的 ORR 为 74%（CR 占 36%），中位缓解持续时间 8 个月。所有患者的中位 OS 仍然很短，为 8.5 个月；3 年 OS 率为 13.5%。[28] 在一项由 AIDS 恶性肿瘤协会实施的小型 II 期试验中，伴侵袭性 ATLL 患者（N=19）采用 EPOCH 化疗继以抗逆转录病毒治疗（齐多夫定、拉米夫定、α 干扰素长达 1 年）的 ORR 为 58%（10.5%获 CR），中位缓解持续时间 13 个月。[29] 虽然看起来该方案对这部分患者人群有效，但在治疗时出现的病毒再激活与疾病进展密切相关，这可能导致治疗失败。[29] 一项由 JSOG 实施的 II 期试验评估了更大强度多药联合化疗方案对侵袭性 ATLL 患者（N=93）的疗效，该方案为 VCAP-AMP-VECP[长春新碱、环磷酰胺、阿霉素和强的松（VCAP）、阿霉素、雷莫司汀和强的松（AMP），与长春地辛、依托泊苷、卡铂和强的松（VECP）]，给予 G-CSF 支持治疗。[30] 该方案 ORR 为 81%，35.5%的患者均取得了 CR。中位 OS 为 13 个月，预期 2 年 OS 率为 31%。即便使用了 G-CSF，4 级中性粒细胞减少（65%）及血小板减少症（53%）仍然常见。[30] 基于该研究令人满意的结果，由 JCOG 实施的一项随机 III 期试验对比了一线治疗采用 VCAP-AMP-VECP 或采用 CHOP 两周一次（CHOP-14）对侵袭性 ATLL 患者（N=118）的疗效。[25] VCAP-AMP-VECP 组的 CR 率显著高于 CHOP-14 组（40%对 25%；P=0.02），但两组的 1 年 PFS 率（28%对 16%）和 3 年 OS 率（24%对 13%）无显著差异。两个治疗组的中位 PFS（7 个月对 5 个月）和中位 OS（13 个月对 11 个月）无显著差异。[25] 与 CHOP-14 相比，VCAP-AMP-VECP 方案的毒性反应发生率较高，包括 4 级中性粒细胞减少症（98%对 83%）、4 级血小板减少症（74%对 17%）及 3-4 级感染（32%对 15%）。最近，数量非常有限的 ATLL 患者接受了 hyper-CVAD（超分割环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松），该方案较常用于治疗侵袭性 B 细胞 NHL 和成人急性淋巴细胞白血病。[31] 报告称两例 ATLL 患者采用该方案后在持续完全缓解方面获得令人满意的结果[31]；然而，尚需前瞻性研究评估。

异基因HSCT（使用清髓性预处理或非清髓性预处理）可改善某些ATLL患者的预后[32-37]，提示具有移植物抗白血病效应。[38,39]研究报告显示ATLL患者采用异基因HSCT（主要使用清髓性预处理）具有令人满意的无病变和OS结局，中位无白血病生存期超过17个月，3年OS率约为45%[33,35,37]。然而，移植手术具有很高40%-63%的治疗相关死亡率（TRM）[33,35,37]。一项多中心回顾性分析中评估了侵袭性ATLL患者采用清髓性异基因HSCT（N=40）的疗效，所有患者移植后的中位OS约为10个月。[33] 急性移植物抗宿主病（GVHD）发生于67%患者。预期3年无复发生存率和OS率分别为34%和45%。TRM发生率为42.5%，13名患者（32.5%）发生早期TRM（移植后6个月内）。[33] 一项大型回顾性分析中，ATLL患者采用了异基因HSCT（亲缘性或非亲缘性）（n=386）。[34] 中位随访41个月，该患者队列3年OS率为33%。整体来讲，TRM发生率为43%，主要源于感染并发症和器官衰竭。根据多变量分析结果，患者年龄（＞50岁）、性别为男性、移植时没有取得完全缓解以及使用了非亲缘性或脐带血造血干细胞移植都被认为是OS的不良预后因素。[34] 为了降低异基因HSCT治疗中较高的TRM发生率，在小型前瞻性试验中评估了降低强度预处理(RIC)异基因HSCT对ATLL患者的疗效[32,36]。一项对两个临床试验的联合分析中（N=29），采用RIC

Discussion in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

异基因HSCT的5年OS率为34%。[32] NRM率为27.5%；11名患者死于疾病进展。移植后中位随访82个月，10名患者仍然存活。[32]

最近一项回顾性研究在日本大群体ATLL患者中（N=586）评估了清髓性预处理HSCT和RIC异基因HSCT的疗效。[40] 大多数患者呈急性亚型（57%）或淋巴瘤亚型（28%）。接受RIC HSCT的患者年龄高于接受清髓性预处理方案的患者（中位57岁对49岁）。接受清髓性预处理患者的中位OS（生存期从HSCT后开始算起）为9.5个月，3年OS为39%。接受RIC方案患者的中位OS为10个月，3年OS为34%。清髓性预处理方案组的3年TRM累积发生率为38%，RIC组为33%。两组的ATLL相关死亡3年累积发生率分别为22.5%和33%。[40] 根据多变量分析结果，年龄大（＞55岁）、性别为男性、接受HSCT时未达完全缓解、体能状态较差（PS≥1）以及非亲缘捐赠者HSCT是较差OS结局的重要独立因素。年龄大（＞55岁）是接受清髓性预处理患者OS结局较差的重要独立预后因素，但不适用于接受RIC的患者。多变量分析表明，关于TRM风险的重要独立预测因素包括男性、体能状态较差（PS≥1）、以及非亲缘捐赠者HSCT；影响ATLL相关死亡率的重要独立预测因素包括接受HSCT时未达完全缓解、体能状态较差（PS≥2）及RIC。[40] 该分析表明接受异基因HSCT时采用清髓性预处理或RIC具有相似结局，HSCT可使某些ATLL患者获得长期生存。需要关于更大群体患者的前瞻性研究以进一步评估异基因HSCT（清髓性预处理或RIC）在ATLL治疗中的作用。

接受异基因HSCT治疗后复发的ATLL患者预后较差，可供选择的治疗非常有限。一项回顾性分析中，初次异基因HSCT治疗后发生疾病进展或复发的患者（N=35）采用了供者淋巴细胞输注(DLI)治疗，其中一些患者被报告获得长期缓解。[41] 该分析中对大部分患者的初始处理为撤掉免疫抑制剂。序贯接受DLI的患者中（n=9）复发/疾病进展后中位OS为17个月；3年OS率为33%。DLI之前进行肿瘤细胞灭减治疗（减量CHOP或RT）似乎可改善结局；6名接受DLI前肿瘤细胞灭减治疗的患者中有5名获得缓解。DLI治疗使这些患者中的3名患者获得超过3年的缓解期。[41] 未接受DLI患者中（n=26），中位OS为4个月，3年OS为14%。这些患者中大多数在初始撤掉免疫抑制剂后给予化疗。[41] 该分析表明，通过如DLI等治疗诱导移植物抗ATLL效应可使某些复发ATLL患者获得长期缓解。然而，需要实施前瞻性临床试验以证实这些发现。

## NCCN 建议

关于 ATLL 尚无最佳的标准治疗方案。因此，《NCCN 指南》专家组建议所有 ATLL 患者可将参与临床试验作为一种选择。建议所有接受治疗的 ATLL 患者预防性采用抗类圆线虫药物以及使用复方新诺明预防卡氏肺囊虫肺炎。[10]

### *主要治疗*

对于慢性亚型或冒烟亚型 ATLL 患者，观察法是无症状病例的一项有效治疗，因为这两种亚型均被认为是惰性疾病。另外，若患者出现症状，合适的话可在皮肤病变部位应用作用于皮肤的治疗（如本《NCCN 的 NHL 指南》中推荐用于蕈样肉芽肿或 Sezary 综合征的治疗），或采用齐多夫定和 α 干扰素联合抗病毒治疗。如上文所述，如有可能鼓励患者参加合适的临床试验。

对于急性亚型 ATLL 患者，治疗选择包括参与临床试验、齐多夫定和 α 干扰素抗病毒治疗、或联合化疗方案（即 CHOP、CHOEP、剂量调整 EPOCH、或 hyper-CVAD；所有方案仅基于有限资料）。对于淋巴瘤亚型患者，主要治疗选择包括参加临床试验或联合化疗（如上述用于急性亚型 ATLL 的方案）；单独抗病毒治疗被认为对该组患者无效。[23] 对于淋巴瘤亚型患者，建议进行中枢神经系统预防（鞘内注射甲氨喋呤和阿糖胞苷和皮质类固醇）。对于这些侵袭性 ATLL 患者尚未确定出最佳治疗方案，且长期

Discussion in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

治疗的疗效有限。如前文所述，异基因 HSCT 可能对某些 ATLL 患者有效。

除了临床试验外，如果患者使用齐多夫定和 α 干扰素抗病毒治疗无效或出现疾病进展，就应当停止治疗。如果有证据显示临床获益，则应继续治疗直至获得最佳缓解。初始治疗的持续时间通常为 2 个月。然而，如果出现危及生命的临床表现，可以在两个月治疗期结束前停止治疗。

对于 ATLL 患者，尚未确定最佳化疗方案。《NCCN 指南》中所列化疗方案基于各医疗机构的偏好所定，包括 CHOP、CHOEP、剂量调整 EPOCH 或 hyper-CVAD。

Mogamulizumab（KW-0761）是一种人源化单克隆抗体，在日本已获批准用于治疗复发或难治性 CCR4 阳性 ATLL 患者。该批准基于一项关于复发、侵袭性 CCR4 阳性 ATLL 患者（N=28）的多中心 II 期研究结果。[42] 该研究的主要终点为 ORR；次要终点包括 PFS 和 OS 结局。患者采用 Mogamulizumab 静脉输入，1mg/kg，每周一次持续 8 周，该给药方案源自 I 期试验。[43] 可评估患者中（n=26）ORR 为 50%（95% CI，30 - 70%）。[42] 中位 PFS 和 OS 分别约为 5 个月和 14 个月。最常见的不良事件包括输注反应（89%）和皮疹（63%）。[42] 在美国 Mogamulizumab 属于科研用药，尚未获得 FDA 批准用于任何适应症。目前一项多中心开放标签随机试验中（美国及其他地区）正评估该药对曾行既往治疗 ATLL 患者的疗效。

***疗效评估和附加治疗***

对于已获初步缓解（开始治疗后 2 个月时；缓解包括 CR、未确定 PR 或 PR）的慢性亚型或冒烟亚型 ATLL 患者，推荐继续采用齐多夫定和 α 干扰素治疗。对于伴顽固性病变患者或在开始治疗后 2 个月时出现疾病进展（初始治疗无效者）的患者，附加治疗选择包括参与临床试验（如有可能）或采用联合化疗方案（即 CHOP、EPOCH 或 hyper-CVAD）或最佳支持治疗。对于急性或淋巴瘤亚型的患者，则应当考虑异基因 HSCT。

对于主要治疗后获得初步缓解的急性亚型或淋巴瘤亚型 ATLL 患者，继续既往治疗或接受异基因 HSCT（如有供者）是合适的选择。对于伴顽固性病变或主要治疗后疾病进展（无反应者）的急性亚型 ATLL 患者，应在临床试验环境下接受治疗（如有可能）、采用最佳支持治疗或采用未曾用过的其他方案（ATLL 所用的一线治疗，指南中推荐用于 PTCL 的二线治疗，或齐多夫定和干扰素抗病毒治疗）。对于一线治疗无缓解的淋巴瘤亚型 ATLL 患者，二线治疗选择包括参加临床试验、最佳支持治疗或 PTCL 患者建议方案中的二线治疗方案。对于二线治疗后获得缓解的急性亚型或淋巴瘤亚型 ATLL 患者，应考虑进行异基因 HSCT 治疗（如有供者）。

Discussion Update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

## 参考文献

1. Ohshima K, Jaffe ES, Kikuchi M. Adult T-cell leukemia/lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:281-284.

2. Tobinai K. Current management of adult T-cell leukemia/lymphoma. Oncology (Williston Park) 2009;23:1250-1256. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20120837.

3. Goncalves DU, Proietti FA, Ribas JG, et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. Clin Microbiol Rev 2010;23:577-589. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610824.

4. Suzumiya J, Ohshima K, Tamura K, et al. The International Prognostic Index predicts outcome in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma: analysis of 126 patients from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Ann Oncol 2009;20:715-721. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19150954.

5. Phillips AA, Shapira I, Willim RD, et al. A critical analysis of prognostic factors in North American patients with human T-cell lymphotropic virus type-1-associated adult T-cell leukemia/lymphoma: a multicenter clinicopathologic experience and new prognostic score. Cancer 2010;116:3438-3446. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564100.

6. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). Br J Haematol 1991;79:428-437. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1751370.

7. Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, et al. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. Blood 2010;115:4337-4343. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20348391.

8. Major prognostic factors of patients with adult T-cell leukemia-lymphoma: a cooperative study. Lymphoma Study Group (1984-1987). Leuk Res 1991;15:81-90. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2016910.

9. Tsukasaki K, Imaizumi Y, Tawara M, et al. Diversity of leukaemic cell morphology in ATL correlates with prognostic factors, aberrant immunophenotype and defective HTLV-1 genotype. Br J Haematol 1999;105:369-375. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233406.

10. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. J Clin Oncol 2009;27:453-459. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064971.

11. Tsukasaki K, Tsushima H, Yamamura M, et al. Integration patterns of HTLV-I provirus in relation to the clinical course of ATL: frequent clonal change at crisis from indolent disease. Blood 1997;89:948-956. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9028326.

12. Takasaki Y, Iwanaga M, Tsukasaki K, et al. Impact of visceral involvements and blood cell count abnormalities on survival in adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL). Leuk Res 2007;31:751-757. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17188352.

13. Utsunomiya A, Hanada S, Terada A, et al. Adult T-cell leukemia with leukemia cell infiltration into the gastrointestinal tract. Cancer 1988;61:824-828. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3257406.

14. Teshima T, Akashi K, Shibuya T, et al. Central nervous system involvement in adult T-cell leukemia/lymphoma. Cancer 1990;65:327-332. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2295055.

15. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. Blood 1996;87:4990-4997. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8652811.

16. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an International Workshop to standardize response criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. J Clin Oncol 1999;17:1244-1253. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561185.

Discussion Update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

17. Bazarbachi A, Hermine O. Treatment with a combination of zidovudine and alpha-interferon in naive and pretreated adult T-cell leukemia/lymphoma patients. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1996;13 Suppl 1:186-190. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8797722.

18. Gill PS, Harrington W, Kaplan MH, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alfa and zidovudine. N Engl J Med 1995;332:1744-1748. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7760890.

19. Hermine O, Allard I, Levy V, et al. A prospective phase II clinical trial with the use of zidovudine and interferon-alpha in the acute and lymphoma forms of adult T-cell leukemia/lymphoma. Hematol J 2002;3:276-282. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/12522449.

20. Hermine O, Bouscary D, Gessain A, et al. Brief report: treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with zidovudine and interferon alfa. N Engl J Med 1995;332:1749-1751. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7760891.

21. Matutes E, Taylor GP, Cavenagh J, et al. Interferon alpha and zidovudine therapy in adult T-cell leukaemia lymphoma: response and outcome in 15 patients. Br J Haematol 2001;113:779-784. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11380470.

22. White JD, Wharfe G, Stewart DM, et al. The combination of zidovudine and interferon alpha-2B in the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. Leuk Lymphoma 2001;40:287-294. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11426550.

23. Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, et al. Meta-analysis on the use of Zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. J Clin Oncol 2010;28:4177-4183. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20585095.

24. Hodson A, Crichton S, Montoto S, et al. Use of Zidovudine and Interferon Alfa With Chemotherapy Improves Survival in Both Acute and Lymphoma Subtypes of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. J Clin Oncol 2011;29:4696-4701. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22042945.

25. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. J Clin Oncol 2007;25:5458-5464. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968021.

26. Besson C, Panelatti G, Delaunay C, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma by CHOP followed by therapy with antinucleosides, alpha interferon and oral etoposide. Leuk Lymphoma 2002;43:2275-2279. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12613513.

27. Shapira I, Feldman J, Solomon W. CHOP chemotherapy is better than non-doxorubicin based therapy in patients with HTLV-1 adult T-cell leukemia-lymphoma (ATLL) [abstract]. J Clin Oncol 2005;23:Abstract 6681. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/6681.

28. Taguchi H, Kinoshita KI, Takatsuki K, et al. An intensive chemotherapy of adult T-cell leukemia/lymphoma: CHOP followed by etoposide, vindesine, ranimustine, and mitoxantrone with granulocyte colony-stimulating factor support. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1996;12:182-186. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8680890.

29. Ratner L, Harrington W, Feng X, et al. Human T-cell leukemia virus reactivation with progression of adult T-cell leukemia-lymphoma. PLoS ONE 2009;4:e4420. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19204798.

30. Yamada Y, Tomonaga M, Fukuda H, et al. A new G-CSF-supported combination chemotherapy, LSG15, for adult T-cell leukaemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9303. Br J Haematol 2001;113:375-382. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11380402.

31. Alduaij A, Butera JN, Treaba D, Castillo J. Complete remission in two cases of adult T-cell leukemia/lymphoma treated with hyper-CVAD: a case report and review of the literature. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2010;10:480-483. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21156467.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

32. Choi I, Tanosaki R, Uike N, et al. Long-term outcomes after hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: results of prospective trials. Bone Marrow Transplant 2010;46:116-118. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20400987.

33. Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. Leukemia 2005;19:829-834. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15744352.

34. Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. Blood 2010;116:1369-1376. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20479287.

35. Kami M, Hamaki T, Miyakoshi S, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for the treatment of adult T-cell leukaemia/lymphoma. Br J Haematol 2003;120:304-309. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12542491.

36. Okamura J, Uike N, Utsunomiya A, Tanosaki R. Allogeneic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma. Int J Hematol 2007;86:118-125. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17875524.

37. Utsunomiya A, Miyazaki Y, Takatsuka Y, et al. Improved outcome of adult T cell leukemia/lymphoma with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2001;27:15-20. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11244433.

38. Shiratori S, Yasumoto A, Tanaka J, et al. A retrospective analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T cell leukemia/lymphoma (ATL): clinical impact of graft-versus-leukemia/lymphoma effect. Biol Blood Marrow Transplant 2008;14:817-823. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18541202.

39. Yonekura K, Utsunomiya A, Takatsuka Y, et al. Graft-versus-adult T-cell leukemia/lymphoma effect following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2008;41:1029-1035. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18332910.

40. Ishida T, Hishizawa M, Kato K, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study. Blood 2012;120:1734-1741. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22689862.

41. Itonaga H, Tsushima H, Taguchi J, et al. Treatment of relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Nagasaki Transplant Group experience. Blood 2013;121:219-225. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23100309.

42. Ishida T, Joh T, Uike N, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. J Clin Oncol 2012;30:837-842. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312108.

43. Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, et al. Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2010;28:1591-1598. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177026.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

## 结外 NK/T 细胞淋巴瘤（鼻型）

成熟 NK/T 细胞淋巴瘤是罕见的另一种 NHL 亚型。NK/T 细胞淋巴瘤主要是结外型且大部分为鼻型。在国际 T 细胞淋巴瘤项目中被证实的 T 细胞或 NK 细胞淋巴瘤患者（N=1153）中，12%的患者被确认为结外 NK/T 细胞淋巴瘤（ENKL）（鼻型 68%、鼻外 26%、侵袭型或未分类型 6%）[1]。亚洲人的发生率高于西方人（22%对 5%）。美国监测、流行病学和最终结果（SEER）注册数据库中的数据报告称，美国 1992 到 2005 年间 ENKL（鼻型）的发生率增加，年度百分比变化为 11%[2]。而且发现男性以及在亚洲和太平洋岛屿族裔中也有着较高的发生率。根据国际 T 细胞淋巴瘤项目的结果，所有 ENKL 患者的 5 年总体生存（OS）率为 32%，中位 OS 约为 8 个月 [1,3]。

2008 年 WHO 分类中，成熟 NK 细胞肿瘤被分为 2 个亚型：ENKL（鼻型）和侵袭性 NK 细胞白血病 [4]。然而，ENKL 可能还存在鼻外表现 [1,5,6]。NKL（鼻型）常常局限于上呼吸消化道，包括鼻腔、鼻咽、鼻窦、喉咽和喉头 [6,7]。鼻外亚型最常受累或转移的部位包括皮肤、睾丸和胃肠道。ENKL 最常见的临床特征包括肿块病变导致的鼻塞或鼻出血 [6,7]。与鼻型患者相比，大部分鼻外型患者为疾病晚期（68%对 27%），肿块>5cm（68%对 12%），超过 2 个鼻外病变部位（55%对 16%），LDH 水平升高（60%对 45%）和 B 症状（54%对 39%）[1]。ENKL（鼻型）的预后也较好，5 年 OS 率（42%对 9%）较高，中位 OS（19 个月对 4 个月）更长 [1,3]。

### 诊断

大部分 ENKL 的组织病理学特征为弥漫性淋巴瘤浸润、血管中心性、血管破坏性生长模式，导致组织缺血和坏死，以及粘膜部位溃疡 [6]。淋巴瘤细胞多种多样，但是通常为中等大小或小细胞和大细胞混杂在一起。诊断活检中坏死很常见，而且很可能会延误诊断。活检样本应当包括病变的边缘，以便增加包括活性组织的机会。即便是在没有明显受累的区域，多次鼻咽活检也有可能是有效的检查方法。

确诊必须依赖于组织病理学检查和充分的免疫表型分型。ENKL 病例中始终存在 EBV 感染，应通过 EBV 编码 RNA 的原位杂交（EBER-ISH）测定。对临床高度可疑 ENKL 病例，初始免疫组化（IHC）谱应当包括细胞质 CD3（cCD3）、CD56 和 EBER-ISH。εε如果 EBER0-ISH 结果为阴性，则提示应进行血液病理学检查以鉴别诊断。其他推荐的 IHC 检查标记物包括 CD20、CD2、CD4、CD5、CD7、CD8（对于 T 细胞系）。某些情况下，分子遗传学分析检测 TCR 基因重排可能有助于诊断，因约三分之一的 ENKL（鼻型）病例出现克隆 *TCR* 重排 [1]。

NK 细胞 ENKL 的典型免疫表型为：CD20-、CD2+、cCD3+ （表面 CD3-）、CD4-、CD5-、CD7-/+、CD8-/+、CD43+、 CD45RO+、CD56+、TCR α β -、TCR δ γ -、EBV-EBER+和细胞毒性颗粒蛋白阳性（如 TIA-1+、颗粒酶 B+）[1,8]。ε对于 NK 细胞系，TCR 和免疫球蛋白基因代表了生殖序列。T 细胞系的典型免疫表型为：CD2+、cCD3+、表面 CD3+、可变 CD4/CD5/CD7/CD8、TCR α β +或 TCR δ γ +、EBV-EBER+和细胞毒性颗粒蛋白阳性。ε对于 T 细胞系，可发现 TCR 基因克隆性重排。已经报告 Ki-67 表达可用于预测 I/II 期 ENKL（鼻型）患者 [9,10]。高 Ki-67 表达（65%或更高）与较短 OS 和无病生存期（DFS）相关。在多因素分析中，发现 Ki-67 表达及原发受累部位是总体生存期（OS）和无病生存期（DFS）的独立预后因素 [9]。

### 检查

ENKL的初始检查应当包括体检，对鼻咽部受累做完整ENT评估（包括韦氏环），并评估睾丸和皮肤。应检测血细胞计数、白细胞分类、血小板计数、生化常规、血清尿酸、以及乳酸脱氢酶（LDH）水平。应行胸部、腹部和盆腔PET-CT及CT扫描，以及具有诊断质量的增强扫描。如有受累，

Discussion Update in Progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

鼻腔、硬腭和颅前窝的专用CT或MRI扫描是初始检查中必不可少的。如果考虑使用含蒽环类药物或蒽二酮方案，应对患者进行MUGA扫描或超声心动图检查。推荐进行骨髓活检和穿刺。诊断时骨髓受累并不常见，且仅见于不到10%的患者中[11]。形态学检查为阴性的活检标本需要进行EBER-ISH检测，如果为阳性，则考虑为受累[11-14]。EBV DNA病毒载量测定可有效用于诊断并可能对疾病的监测有价值。EBV DNA病毒载量与临床分期、疗效以及低生存率间有着很好的相关性[15,16]。EBV DNA达$6.1\times10^7$拷贝/mL或更高与无病生存期短相关[15]。

国际预后指数（IPI）最常用于评估侵袭性淋巴瘤患者。然而，ENKL 患者中 IPI 的使用受到限制，因为大部分患者表现为局限性病变，存在局限性病变时，也极少出现骨髓受累和存在全身症状。最近，Lee 等人根据一项包括了 262 位患者的大型回顾性多中心研究提出了 ENKL（鼻型）患者的一个专用预后模型 [17]。大部分患者接受蒽环类药物为基础的化疗方案±放疗（RT）。该模型根据是否存在 4 种预后因素（B 症状、疾病分期、LDH 和局部淋巴结受累）划分了生存结局不同的 4 个风险组。大部分患者接受蒽环类药物为基础的化疗方案±放疗（RT）。不伴危险因素（1 组：低危）和一项危险因素（ 2 组：低中危）的患者，5 年 OS 率分别为 81%和 64%[17]。对于存在 2 项危险因素（3 组：中高危）和 3 或 4 项风险因素（4 组：高危）的患者，对应的生存率分别为 34%和 7%[17]。肿瘤局部入侵（LTI）（定义为骨侵袭和/或穿孔或侵袭皮肤），也与 I/II 期患者完全缓解的可能性低、无病生存率（DFS）缩短以及全身衰竭的高发生率（65%）有关 [18]。

《NCCN 指南》专家组建议将 EBV DNA 载量测量以及 NK/T 细胞淋巴瘤预后指数的计算纳入初始检查。

## 治疗方案选择

放疗是初始治疗的重要组成部分，局限性 ENKL 患者单独放疗比单纯化疗能够达到较好的 CR 率 [19-27]。54Gy 或更大剂量的放疗具有较好的 OS 和 DFS 结局，5 年 OS 和 DFS 率分别为 75.5%和 60%；与之相比，接受 54Gy 以下放疗剂量的患者的 5 年 OS 和 DFS 率分别为 46%和 33%[26]。上述国际 T 细胞淋巴瘤项目也回顾性分析了 ENKL 患者（N=136）的临床结局，结果显示放疗使患者获益 [1]。相比鼻外病变患者，更多 ENKL（鼻型）患者接受放疗±化疗（52%对 24%），其余患者接受单独化疗。在早期 ENKL（鼻型）患者亚组（n=57）中，化疗＋放疗与单独化疗相比，显著提高 3 年 OS 率（57%对 30%）[1]。一项对局限性 I/II 期 ENKL（鼻型）患者（N=105）的回顾研究发现，单独放疗的 CR 率高于单独化疗（83%对 20%）；在接受化疗继以放疗的患者中，CR 率提高至 81%[25]。对于单独放疗组（66%；n=31）、放疗继以化疗组（77%；n=34）和化疗继以放疗组（74%；n=34）中的患者，5 年 OS 率相似。值得注意的是，化疗+放疗看来没有改善患者的 OS 结局 [25]。最近一项多中心回顾性研究显示，与单用化疗组相比，ENKL（鼻型）患者（N=36）采用放疗加化疗（同时给药或序贯给药）具有显著升高的完全缓解率（90%对 33%；P<0.0001）和 5 年 OS 率（75%对 35%：*P*=0.041）[27]。

多项研究显示，同步化放疗对于局限性 ENKL 患者是一种可行且有效的治疗 [28,29]。在日本临床肿瘤学组实施的一/二期研究中（JCOG0211 研究），I/II 期鼻型病变的高危患者（N=33；淋巴结受累、B 症状以及 LDH 升高）接受同时放疗（50Gy）和 3 个疗程的化疗（地塞米松、依托泊苷、异环磷酰胺和卡铂，简称 DeVIC）[29]。中位随访 32 个月，2 年 OS 率为 78%，而 CR 率为 77%。该研究长期随访（中位随访 68 个月）结果显示 5 年 PFS 和 OS 率分别为 67%和 73%[30]。迟发性毒性反应可被治疗（几乎无 3 或 4 级事件），仅包括 1 个 3 级事件（月经不调）和 1 个种 4 级事件（鼻部皮肤穿孔）。韩国研究组进行的二期研究在 I/II 期鼻型 ENKL 患

Discussion Update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

者（N=30）中对顺铂和放疗（40-52.8Gy）的同步化放疗继以三个周期的依托泊苷、异环磷酰胺、顺铂和地塞米松（VIPD）进行了评估，也报告了类似满意的结果[28]。根据 NK/T 细胞预后指数(已在前面进行过讨论)，其中 9 位患者被认为具有较高风险。初始化放疗后，CR 率为 73%，经 VIPD 化疗后，增至 80%。预期的 3 年 PFS 和 OS 率分别为 85%和 86%[28]。这些研究的结果支持 I/II 期患者采用同步化放疗，尤其对于那些伴高危疾病特征的患者。同步化放疗也是晚期患者的首选治疗方案，而局部放疗则是局部控制病变的必要辅助手段。

ENKL 淋巴瘤细胞与导致多药耐药性的 P-糖蛋白高度表达相关，而多药耐药有可能造成在其他淋巴瘤的治疗中，常规基于蒽环类药物的化疗疗效较差[31]。几项研究证实 L-天门冬酰胺酶为基础的治疗方案对于晚期、复发或难治性疾病患者具有疗效[32-36]。在难治和复发性 ENKL（鼻型）患者（N=45）的系列研究中，受试者接受 L-天门冬酰胺酶为基础的化疗继以受累野放疗(IFRT)，总体缓解率（ORR）为 82%（CR 率为 55%）。3 年和 5 年 OS 率均为 67%[34]。一项对难治性或复发性 ENKL 患者（N=19）中进行的二期组间研究，评估了 L-天门冬酰胺酶联合甲氨喋呤和地塞米松（AspaMetDex 方案）的疗效[32]。3 个周期后，之前未接受放疗的局限性病变患者接受巩固放疗，而播散性病变患者接受大剂量化疗和外周血干细胞输注。在 3 个周期治疗后，ORR 和 CR 率分别为 78%和 61%。中位无进展生存期（PFS）和 OS 均为 1 年；没有抗天门冬酰胺酶抗体和血清 EBV-DNA 消失与较好结局之间显著相关[32]。

最近在 NK 细胞肿瘤研究组进行的一项二期研究中，对新的 L-天门冬酰胺酶为基础的联合化疗方案 SMILE（皮质类固醇=地塞米松、甲氨喋呤、异环磷酰胺和依托泊苷）用于新诊断的 IV 期、复发或难治性患者的的安全性和疗效进行了评估。共 28 位患者（74%）完成了该二期研究的治疗计划，其 ORR 和 CR 率分别为 79%和 45%[35]。初治和复发患者间的缓解率无差异。1 年 PFS 和 OS 率分别为 53%和 55%[35]。该研究的一项独立分析显示，EBV-DNA 拷贝数还可预测 SMILE 化疗后的缓解。全血中 EBV-DNA 低于 $10^5$ 拷贝/mL 的患者的 ORR 为 88%，但高于 $10^5$ 拷贝/mL 的患者的 ORR 为 44%[37]。此外，血浆 EBV-DNA 大于 $10^4$ 拷贝/mL 的患者发生 4 级非血液学毒性反应的几率显著较高（55%对 14%）[37]。最近由亚洲淋巴瘤研究组实施的一项 II 期研究评估了 SMILE 方案对新诊断或复发/难治性 NKTL（N=87；复发/难治性，n=44；鼻型，n=60）患者的疗效[38]。ORR 为 81%（CR 占 66%），新诊断和复发/难治性患者具有相似的缓解率。中位随访 31 个月，4 年 DFS 率为 64%，5 年 OS 率为 50%[38]。这些数据说明基于 L-天门冬酰胺酶的化疗方案对于晚期、复发或难治性疾病是一个合理的选择。需要在较大规模的随机临床试验中证实长期效益。

其他近期研究也评估了以 L-天门冬酰胺酶为基础的方案继以放疗对初治 NKTL（鼻型）患者的疗效。一项 II 期研究评估了 2 或 3 周期 LVP（L-天门冬酰胺酶、长春新碱和强的松）联合放疗对新诊断 NKTL 患者（N=26）的疗效，ORR 为 88.5%（CR 占 81%）；中位随访 27 个月，2 年 PFS 和 OS 率分别为 81%和 88.5%[39]。3 级白细胞减少发生于 2 名患者（8%），未见 4 级毒性反应或治疗相关死亡报告[39]。在另一项 II 期研究中，评估了 GELOX（吉西他滨、奥沙利铂和 L-天门冬酰胺酶）继以 IFRT 对新诊断 IE/IIE 期 NKTL 患者的疗效（N=27）[40]。使用该方案的 ORR 为 96%（CR 占 74%），2 年 PFS 和 OS 均为 86%。3 或 4 级毒性反应少见，未见治疗相关死亡报告[40]。关于这些研究结果需要较大型前瞻性研究证实。

在主要治疗有效的早期和晚期患者中评价了作为巩固治疗的大剂量化疗加自体造血干细胞解救（HDT/ASCR）。在回顾性分析中，行 HDT/ASCR 时的疾病状况是生存期和无复发生存期最重要的预后因素[41-43]。一项对接受 HDT/ASCR 的患者（N=47）的回顾性分析显示，对于 CR 期间进行 HDT/ASCR 的患者，移植组中 5 年疾病特异性生存率显著高于历史无移植

Discussion Updated In progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

对照组（分别为 87%和 68%）[43]。当按照基于 NK/T 细胞淋巴瘤预后指数的风险分级时，低危患者的移植组和对照组的疾病特异性生存率上并没有显著差别（87%对 69%），而在高危组患者中，移植的生存获益显著要高（100%对 52%）[43]。NK 细胞肿瘤研究组进行的一项回顾性研究中，一组 ENKL（鼻型）患者（n=15）进行了 HDT/ASCR[44]。在这些患者中，移植后中位时间超过 48 个月后，7 名存活，并且为 CR（范围 25+至 87+个月）；6 名患者死于该病，都是在移植后 5 个月内（范围 0.2 至 5 个月）。大部分存活并且位于 CR 的患者在移植时处于首次或第二次 CR[44]。日本造血细胞移植协会（JSHCT）的淋巴瘤工作组进行的一项最新回顾性分析，在 ENKL 患者中比较了自体（n=60）和异基因（n=74）造血干细胞移植（HSCT）的解决 [45]。与自体 HSCT 组相比，异基因 HSCT 组疾病 IV 期患者比例较高（64%对 33%），低危 IPI 评分患者较少（34%对 62%）。因此，该系列中进行自体 HSCT 的患者看来具有较好预后特点。自体 HSCT 组的 2 年 OS 率显著高于异基因 HSCT 组（69%对 41%）。但是，在多因素分析中，并对其他重要因素（即移植时的疾病 IV 期、非 CR 和体能状态）进行控制时，移植的类型并不是一个重要的预后因素 [45]。

多个回顾性患者系列和病例报告在 ENKL 治疗中也对异基因 HSCT 进行了评估 [44,46-49]。在一项对 NK 细胞恶性肿瘤进行的回顾性、基于问卷调查的研究（N=28；ENKL，n=22）中，化疗敏感和难治性患者主要使用清髓性方案后，进行异基因 HSCT[48]。在该系列患者中，2 年 PFS 和 OS 率分别为 34%和 40%。多个病例数较少的报告显示复发/难治性 ENKL 患者进行异基因 HSCT 后，具有较好的远期结局，取得 3-5 年的持续缓解 [47,49]。NK 细胞肿瘤研究组进行的一项回顾性研究中，一小组 ENKL（鼻型）患者进行了异基因 HSCT（n=15）治疗 [44]。2 名患者在移植后存活，并且保持 CR 达 56+个月和 78+个月；1 名患者移植后 2 个月时死于该病，2 名患者在 CR 中死亡 [44]。

## NCCN 建议

由于 ENKL 是极少见的恶性肿瘤，尚没有随机临床试验来比较不同的治疗方案。因此对 ENKL 患者还没有建立标准治疗。大部分现有数据都来源于回顾性分析和小型前瞻性研究。推荐 ENKL 患者在擅长治疗此病的治疗中心接受治疗，并且如果可能，参加临床试验。

### *诱导治疗*

在《NCCN 指南》中，ENKL 患者根据鼻型和鼻外型病变表现分级，然后在按疾病情况分期 [50]。I 期患者再进一步根据危险因素分级（60 岁或 60 岁以上、出现 B 症状、ECOG 体能状态为 2 级或更高、局部淋巴结受累、肿瘤局部入侵、LDH 升高、组织学证据显示高 Ki-67 染色以及 EBV DNA≥ $6.1x10^7$ 拷贝/mL）。

任何期的 ENKL 患者参加临床试验都是最佳选择。选定的无危险因素的 I 期鼻型疾病患者可接受单纯放疗（≥50Gy）治疗。或者，I 期鼻型 ENKL 患者还可接受与有危险因素的 I 期患者或 II 期患者类似的治疗，采用同步化放疗[放疗（50Gy）和 3 个疗程的 DeVIC；或放疗（40-52.8Gy）加顺铂化疗并继以 3 个周期的 VIPD]或序贯化放疗[SMILE 继以放疗（45-50.4Gy）或 VIPD 继以放疗（45-50.4Gy）]。III/IV 期鼻型 ENKL 和鼻外型病变（任何期）患者的可以采用 L-天门冬酰胺酶为基础的联合化疗（AspaMetDex 或 SMILE 方案）±放疗；或同步化放疗[放疗（50Gy）和 3 个疗程的 DeVIC；或放疗（40-52.8Gy）同步顺铂化疗继以 3 周期 VIPD]。注意应使用培门冬酶替代 L-天门冬酰胺酶，因为后者在美国已停售。

### *疗效评价和进一步治疗*

诱导治疗后对患者重新分期。重新分期应当包括基于初始检查的检查类型而确定的合适影像学检查（CT、MRI 或 PET-CT）、可视内镜检查、重

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

复活检、以及 EBVDNA 测定。应注意的是，在该病中 PET 扫描的作用还没有明确。

对于诱导治疗后取得 CR 的 I 期鼻型病变患者，可以进行观察，无需进一步治疗。确定病例达到 CR，应包括 ENT 评估阴性。对于诱导治疗后取得 PR 的患者，HSCT 是合适的选择；如果有匹配的供者，首选异基因 HSCT。若符合条件，HSCT 也应考虑用于所有诱导治疗后取得完全缓解或部分缓解的 II 期或 IV 期鼻型病变及鼻外病变患者（任何期）。

对于难治性 ENKL 患者（鼻型或鼻外型，不管病变分期等级），采用以 L-天门冬酰胺酶为基础的化疗（使用培门冬酶替代 L-天门冬酰胺酶）（根据“诱导治疗”中所述）可能会获益。对于 HSCT 在该类患者中的作用，相关的数据较少。建议所有难治性疾病患者接受补救性化疗（使用以 L-天门冬酰胺酶为基础的联合治疗，使用培门冬酶）或最佳支持治疗。

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

## 参考文献

1. Au W-y, 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. Blood 2009;113:3931-3937. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029440.

2. Abouyabis AN, Shenoy PJ, Lechowicz MJ, Flowers CR. Incidence and outcomes of the peripheral T-cell lymphoma subtypes in the United States. Leuk Lymphoma 2008;49:2099-2107. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021052.

3. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol 2008;26:4124-4130. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18626005.

4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008.

5. Chan JK, Sin VC, Wong KF, et al. Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. Blood 1997;89:4501-4513. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9192774.

6. Chan JKC, Quintanilla-Martinez L, Ferry JA, Peh S-C. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th ). Lyon: IARC; 2008:285-288.

7. Liang R. Advances in the management and monitoring of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. Br J Haematol 2009;147:13-21. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19604234.

8. Kwong YL. Natural killer-cell malignancies: diagnosis and treatment. Leukemia 2005;19:2186-2194. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16179910.

9. Kim SJ, Kim BS, Choi CW, et al. Ki-67 expression is predictive of prognosis in patients with stage I/II extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. Ann Oncol 2007;18:1382-1387. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17693651.

10. Yasuda H, Sugimoto K, Imai H, et al. Expression levels of apoptosis-related proteins and Ki-67 in nasal NK / T-cell lymphoma. Eur J Haematol 2009;82:39-45. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18778369.

11. Wong KF, Chan JK, Cheung MM, So JC. Bone marrow involvement by nasal NK cell lymphoma at diagnosis is uncommon. Am J Clin Pathol 2001;115:266-270. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11211616.

12. Chim CS, Ma ESK, Loong F, Kwong YL. Diagnostic cues for natural killer cell lymphoma: primary nodal presentation and the role of in situ hybridisation for Epstein-Barr virus encoded early small RNA in detecting occult bone marrow involvement. J Clin Pathol 2005;58:443-445. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15790718.

13. Huang W-T, Chang K-C, Huang G-C, et al. Bone marrow that is positive for Epstein-Barr virus encoded RNA-1 by in situ hybridization is related with a poor prognosis in patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. Haematologica 2005;90:1063-1069. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16079105.

14. Lee J, Suh C, Huh J, et al. Effect of positive bone marrow EBV in situ hybridization in staging and survival of localized extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal-type. Clin Cancer Res 2007;13:3250-3254. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17545530.

15. Au W-Y, Pang A, Choy C, et al. Quantification of circulating Epstein-Barr virus (EBV) DNA in the diagnosis and monitoring of natural killer cell and EBV-positive lymphomas in immunocompetent patients. Blood 2004;104:243-249. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15031209.

16. Kim HS, Kim KH, Kim KH, et al. Whole blood Epstein-Barr virus DNA load as a diagnostic and prognostic surrogate: extranodal natural killer/T-cell

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

lymphoma. Leuk Lymphoma 2009;50:757-763. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330658.

17. Lee J, Suh C, Park YH, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study. J Clin Oncol 2006;24:612-618. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/16380410.

18. Kim TM, Park YH, Lee SY, et al. Local tumor invasiveness is more predictive of survival than International Prognostic Index in stage I(E)/II(E) extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. Blood 2005;106:3785-3790. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16109779.

19. Kim GE, Lee SW, Chang SK, et al. Combined chemotherapy and radiation versus radiation alone in the management of localized angiocentric lymphoma of the head and neck. Radiother Oncol 2001;61:261-269. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11730995.

20. Cheung MMC, Chan JKC, Lau W-h, et al. Early stage nasal NK/T-cell lymphoma: clinical outcome, prognostic factors, and the effect of treatment modality. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54:182-190. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12182990.

21. Chim CS, Ma SY, Au WY, et al. Primary nasal natural killer cell lymphoma: long-term treatment outcome and relationship with the International Prognostic Index. Blood 2004;103:216-221. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12933580.

22. Li CC, Tien HF, Tang JL, et al. Treatment outcome and pattern of failure in 77 patients with sinonasal natural killer/T-cell or T-cell lymphoma. Cancer 2004;100:366-375. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14716773.

23. You JY, Chi KH, Yang MH, et al. Radiation therapy versus chemotherapy as initial treatment for localized nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: a single institute survey in Taiwan. Ann Oncol 2004;15:618-625. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15033670.

24. Kim K, Chie EK, Kim CW, et al. Treatment outcome of angiocentric T-cell and NK/T-cell lymphoma, nasal type: radiotherapy versus chemoradiotherapy. Jpn J Clin Oncol 2005;35:1-5. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681596.

25. Li Y-X, Yao B, Jin J, et al. Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE nasal natural killer/T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2006;24:181-189. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16382127.

26. 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. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:166-174. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/17919841.

27. Chauchet A, Michallet AS, Berger F, et al. Complete remission after first-line radio-chemotherapy as predictor of survival in extranodal NK/T cell lymphoma. J Hematol Oncol 2012;5:27. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22682004.

28. 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 IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-Cell Lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study. J Clin Oncol 2009;27:6027-6032. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884539.

29. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, et al. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. J Clin Oncol 2009;27:5594-5600. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/19805668.

30. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, et al. Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: an updated analysis of the Japan clinical oncology group study JCOG0211. J Clin Oncol 2012;30:4044-4046. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23045573.

31. Yamaguchi M, Kita K, Miwa H, et al. Frequent expression of P-glycoprotein/MDR1 by nasal T-cell lymphoma cells. Cancer 1995;76:2351-2356. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8635042.

Discussion Update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

32. Jaccard A, Gachard N, Marin B, et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. Blood 2011;117:1834-1839. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21123825.

33. Jaccard A, Petit B, Girault S, et al. L-asparaginase-based treatment of 15 western patients with extranodal NK/T-cell lymphoma and leukemia and a review of the literature. Ann Oncol 2009;20:110-116. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18701429.

34. Yong W, Zheng W, Zhu J, et al. L-asparaginase in the treatment of refractory and relapsed extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. Ann Hematol 2009;88:647-652. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19107482.

35. 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 Clin Oncol 2011;29:4410-4416. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21990393.

36. Yamaguchi M, Suzuki R, Kwong YL, et al. Phase I study of dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide (SMILE) chemotherapy for advanced-stage, relapsed or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma and leukemia. Cancer Sci 2008;99:1016-1020. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18294294.

37. Suzuki R, Kimura H, Kwong Y-L, et al. Pretreatment EBV-DNA Copy Number Is Predictive for Response to SMILE Chemotherapy for Newly-Diagnosed Stage IV, Relapsed or Refractory Extranodal NK/T-Cell Lymphoma, Nasal Type: Results of NKTSG Phase II Study [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 2873. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/2873.

38. Kwong YL, Kim WS, Lim ST, et al. SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group. Blood 2012;120:2973-2980. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22919026.

39. Jiang M, Zhang H, Jiang Y, et al. Phase 2 trial of "sandwich" L-asparaginase, vincristine, and prednisone chemotherapy with radiotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma. Cancer 2012;118:3294-3301. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22139825.

40. Wang L, Wang ZH, Chen XQ, et al. First-line combination of gemcitabine, oxaliplatin, and L-asparaginase (GELOX) followed by involved-field radiation therapy for patients with stage IE/IIE extranodal natural killer/T-cell lymphoma. Cancer 2013;119:348-355. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22811078.

41. Au WY, Lie AKW, Liang R, et al. Autologous stem cell transplantation for nasal NK/T-cell lymphoma: a progress report on its value. Ann Oncol 2003;14:1673-1676. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581277.

42. Kim HJ, Bang SM, Lee J, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in extranodal NK/T-cell lymphoma: a retrospective comparison with non-transplantation cases. Bone Marrow Transplant 2006;37:819-824. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16547486.

43. Lee J, Au W-Y, Park MJ, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in extranodal natural killer/T cell lymphoma: a multinational, multicenter, matched controlled study. Biol Blood Marrow Transplant 2008;14:1356-1364. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19041057.

44. Suzuki R, Suzumiya J, Nakamura S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for natural killer-cell lineage neoplasms. Bone Marrow Transplant 2006;37:425-431. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16400344.

45. Suzuki R, Kako S, Hyo R, et al. Comparison of Autologous and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Extranodal NK/T-Cell Lymphoma,

Discussion update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

Nasal Type: Analysis of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT) Lymphoma Working Group [abstract]. Blood 2011;118:Abstract 503. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/503.

46. Ennishi D, Maeda Y, Fujii N, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. Leuk Lymphoma 2011;52:1255-1261. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21599584.

47. Li M, Gao C, Li H, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a salvage strategy for relapsed or refractory nasal NK/T-cell lymphoma. Med Oncol 2011;28:840-845. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20414818.

48. Murashige N, Kami M, Kishi Y, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a promising treatment for natural killer-cell neoplasms. Br J Haematol 2005;130:561-567. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16098071.

49. Yokoyama H, Yamamoto J, Tohmiya Y, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant following chemotherapy containing l-asparaginase as a promising treatment for patients with relapsed or refractory extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type. Leuk Lymphoma 2010;51:1509-1512. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20496989.

50. Kohrt H, Lee M, Advani R. Risk stratification in extranodal natural killer/T-cell lymphoma. Expert Rev Anticancer Ther 2010;10:1395-1405. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20836675.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

## T 细胞幼淋巴细胞白血病

### 诊断

T 细胞幼淋巴细胞白血病（T-PLL）是一种罕见的恶性肿瘤，约占所有成熟淋巴恶性肿瘤的 2%[1]。临床上，患者通常表现为淋巴结肿大、肝肿大、脾肿大和白细胞计数升高[1,2]。约 30%的患者还出现皮肤病变[2]。

诊断 T-PLL 的基本检测包括外周血的形态学检测，以及通过流式细胞术进行足够的免疫表型测定。约半数以上的病例，外周血涂片显示具有圆形或椭圆形细胞核的幼淋巴细胞，余下病例为不规则细胞核（经常伴核卷绕）；大部分病例（约 75%）中，典型形态学为中等大小的幼淋巴细胞，具有无颗粒嗜碱胞浆和单个可见核仁，而在其余 20%至 25%的病例中，为小细胞，核仁可能无法被有效识别[1,3]。外周血流式细胞术分析应包括以下标记物：TdT、CD1a、CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD52 和 TCR α β。在某些情况下，对骨髓活检样品行免疫组化(IHC)检测可能有用。此类病例中，IHC 检测应包括 TdT、CD1a、CD2、CD3、CD5 和 TCL-1。然而，通常情况下，骨髓活检并非确诊 T-PLL 所必须。T-PLL 的免疫表型成熟后胸腺 T 细胞表型一致，典型免疫表型为 TdT-、CD1a-、CD2+、CD5+和 CD7+[1,3]。CD3 在细胞表面的表达可能较弱，通常在细胞质内表达。在 65%的病例中，细胞为 CD4+/CD8-，但也可见 CD4+/CD8+(21%)和 CD4-/CD8+(13%)的病例[1,2]。CD52 通常具有高表达[1,4]。T-PLL 通常出现骨髓弥漫性浸润，但是仅基于骨髓评估很难建立诊断。组织学特点不是建立该诊断的重要检验方法。T-PLL 的细胞遗传学异常较为常见，包括染色体 14 的倒位或易位，以及最常见的、与 TCL-1 致癌基因相关的 inv(14)(q11;q32)或 t(14;14)(q11;q32)的倒位或易位[2,5,6]。尽管较少常见，与 *MTCP-1* 致癌基因相关的 t(X;14)(q28;q11)易位也可能发生。TCL-1 和 MTCP-1 过度表达与 T-PLL 的发病机制有关[7-9]。染色体 8 异常也经常出现，主要为 8q 染色体三体[2,5,6]。在 T-PLL 患者中，也检出肿瘤抑制基因 ATM 的缺失或突变，该基因位于染色体 11q22-23 区[10,11]。该基因在共济失调毛细血管扩张症患者中出现突变，这些患者看来倾向于发生 T 细胞恶性肿瘤，其中包括 T-PLL；因此，有人认为 ATM 基因异常可能也是 T-PLL 发病机制中的一个关键事件[10,11]。诊断检查时，应进行常规染色体组型的细胞遗传学和/或 FISH 检测染色体 14 异常和染色体三体 8。某些情况下，分子遗传学分析检测 *TCR* 基因重排、*MTCP-1* 基因重排、*ATM* 突变或 *TCL-1* 过表达可能有助于诊断。

### 检查

T-PLL 的初始检查应包括全面的病史和体检，除全面的皮肤检查和体能状态评估外，还应对淋巴结、脾和肝进行评估。实验室检侧应包括 CBC、白细胞分类、生化常规等常规血液检验，以及检测血清乳酸脱氢酶（LDH）水平。通常无需进行骨髓评估，因为如上文所述，外周血涂片和免疫分型就足以建立 T-PLL 的诊断；但是在一些病例中，骨髓检测可能有助于诊断。初始检查时还应进行胸部、腹部和盆腔的 CT 扫描。PET-CT 扫描对于选定病例的诊治有帮助。如果考虑使用含蒽环类药物方案或含蒽二酮的治疗方案，应对患者进行 MUGA 扫描或超声心动图检查，尤其是对于老年患者或既往具有心脏病病史的患者。进行人类 T 淋巴细胞病毒 1 型（HTLV1）抗体的血清学检测可能会有帮助，尤其是对于区分成人 T 细胞白血病/淋巴瘤和 T-PLL（后者应为 HTLV-1 阴性）。如果 ELISA 的血清学检测为 HTLV-1 阳性，应行 Western 印迹试验以确证。在含阿仑单抗方案治疗前，强烈建议进行活动性感染和巨细胞病毒（CMV）血清学筛查。

### 治疗方案选择

对于少数无症状、病程更为惰性的患者，在症状出现前，进行观察是合理的措施。但是，在大多数 T-PLL 病例中，疾病出现时就会表现出症状。T-PLL 是一种侵袭性恶性肿瘤，具有快速的疾病进展。在一项早期研究中，T-PLL 患者（N=78）接受烷化剂、喷司他丁或 CHOP（环磷酰

Discussion in progress
Updated

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

胺、阿霉素、长春新碱、强的松）的治疗后，中位总体生存期（OS）仅为 7.5 个月；在喷司他丁治疗缓解的患者（n=15）中，中位 OS 为 16 个月[2]。在一项回顾性分析中，后胸腺 T 细胞恶性肿瘤患者（初治和既往进行过治疗）经喷司他丁治疗后，在 T-PLL 患者亚组（n=55）中，总体缓解率（ORR）为 45%,完全缓解（CR）率为 9%[12]。但是，中位缓解持续期较短，为 6 个月（范围 3-16 个月）。缓解患者的中位 OS（从治疗开始起）为 17.5 个月，非缓解患者的 OS 为 9 个月[12]。

最近，在初治和既往未进行治疗的 T-PLL 患者中，抗 CD52 单克隆抗体阿仑单抗显示出高缓解率[13-16]。在一项主要包括曾经接受过治疗的 T-PLL 患者（N=39；曾经接受过治疗，n=37）的研究中，静脉注射（IV）阿仑单抗治疗后，ORR 为 76%（CR 率为 60%）[14]。中位无病期（从治疗结束至疾病复发）为 7 个月。在既往进行过治疗的患者（n=37）中，既往治疗均未取得 CR，并且 61.5%的患者对既往治疗耐药[14]。所有患者的中位 OS 为 10 个月，对于取得 CR 的患者，中位 OS 为 16 个月。阿仑单抗治疗后，11 名患者进行造血干细胞移植（HSCT；自体 HSCT，n=7；异基因 HSCT，n=4）[14]。一项后续报告显示相似结局，复发/难治性 T-PLL 患者（n=45）静脉注射（IV）阿仑单抗治疗后，ORR 为 74%（CR 率为 60%）；该组患者的 4 年 OS 率为 18%[13]。在对 T-PLL 患者进行的一项较大规模（N=76；先前治疗过，n=72）的研究中，静脉注射（IV）阿仑单抗治疗后，ORR 为 51%（CR 率为 39.5%）；在 4 位接受阿仑单抗作为一线治疗的患者中，3 位取得 CR[15]。所有患者的中位至进展时间（TTP）为 4.5 个月，中位 OS 为 7.5 个月。在取得 CR 的患者中，中位缓解持续时间和 OS 分别为 9 个月和 15 个月[15]。最近一项研究评估了 T-PLL 患者接受阿仑单抗作为一线治疗时静脉注射和皮下注射（SC）给药途径的效果，结果显示阿仑单抗皮下给药途径的疗效较差[13]。在较小数量接受一线皮下注射阿仑单抗治疗的患者（n=9）中，ORR 为 33%，没有患者取得 CR；此外，2 名患者（22%）在治疗期间死于疾病进展。相反地，一线静脉注射阿仑单抗（n=32）取得的 ORR 为 91%，CR 率为 81%。T-PLL 患者经阿仑单抗治疗后，最常见的毒性包括输液相关反应、淋巴细胞减少症延长、以及感染性事件，包括机会性感染[14,15]。

在 T-PLL 患者中也对阿仑单抗作为联合治疗的一部分进行了评估。一项二期研究在 T 细胞恶性肿瘤患者中对阿仑单抗联合喷司他丁进行了评估，结果显示 T-PLL 患者亚组（n=13）的 ORR 为 69%，CR 率为 62%[17]。该亚组患者的中位 PFS 和 OS 分别为 8 个月和 10 个月。该研究包括既往接受过治疗的患者和初治患者[17]。德国 CLL 研究组进行的一项研究显示，在 T-PLL 患者（N=18 位可评估；既往治疗过，n=6）中，对 FCM（氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌）初始化疗疗程中缓解的患者，序贯给予阿仑单抗（作为巩固治疗）[18]。对于经 2 个疗程 FCM 治疗后疾病稳定或进展的患者，也符合进行阿仑单抗治疗的资格。FCM 化疗后，15 名患者接受静脉注射阿仑单抗的巩固治疗。FCM 后和阿仑单抗后的 ORR 率分别为 66%和 88%。FCM 继以阿仑单抗的中位 PFS 和 OS 分别为 11 个月和 19 个月[18]。该研究（N=25；曾行治疗，n=9）的最近一项随访报告显示，FCM 后 ORR 为 68%，CR 为 24%[19]。阿仑单抗巩固治疗后，ORR 增至 92%，CR 达 48%（意向性分析人群）。中位 PFS 和 OS 分别为 12 个月和 17 个月。TCL-1 表达水平较高患者的 PFS 较短。在接受阿仑单抗巩固性治疗的患者中（n=21），13 名患者出现 CMV 再激活（62%）；9 名患者为临床相关 CMV 感染（43%）[19]。该治疗方法的疗效令人满意；然而，针对较高的 CMV 再激活率，需要进行仔细监测（及在病毒载量升高时先驱性抗病毒治疗）以预防发生 CMV 相关并发症。

许多个体病例研究对异基因造血干细胞移植（HSCT）在 T-PLL 患者中的潜在作用进行了报告[14,20-23]。一项回顾性研究在 T-PLL 患者（N=28）使用阿仑单抗继以 HSCT（异基因或自体）的作用进行了评估，并与一项对只接受阿仑单抗治疗的患者队列的回顾性结果进行比较[24]。在阿仑单抗

Discussion Update in progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

治疗后继以异基因 HSCT 的患者中(n=13)，HSCT 治疗后所有患者均取得 CR（排除 1 名不能进行评估的患者），移植后中位随访 28 个月（范围 25 至 110 个月）时，5 名患者存活，并处于 CR 中。4 名患者出现复发（分别在移植后的第 5、9、24 和 31 个月）并死亡；此外，4 名患者在 CR 中死亡，导致治疗相关死亡（TRM）率为 31%。所有接受异基因 HSCT 患者的中位 OS（从开始阿仑单抗治疗起）为 33 个月，看来高于在阿仑单抗治疗后未接受移植的患者（中位 OS 为 20 个月）[24]。在对来源于数据库的资料进行的回顾性分析中评估了异基因 HSCT 对 T-PLL 患者的疗效[25-27]。对 CIBMTR 数据库进行数据回顾包括了接受异基因 HSCT 的 PLL 患者（N=47；T-PLL，n=21[45%]；剩余病例为 B-PLL 或非特异性谱系），结果显示 1 年 PFS 和 OS 率分别为 33%和 48%[25]。这些患者的中位 OS 为 11 个月。对于 T-PLL 患者亚组（n=21），进行异基因 HSCT 后的中位 PFS 为 5 个月。TRM 的 1 年累积发生率为 28%；复发或疾病进展的 1 年发生率为 39%[25]。在另一项研究中，基于 EBMT 数据库资料评估了异基因 HSCT 对 T-PLL 患者的疗效（N=41）[26]。中位 PFS 和 OS 分别为 10 个月和 12 个月。3 年无复发生存率（RFS）和 OS 率分别为 19%和 21%。两个终点的 3 年 TRM 和复发率均为 41%；大部分复发（71%的病例）发生在移植后的第 1 年内[26]。首次缓解（CR 或部分缓解[PR]）中接受 HSCT 的患者倾向于具有较低的复发率（2 年复发率：30%对 46%）和较高的无事件生存率（2 年无事件生存率：39%对 15%），均好于疾病晚期进行移植的患者。根据多因素分析，全身照射（TBI）预处理以及确诊和移植间的较短间隔，是异基因 HSCT 较长 RFS 的重要独立预测因素。被评估的指标均不是 OS 结局的独立预测因素[26]。在另一项最近回顾性研究中，基于源自法国多中心试验的资料（N=20；完全缓解期移植，n=9）评估了异基因 HSCT 对 T-PLL 患者的疗效[27]。大多数患者（85%）在 HSCT 前接受了利妥昔单抗治疗。异基因 HSCT 后 CR 率为 85%。中位随访 29 个月，10 名患者仍然存活，其中 7 名患者处于完全缓解。6 名患者（30%）发生 TRM，其中 2 名患者发生早期 TRM。4 名患者死于疾病进展。预期 3 年 PFS 和 OS 率分别为 29%和 42%[27]。3 年 TRM 率为 38%。复发几率为 51%，中位至复发时间（HSCT 后）为 14 个月[27]。尽管已有的数据是基于回顾性评估结果，但是异基因 HSCT 可能是 T-PLL 患者亚组获得长期疾病控制的最佳选择。

对于 T-PLL 患者使用自体 HSCT，已经公布的数据非常有限。上述在大部分既往接受过治疗的患者中评估阿仑单抗的研究中，一小组患者（n=7）在经阿仑单抗治疗取得 CR 后，进行自体 HSCT[14]。其中，5 名患者在首次 CR 中进行 HSCT，而 2 名患者在第二次 CR 中进行 HSCT。移植后，中位 OS 为 12 个月（自移植起，范围 5+至 19 个月）。4 名患者（包括 2 名在第 2 次 CR 中移植的患者）移植后 5 至 14 月出现复发，并且死于疾病进展。在报告的时候，3 名患者在移植后 5、7 和 15 个月内存活[14]。在最近的更新中，一项回顾性分析对 T-PLL 患者（n=15）进行阿仑单抗继以自体 HSCT 的疗效进行了评估[24]。HSCT 后，所有患者均取得 CR；在移植后中位随访 81 个月时（范围 8 至 115 个月），5 名患者存活，并且位于 CR 中。9 名患者在移植后中位时间为 15 个月时出现复发（范围 5 至 56 个月）并且死亡；1 名患者在 CR 中死于感染和多脏器衰竭（TRM 为 7%）[24]。所有进行自体 HSCT 患者的中位 OS（从开始阿仑单抗治疗起）为 52 个月，优于接受单独阿仑单抗治疗的患者（20 个月）。自体对异基因 HSCT 间的 OS 没有统计学上的显著差异（52 个月对 33 个月）[24]。但是，由于现有数据有限，自体 HSCT 在 T-PLL 治疗中的作用还没有确定性的结论。

## NCCN 建议

鉴于 T-PLL 的预后较差，《NCCN 指南》专家组建议患者参加临床试验，接受最新方案的治疗。没有合适临床试验的情况下，建议有症状的 T-PLL 患者接受含阿仑单抗的方案作为初始治疗。有资料显示采用皮下注射阿仑单抗给药途径的缓解率较低[13,28]，专家组建议采用静脉注射阿仑单抗给药途径。初始治疗方案包括静脉注射阿仑单抗的单药治疗，或阿仑单抗

Discussion in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

联合喷司他丁治疗。也可以考虑 FCM 继以静脉注射阿仑单抗的序贯治疗。考虑到阿仑单抗治疗后，病毒再激活和机会性感染的潜在风险（如 CMV 再激活/感染、卡氏肺囊虫肺炎[PCP]），患者应进行抗病毒预防性治疗和 PCP 的预防性治疗（如 TMP-SMX）。此外，应使用定量 PCR 测定常规监测 CMV 再激活，给予先驱性抗病毒治疗（若合适）（见《指南》NHL 支持治疗章节）。

对于初始治疗后取得缓解（CR 或部分缓解[PR]）的患者，如果有匹配的供者,并且患者的体能能够承受移植手术，建议进行异基因 HSCT 的巩固治疗。对于初治缓解后复发的患者，或治疗后无缓解的患者（或治疗期间出现疾病进展），二线治疗方案包括参加临床试验（首选）或更换为一线治疗中未使用过的方案。

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

## 参考文献

1. Dearden CE. T-cell prolymphocytic leukemia. Clin Lymphoma Myeloma 2009;9 Suppl 3:S239-243. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19778847.

2. Matutes E, Brito-Babapulle V, Swansbury J, et al. Clinical and laboratory features of 78 cases of T-prolymphocytic leukemia. Blood 1991;78:3269-3274. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1742486.

3. Catovsky D, Muller-Hermelink HK, Ralfkiaer E, eds. T-cell prolymphocytic leukaemia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours or Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th). Lyon2008.

4. Ginaldi L, De Martinis M, Matutes E, et al. Levels of expression of CD52 in normal and leukemic B and T cells: correlation with in vivo therapeutic responses to Campath-1H. Leuk Res 1998;22:185-191. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9593475.

5. Brito-Babapulle V, Catovsky D. Inversions and tandem translocations involving chromosome 14q11 and 14q32 in T-prolymphocytic leukemia and T-cell leukemias in patients with ataxia telangiectasia. Cancer Genet Cytogenet 1991;55:1-9. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1913594.

6. Maljaei SH, Brito-Babapulle V, Hiorns LR, Catovsky D. Abnormalities of chromosomes 8, 11, 14, and X in T-prolymphocytic leukemia studied by fluorescence in situ hybridization. Cancer Genet Cytogenet 1998;103:110-116. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9614908.

7. Gritti C, Dastot H, Soulier J, et al. Transgenic mice for MTCP1 develop T-cell prolymphocytic leukemia. Blood 1998;92:368-373. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9657733.

8. Herling M, Patel KA, Teitell MA, et al. High TCL1 expression and intact T-cell receptor signaling define a hyperproliferative subset of T-cell prolymphocytic leukemia. Blood 2008;111:328-337. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17890451.

9. Virgilio L, Lazzeri C, Bichi R, et al. Deregulated expression of TCL1 causes T cell leukemia in mice. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:3885-3889. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9520462.

10. Stilgenbauer S, Schaffner C, Litterst A, et al. Biallelic mutations in the ATM gene in T-prolymphocytic leukemia. Nat Med 1997;3:1155-1159. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9334731.

11. Stoppa-Lyonnet D, Soulier J, Lauge A, et al. Inactivation of the ATM gene in T-cell prolymphocytic leukemias. Blood 1998;91:3920-3926. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9573030.

12. Mercieca J, Matutes E, Dearden C, et al. The role of pentostatin in the treatment of T-cell malignancies: analysis of response rate in 145 patients according to disease subtype. J Clin Oncol 1994;12:2588-2593. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7989933.

13. Dearden CE, Khot A, Else M, et al. Alemtuzumab therapy in T-cell prolymphocytic leukaemia: comparing efficacy in a series treated intravenously and a study piloting the subcutaneous route. Blood 2011;118:5799-5802. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21948296.

14. Dearden CE, Matutes E, Cazin B, et al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. Blood 2001;98:1721-1726. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11535503.

15. Keating MJ, Cazin B, Coutre S, et al. Campath-1H treatment of T-cell prolymphocytic leukemia in patients for whom at least one prior chemotherapy regimen has failed. J Clin Oncol 2002;20:205-213. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773171.

16. Pawson R, Dyer MJ, Barge R, et al. Treatment of T-cell prolymphocytic leukemia with human CD52 antibody. J Clin Oncol 1997;15:2667-2672. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9215839.

17. Ravandi F, Aribi A, O'Brien S, et al. Phase II study of alemtuzumab in combination with pentostatin in patients with T-cell neoplasms. J Clin Oncol

Discussion updated progress

2009;27:5425-5430. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805674.

18. Hopfinger G, Busch R, Barbara E, et al. TPLL-1 Protocol of the German CLL Study Group (GCLLSG) - A Prospective Phase II Trial of Fludarabine Phosphate, Mitoxantrone and Cyclophosphamide (FMC) Followed by Alemtuzumab Consolidation in T-PLL [abstract]. Blood 2007;110:Abstract 2039. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/110/11/2039.

19. Hopfinger G, Busch R, Pflug N, et al. Sequential chemoimmunotherapy of fludarabine, mitoxantrone, and cyclophosphamide induction followed by alemtuzumab consolidation is effective in T-cell prolymphocytic leukemia. Cancer 2013. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23512246.

20. Collins RH, Pineiro LA, Agura ED, Fay JW. Treatment of T prolymphocytic leukemia with allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1998;21:627-628. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9580345.

21. de Lavallade H, Faucher C, Furst S, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in a patient with T-cell prolymphocytic leukemia: graft-versus-tumor effect and long-term remission. Bone Marrow Transplant 2006;37:709-710. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474410.

22. Garderet L, Bittencourt H, Kaliski A, et al. Treatment of T-prolymphocytic leukemia with nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation. Eur J Haematol 2001;66:137-139. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11168523.

23. Murase K, Matsunaga T, Sato T, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in a patient with T-prolymphocytic leukemia with small-intestinal involvement. Int J Clin Oncol 2003;8:391-394. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14663643.

24. Krishnan B, Else M, Tjonnfjord GE, et al. Stem cell transplantation after alemtuzumab in T-cell prolymphocytic leukaemia results in longer survival than after alemtuzumab alone: a multicentre retrospective study. Br J Haematol 2010;149:907-910. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20201944.

25. Kalaycio ME, Kukreja M, Woolfrey AE, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant for prolymphocytic leukemia. Biol Blood Marrow Transplant 2010;16:543-547. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19961946.

26. Wiktor-Jedrzejczak W, Dearden C, de Wreede L, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in T-prolymphocytic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the Royal Marsden Consortium. Leukemia 2011. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116553.

27. Guillaume T, Beguin Y, Leblond V, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for T-Prolymphocytic leukemia: A Retrospective Analysis From the Societe francaise De Greffe De Moelle Et De Therapie Cellulaire [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 2008. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/2008.

28. Khot AtS, Matutes E, Kaczmarek PA, et al. Alemtuzumab Administered by Subcutaneous Route Is Less Effective Than Intravenous Route for First Line Therapy of T-Cell Prolymphocytic Leukaemia: Results of a Pilot Study (UKCLL05) [abstract]. Blood 2008;112:Abstract 4204. Available at: http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/4204.

Discussion update in progress

## 移植后淋巴细胞增生性疾病

移植后淋巴增殖性疾病（PTLD）是实体器官移植（SOT）或异基因造血干细胞移植（HSCT）后，与免疫抑制相关的一组异质性淋巴组织肿瘤[1-4]。自体 HSCT 后的 PTLD 极为罕见。对于异基因 HSCT 和 SOT 后的 PTLD，大部分都起源于 B 细胞而且通常与 Epstein Barr 病毒（EBV）有关[2,5-8]。尽管少见，也可发生 T 细胞或 NK 细胞起源的 PTLD（EBV 相关者约占 30%病例），并常较晚发生(一病例系列中，在移植后中位 6 年发病)。[9]EBV 阴性的 PTLD 表现为一种严重的迟发性移植并发症，并且倾向于在 SOT 后，比 EBV 阳性的 PTLD 发生的要晚（>2 年）[10-12]。基因表达谱分析显示 EBV 阴性的 PTLD 在生物学上不同于 EBV 相关 PTLD[13,14]。HSCT 后发生的 PTLD 通常起源于供者，而大部分 SOT 后 PTLD 病例起源于受者，少数供者起源的 PTLD 病例通常累及移植的器官[2,3,15-20]。

异基因 HSCT 后发生 PTLD 的几率范围约为 1%-3%，稍微高于接受脐带血移植的患者发生率[1,21-24]。这些 PTLD 绝大部分发病较早，在移植后 6-12 个月内发病[1,21-23]。根据器官移植类型不同，SOT 后发生 PTLD 的几率范围约为 1%-10%[2,25-28]。小肠移植发生 PTLD 的几率最高，约 20%[2,29]。SOT 后发生的 PTLD 病例中超过 50%是在移植后 12 个月以上被诊断出来[26,28,30,31]。儿童患者发生 PTLD 的几率通常高于成年患者[2,8,21,29,31]。PTLD 确诊后（SOT 后）中位生存期范围约为 10-32 个月[8,26,28,32,33]。异基因 HSCT 后发生的 PTLD 病例生存结局很差[21]。

EBV 和巨细胞病毒（CMV）的血清学状况（受体和供体）、年龄、器官移植类型、免疫抑制剂的类型（可能与免疫抑制的程度相关）、移植后的时间等因素，均影响到 PTLD 的发病[2,34-37]。在进行异基因 HSCT 的患者中，导致 PTLD 发病风险增加的因素包括供者移植物 T 细胞耗竭、非亲缘供者或 HLA 不匹配的亲缘供者、以及用于预防和治疗移植物抗宿主病（GVHD）的抗 T 细胞治疗（如抗胸腺细胞球蛋白[ATG]或抗 CD3 单克隆抗体）[1,20-23]。在 SOT 受体中，导致 PTLD 发病风险增加的因素包括移植器官的类型（如肠、肺、心脏/肺移植的发病风险最高）、EBV 血清型不配匹（即阴性受体/阳性供体）、CMV 血清型不匹配（即阴性受体/阳性供体）、HLA 不配匹、以及预防或治疗移植排斥反应的抗 T 细胞治疗（如 ATG 或 OKT3）[2,10,31,36-38]。此外，使用他克莫司（与环孢菌素相比）作为主要免疫抑制治疗增加 SOT 受体的 PTLD 发病风险[31,38-40]。尽管 CMV 病已与 EBV 阳性 PTLD 的发病风险相关，但是尚不清楚 CMV 感染和 PTLD 发病的相关性[37,41,42]。SOT 后 PTLD 患者中，年龄较大、不良体能状态、乳酸脱氢酶（LDH）升高、器官功能障碍、多个淋巴结受累、以及累及多个器官都被认为是不良生存结局的预后因素[7,32,43,44]。

考虑到无特异性临床表现、以及组织病理学和免疫病理学表现的异质性，PTLD 的诊断和分类具有一定的挑战性。此外，PTLD 亚型可能在同一个体中出现重叠。在 2008 年 WHO 分类中，把 PTLD 分为四个主要类型：早期病变、单形性 PTLD、多形性 PTLD 和经典霍奇金淋巴瘤（cHL）型 PTLD[3]。早期病变通常在移植后一年内发生，在未感染过 EBV 的移植受者中更多见[45]。早期病变包括 2 种组织学亚型，浆细胞过度增生和传染性单核细胞增多症样 PTLD[3]。单形性组织学是最常见的 PTLD 亚型[28,30,46,47]，类似于免疫功能正常个体中 B 细胞淋巴瘤（惰性淋巴瘤除外）或 T 细胞/NK 细胞淋巴瘤的一种。EBV 病毒血清学状态可以根据细胞谱的不同而有所不同；大部分单形性 B 细胞 PTLD 为 EBV 阳性，而大部分 T 细胞 PTLD 为 EBV 阴性[9,45]。单形性 PTLD 最常类似于弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）；但一些病变，虽然较少见，可以类似于伯基特淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤或浆细胞瘤[3]。多形性 PTLD 大部分为 EBV 阳性，可以为多克隆或单克隆；该类型是儿童中最常见的 PTLD 型。cHL 型 PTLD 通常为 EBV 阳性，是 PTLD 类型中最不常见一种[3]。

Discussion Update in Progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

## 诊断

确诊 PTLD 必须依赖于组织病理学检查和充分的免疫表型分型[3,48,49]。免疫表型分析应包括 B 细胞和 T 细胞（以及 NK 细胞）相关的标记物。在 B 细胞 PTLD 中，BCL6、MUM1 和 CD138 的表达有助于区分 PTLD 的组织学亚型[50,51]。单形性 PTLD（71%的中心母细胞 DLBCL）中可检测到 BCL-6 的表达，而在多形性 PTLD 中却始终无表达。92%的多形性 PTLD 优先表达 MUM1[50]。总体而言，BCL6-、MUM1+和 CD138-表型最常与多形性 PTLD 相关，而 BCL6+、MUM1+/-和 CD138-最常与单形性 PTLD 相关[50,51]。推荐的免疫组化（IHC）常规应包括以下标记物：CD3、CD5、CD10、BCL6、BCL2、IRF4/MUM1、CD20、CD79a、PAX5、Ki-67、以及 κ，λ 轻链。建议用流式细胞仪分析细胞表面标记物 CD3、CD5、CD7、CD4、CD8、CD19、CD20、CD10、κ 和 λ。某些情况下，IHC 常规增加以下标记物有助于诊断：CD15、CD30、CD45、CD7、CD4、CD8、ALK、TIA-1、颗粒酶 B、CD57、CD56 和 CD138。此外，在一些情况下，流式细胞仪分析以下标记物有助于诊断：CD138、CD30、CD57、CD56、CD16、CD25、CD52、以及细胞质 κ 和 λ。

EBV 感染状态的评估是诊断性检查的另一重要组成部分。可通过 IHC 检测潜伏膜蛋白 1（LMP1）或通过 EBV 编码 RNA 的原位杂交技术（EBER-ISH）来检测 EBV。EBER-ISH 比免疫组化检测更为敏感[48]，在 EBV-LMP1 呈阴性时推荐使用。若 EBV-LMP1 免疫染色检查阳性，则不需行 EBER-ISH 检查。某些情况下，通过 Southern 印迹检测 EBV 也有助于疾病的诊断。

免疫球蛋白重链（IGH）基因突变见于大部分 B 细胞 PTLD 病例，早期病变除外[45,51,52]。MYC、NRAS 和 TP53 的遗传改变仅见于单形性 PTLD[45,53]。BCL6 突变则与较短的生存期和疗效差有关[54]。特定情况下，分子遗传学分析检测 IGH 重排和 BCL6 突变也有助于疾病的诊治。

## 检查

PTLD 的初步检查应包括身体检查和体能状态的评估。实验室检验应包括 CBC、白细胞分类、生化常规（包括白蛋白、电解质、BUN 和肌酐）等常规血液检验，此外，还应检测血清乳酸脱氢酶（LDH）水平。骨髓检查对于选定病例的诊治有帮助。应对免疫抑制治疗的既往史进行评估。应对胸部、腹部和盆腔进行 CT 扫描。在某些病例中，PET-CT 扫描及脑部 MRI 可能有用。此外，如果考虑使用含蒽环类药物方案或含蒽二酮的治疗方案，可对患者进行 MUGA 扫描或超声心动图检查。考虑到患者进行免疫治疗（±利妥昔单抗）后病毒再激活的风险增加，因此开始治疗前应进行乙肝病毒（HBV）检测。定量 PCR 检测 EBV 病毒载量可帮助诊断，并可监测 PTLD 患者的缓解程度。血浆或外周血单核细胞（PBMC）可用于测量 EB 病毒载量，尽管一些研究发现，诊断 PTLD 时，血浆中病毒载量要比 PBMC 更为敏感[55-57]。EBV 血清学检测用于评估原发感染 对 再激活可能有助于疾病诊治。如上文所述，CMV 感染也与 EBV 血清阴性患者中 PTLD 风险增加有关[37,41]。因此，PCR 检测 EBV 和 CMV 对于选定患者的诊断有帮助。

## 治疗

虽然已经公布相关指南，但由于缺乏随机对照临床试验和该病的异质性，使得 PTLD 的最佳治疗方案仍未确定[58]。在公开发表的报告中，PTLD 的治疗包括减少免疫抑制（RI）、使用抗病毒药物、利妥昔单抗单药治疗、化疗、和/或化学免疫治疗方案，治疗方法主要取决于 PTLD 亚型。总的来看，减少免疫抑制（RI）仍然是几乎所有 PTLD 病例治疗的第一步[2,44,58,59]。一项前瞻性二期研究在 SOT 后成年 PTLD 患者（N=20；n=16 位可评估）中对一种序贯治疗方法（即首先 RI，如果未达到完全缓解(CR)，然后 α 干扰素，如果仍未达到 CR，继以多药联合化疗）进行了评估，RI 单独治疗后，仅 1 名患者取得部分缓解（PR）[60]。其余患者出现疾病进展或移植排斥反应。干扰素治疗后 1 名患者取得 CR，在符合多药联合化疗的患者中，67%的患者取得 CR。该研究没有对利妥昔单抗进行评估[60]。因

Discussion Update in progress

为大部分 PTLD 都与潜伏 EBV 有关，抗病毒治疗的作用一直存在争议。在免疫功能低下的患者中，大约 40%的 EBV 相关淋巴增殖性疾病都报告存在 EBV-DNA 在体内复制[61,62]。针对 EBV 复制的抗病毒药物对于早期或多形性 PTLD 亚型患者可能有效[63]。

几项二期研究和回顾性分析证实了利妥昔单抗单药治疗 B 细胞 PTLD 患者的疗效[64-70]。一项前瞻性多中心二期研究在 SOT 后 PTLD 患者中（N=46；n=43 位可评估）发现，利妥昔单抗诱导 44%的患者缓解（CR 率为 28%），一年总体生存（OS）率为 67%[65]。另一项前瞻性多中心二期研究证实，在实体器官移植后 PTLD 患者（N=38）中，长期使用利妥昔单抗治疗（如 2 个疗程的利妥昔单抗）诱导的完全缓解率高（60.5%；包括接受第二个疗程的患者），而且毒性没有增加[71]。利妥昔单抗单独治疗未能取得 CR 的患者，在接受利妥昔单抗联合化疗（R-CHOP 或 R-EPOCH；n=8)后，6 名患者取得 CR（75%）。在中位随访 27.5 个月时，无事件生存率和 OS 率分别为 42%和 47%[71]。一项对 SOT 后 PTLD 患者（N=80）的多中心回顾性分析中，所有患者接受了初始 RI 治疗，74%患者接受了利妥昔单抗治疗±化疗[67]。所有患者的 3 年无进展生存率（PFS）和 OS 率分别为 57%和 62%。初始治疗纳入利妥昔单抗与未接受利妥昔单抗的治疗组相比，显著提高 3 年 PFS（70%对 21%）和 OS（73%对 33%）率[67]。

以蒽环类药物为基础的化疗±利妥昔单抗也被证实对 PTLD 患者有效[43,66,72-75]。在一项回顾性分析中，RI 单独治疗无缓解的 SOT 后 PTLD 患者（N=26）经 CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）治疗后，总体缓解率（ORR）为 65%（CR 为 50%）[43]。在中位随访接近 9 年时，中位 OS 为 14 个月。治疗相关死亡率高达 31%[43]。有报告称，化疗联合 RI±利妥昔单抗作为一线治疗时也可诱导持久 CR，且移植物损伤风险降低[76,77]。

如上所述，一项回顾性研究显示利妥昔单抗±化疗改善 PTLD 患者的结局[67]。最近，一项前瞻性多中心 II 期研究评估了利妥昔单抗（4 周剂量）继以 CHOP-21(4 周期)）联用 G-CSF 的序贯性化学免疫治疗，对初始 RI 治疗失败的 PTLD 患者（N=74；n=70 可评估）的疗效[78]。大部分患者为单形性组织学表现（主要为 DLBCL），44%的病例为 EBV 阳性。利妥昔单抗（n=70）的 ORR 为 60%（CR 率为 20%），其中利妥昔单抗后继以 CHOP 的患者（n=59），ORR 升高至 90%（CR 率为 68%）。中位缓解持续时间尚未达到。中位 PFS 和 OS 分别为 4 年和 6.6 年；5 年 PFS 和 OS 率分别为 50%和 55%[78]。最常见的 3 或 4 级毒性反应包括白细胞减少（68%）和感染事件（41%）。CHOP 的治疗相关死亡率为 11%[78]。根据对利妥昔单抗的初始反应对该试验进行了修订，以引入危险分级治疗方案。据此，低危患者（初始利妥昔单抗治疗后获完全缓解）接受利妥昔单抗单药巩固治疗，高危患者（初始利妥昔单抗治疗后未达完全缓解）接受含 R-CHOP-21（4 周期）的化学免疫治疗并联用 G-CSF[79]。对于参与危险分级方案试验的患者（N=91；n=80 可评估），ORR 为 93%（CR 为 78%）。初始单用利妥昔单抗的 CR 率为 27%。中位随访 3 年以上，低危组（后续接受利妥昔单抗巩固治疗；n=23）的复发率为 13%。对于初始利妥昔单抗治疗后发生疾病进展的患者（n=23），后续 R-CHOP 治疗的 CR 率为 65%；该 CR 率高于疾病进展后（初始利妥昔单抗后）后续接受 CHOP 方案（原研究方案）的患者 27%的 CR 率[79]。采用危险分级方案的 3 年 OS 率为 70%，优于原研究方案的 OS 率 61%（虽然无统计学差异）。此危险分级序贯性治疗方法为低危 PTLD 患者省去了化疗，而为高危患者增加了更有效的化学免疫治疗方案（R-CHOP）[79]。

一些研究已对自体或异基因 EBV 特异性细胞毒素 T 淋巴细胞（EBV-CTL）过继免疫治疗进行了评估[80-85]。小规模研究显示自体 EBV-CTL 能够避免 PTLD 在 SOT 受者中的发病，而这些受者被认为具有发生 PTLD 的高风险[80,85]。在接受异基因 HSCT 患者中，所有使用异基因 EBV-CTL 的患者

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

（N=39）均成功避免 PTLD 的发病[84]。随后的一项研究在较大数目（包括较早的 Rooney 等人在 1998 年研究中的患者）的接受异基因 HSCT 患者（N=114）中对异基因 EBV-CTL 的疗效进行了评估，所有使用异基因 EBV-CTL 的患者（n=101）均成功避免 PTLD 的发病，并且在既有 PTLD 患者亚组（n=13）中，诱导的持久 CR 率为 85%[83]。该研究也显示在长期随访中，功能性 EBV-CTL 持续高达 9 年。一项前瞻性多中心二期研究在常规治疗失败的 PTLD 患者（N=33）中对异基因 EBV-CTL 进行了评估[82]。大部分患者（94%）曾接受 SOT，其余患者接受异基因 HSCT。所有患者均进行 RI，作为 PTLD 初始治疗的一部分，一些患者还接受利妥昔单抗、抗病毒或化疗治疗。在 6 个月时的 ORR 为 52%（CR 率为 42%）。OS 率在 6 个月时为 79%[82]。该研究的结果显示对于常规治疗失败的 PTLD 患者，EBV-CTL 免疫治疗可能是一种具有很好前景的治疗策略。但是，需要更进一步的前瞻性研究以很好确定过继免疫治疗在预防和治疗 PTLD 中的作用。

## NCCN 建议

### *一线治疗和初始缓解*

PTLD 的治疗方案取决于组织学亚型，并应当个体化。如果可能，所有 PTLD 患者的初始治疗方法中均应包括 RI。应注意的是，患者对 RI 治疗的反应差别很大，RI 治疗期间需对患者进行密切监测。重要的是，RI 的开始和进行应与移植组相协调，以最小化移植排斥反应的风险。

对于早期病变的患者，一线治疗可以包括 RI 单独治疗。对于该方法下取得 CR 的患者，免疫抑制治疗的再增量应遵循个体化原则，需考虑初始 RI 的程度和器官同种异体移植的性质；应联合移植组做出决定[35,60,86]。可以通过 PCR 监测 EBV 病毒载量。对于 RI 单独治疗后顽固性或进展性早期病变患者，应根据二线治疗方案进行治疗（详见下文）。

对于存在局限性多形性 PTLD 的患者，治疗方案应包括 RI，如果可能，联合进行 RT±利妥昔单抗、手术±利妥昔单抗或利妥昔单抗单药治疗。对于存在全身性多形性 PTLD 的患者，《NCCN 指南》专家组建议进行 RI，如果可能，联合进行利妥昔单抗单药治疗或包含利妥昔单抗的化学免疫治疗方案（同时或序贯联合治疗）。对于初始治疗取得 CR 的（全身或局限性）多形性 PTLD 患者，可以进行观察或继续 RI（如果可能）±利妥昔单抗维持治疗。对于初始治疗后的顽固性或进展性病变患者，应根据二线治疗方案进行治疗（详见下文）。

单形性 PTLD 患者的治疗方法应基于针对独特组织学特点的标准治疗方案。可选治疗方案包括 RI，如果可能，和/或利妥昔单抗单药治疗或包含利妥昔单抗的化学免疫治疗方案（同时或序贯治疗）；利妥昔单抗单药治疗只能考虑作为没有高度症状或由于合并症不能耐受化疗的患者的阶梯式治疗方法的一部分。对于初始治疗取得 CR 的患者，应根据针对该组织学类型的指南进行监测/随访。对于初始治疗后的顽固性或进展性病变患者，应根据二线治疗方案进行治疗（详见下文）。

### *二线治疗*

二线治疗中的治疗方案取决于初始治疗达到的缓解程度和组织学亚型。对于 RI 单独治疗后顽固性或进展性早期病变患者，建议将利妥昔单抗作为二线治疗。

对于初始治疗后的顽固性或进展性多形性 PTLD 患者，还可以化学免疫治疗或 EBV CTL 输注（如果 EBV 阳性）。这种情况下，如果存在合适的临床试验，患者也可以考虑参加。

对于初始治疗后存在顽固性或进展性疾病的单形性 PTLD 患者，二线治疗选择取决于之前的治疗方案。RI 作为初始治疗的患者可以选择利妥昔单抗或化学免疫治疗方案，而接受利妥昔单抗单药治疗作为初始治疗的患者应当采用化学免疫治疗。在这两种情况下，其他可选治疗方法包括参加合适的临床试验（如果有）或加入 EBV CTL 输注（如果 EBV 阳性）。

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**

## 参考文献

1. Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. Blood 1999;94:2208-2216. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10498590.

2. Jacobson CA, LaCasce AS. Lymphoma: risk and response after solid organ transplant. Oncology (Williston Park) 2010;24:936-944. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21138175.

3. Swerdlow SH, Webber SA, Chadburn A, Ferry JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008.

4. Wagner H-J, Rooney CM, Heslop HE. Diagnosis and treatment of posttransplantation lymphoproliferative disease after hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2002;8:1-8. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11846351.

5. Berg LC, Copenhaver CM, Morrison VA, et al. B-cell lymphoproliferative disorders in solid-organ transplant patients: detection of Epstein-Barr virus by in situ hybridization. Hum Pathol 1992;23:159-163. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1310951.

6. Leblond V, Sutton L, Dorent R, et al. Lymphoproliferative disorders after organ transplantation: a report of 24 cases observed in a single center. J Clin Oncol 1995;13:961-968. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7707124.

7. Leblond V, Dhedin N, Mamzer Bruneel MF, et al. Identification of prognostic factors in 61 patients with posttransplantation lymphoproliferative disorders. J Clin Oncol 2001;19:772-778. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157030.

8. Morrison VA, Dunn DL, Manivel JC, et al. Clinical characteristics of post-transplant lymphoproliferative disorders. Am J Med 1994;97:14-24. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8030652.

9. Herreman A, Dierickx D, Morscio J, et al. Clinicopathological characteristics of posttransplant lymphoproliferative disorders of T-cell origin: single-center series of nine cases and meta-analysis of 147 reported cases. Leuk Lymphoma 2013. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23402267.

10. Knight JS, Tsodikov A, Cibrik DM, et al. Lymphoma after solid organ transplantation: risk, response to therapy, and survival at a transplantation center. J Clin Oncol 2009;27:3354-3362. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451438.

11. Leblond V, Davi F, Charlotte F, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders not associated with Epstein-Barr virus: a distinct entity? J Clin Oncol 1998;16:2052-2059. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626203.

12. Nelson BP, Nalesnik MA, Bahler DW, et al. Epstein-Barr virus-negative post-transplant lymphoproliferative disorders: a distinct entity? Am J Surg Pathol 2000;24:375-385. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10716151.

13. Craig FE, Johnson LR, Harvey SA, et al. Gene expression profiling of Epstein-Barr virus-positive and -negative monomorphic B-cell posttransplant lymphoproliferative disorders. Diagn Mol Pathol 2007;16:158-168. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17721324.

14. Morscio J, Dierickx D, Ferreiro JF, et al. Gene Expression Profiling Reveals Clear Differences Between EBV-Positive and EBV-Negative Posttransplant Lymphoproliferative Disorders. Am J Transplant 2013. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23489474.

15. Chadburn A, Suciu-Foca N, Cesarman E, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorders arising in solid organ transplant recipients are usually of recipient origin. Am J Pathol 1995;147:1862-1870. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7495309.

16. Gulley ML, Swinnen LJ, Plaisance KT, Jr., et al. Tumor origin and CD20 expression in posttransplant lymphoproliferative disorder occurring in solid organ transplant recipients: implications for immune-based therapy. Transplantation 2003;76:959-964. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14508361.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

17. Peterson MR, Emery SC, Yung GL, et al. Epstein-Barr virus-associated posttransplantation lymphoproliferative disorder following lung transplantation is more commonly of host origin. Arch Pathol Lab Med 2006;130:176-180. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16454557.

18. Petit B, Le Meur Y, Jaccard A, et al. Influence of host-recipient origin on clinical aspects of posttransplantation lymphoproliferative disorders in kidney transplantation. Transplantation 2002;73:265-271. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11821742.

19. Weissmann DJ, Ferry JA, Harris NL, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorders in solid organ recipients are predominantly aggressive tumors of host origin. Am J Clin Pathol 1995;103:748-755. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7785662.

20. Zutter MM, Martin PJ, Sale GE, et al. Epstein-Barr virus lymphoproliferation after bone marrow transplantation. Blood 1988;72:520-529. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2840986.

21. Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, et al. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. J Clin Oncol 2003;21:1352-1358. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12663726.

22. Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood 2009;113:4992-5001. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264919.

23. Micallef IN, Chhanabhai M, Gascoyne RD, et al. Lymphoproliferative disorders following allogeneic bone marrow transplantation: the Vancouver experience. Bone Marrow Transplant 1998;22:981-987. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9849695.

24. Omar H, Hagglund H, Gustafsson-Jernberg A, et al. Targeted monitoring of patients at high risk of post-transplant lymphoproliferative disease by quantitative Epstein-Barr virus polymerase chain reaction. Transpl Infect Dis 2009;11:393-399. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19497070.

25. Di Benedetto F, Lauro A, Masetti M, et al. Outcomes after adult isolated small bowel transplantation: experience from a single European centre. Dig Liver Dis 2005;37:240-246. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15788207.

26. Kremer BE, Reshef R, Misleh JG, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder after lung transplantation: a review of 35 cases. J Heart Lung Transplant 2012;31:296-304. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22112992.

27. Taylor AL, Marcus R, Bradley JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. Crit Rev Oncol Hematol 2005;56:155-167. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15979320.

28. Wudhikarn K, Holman CJ, Linan M, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders in lung transplant recipients: 20-yr experience at the University of Minnesota. Clin Transplant 2011;25:705-713. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21077949.

29. Nalesnik M, Jaffe R, Reyes J, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in small bowel allograft recipients. Transplant Proc 2000;32:1213. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10995914.

30. Muti G, Cantoni S, Oreste P, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders: improved outcome after clinico-pathologically tailored treatment. Haematologica 2002;87:67-77. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11801467.

31. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. Am J Transplant 2004;4:222-230. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14974943.

32. Ghobrial IM, Habermann TM, Ristow KM, et al. Prognostic factors in patients with post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) in the rituximab era. Leuk Lymphoma 2005;46:191-196. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15621801.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

33. Oton AB, Wang H, Leleu X, et al. Clinical and pathological prognostic markers for survival in adult patients with post-transplant lymphoproliferative disorders in solid transplant. Leuk Lymphoma 2008;49:1738-1744. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18798108.

34. Post-transplantation lymphoproliferative disorder and OKT3. N Engl J Med 1991;324:1437-1439. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2020303.

35. Swinnen LJ. Transplantation-related lymphoproliferative disorder: a model for human immunodeficiency virus-related lymphomas. Semin Oncol 2000;27:402-408. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10950366.

36. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. N Engl J Med 1990;323:1723-1728. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2100991.

37. Walker RC, Marshall WF, Strickler JG, et al. Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. Clin Infect Dis 1995;20:1346-1353. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7620022.

38. Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. Transplantation 2005;80:1233-1243. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314791.

39. Cao S, Cox KL, Berquist W, et al. Long-term outcomes in pediatric liver recipients: comparison between cyclosporin A and tacrolimus. Pediatr Transplant 1999;3:22-26. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10359027.

40. Younes BS, McDiarmid SV, Martin MG, et al. The effect of immunosuppression on posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant patients. Transplantation 2000;70:94-99. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10919581.

41. Manez R, Breinig MC, Linden P, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in primary Epstein-Barr virus infection after liver transplantation: the role of cytomegalovirus disease. J Infect Dis 1997;176:1462-1467. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9395355.

42. Stevens SJ, Verschuuren EA, Pronk I, et al. Frequent monitoring of Epstein-Barr virus DNA load in unfractionated whole blood is essential for early detection of posttransplant lymphoproliferative disease in high-risk patients. Blood 2001;97:1165-1171. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11222357.

43. Choquet S, Trappe R, Leblond V, et al. CHOP-21 for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) following solid organ transplantation. Haematologica 2007;92:273-274. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296588.

44. Tsai DE, Hardy CL, Tomaszewski JE, et al. Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. Transplantation 2001;71:1076-1088. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11374406.

45. Tsao L, Hsi ED. The clinicopathologic spectrum of posttransplantation lymphoproliferative disorders. Arch Pathol Lab Med 2007;131:1209-1218. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17683183.

46. Dierickx D, Tousseyn T, Sagaert X, et al. Single-center analysis of biopsy-confirmed posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, clinicopathological characteristics and prognostic factors. Leuk Lymphoma 2013. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23442063.

47. Majhail NS. Secondary cancers following allogeneic haematopoietic cell transplantation in adults. Br J Haematol 2011;154:301-310. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21615719.

48. Harris NL, Ferry JA, Swerdlow SH. Posttransplant lymphoproliferative disorders: summary of Society for Hematopathology Workshop. Semin Diagn

Discussion Update in Progress

©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

Pathol 1997;14:8-14. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9044505.

49. Parker A, Bowles K, Bradley JA, et al. Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. Br J Haematol 2010;149:675-692. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20408847.

50. Capello D, Cerri M, Muti G, et al. Molecular histogenesis of posttransplantation lymphoproliferative disorders. Blood 2003;102:3775-3785. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12907442.

51. Capello D, Rossi D, Gaidano G. Post-transplant lymphoproliferative disorders: molecular basis of disease histogenesis and pathogenesis. Hematol Oncol 2005;23:61-67. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16216037.

52. Capello D, Cerri M, Muti G, et al. Analysis of immunoglobulin heavy and light chain variable genes in post-transplant lymphoproliferative disorders. Hematol Oncol 2006;24:212-219. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16897790.

53. Knowles DM, Cesarman E, Chadburn A, et al. Correlative morphologic and molecular genetic analysis demonstrates three distinct categories of posttransplantation lymphoproliferative disorders. Blood 1995;85:552-565. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7812011.

54. Cesarman E, Chadburn A, Liu YF, et al. BCL-6 gene mutations in posttransplantation lymphoproliferative disorders predict response to therapy and clinical outcome. Blood 1998;92:2294-2302. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9746767.

55. Ryan JL, Fan H, Swinnen LJ, et al. Epstein-Barr Virus (EBV) DNA in plasma is not encapsidated in patients with EBV-related malignancies. Diagn Mol Pathol 2004;13:61-68. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15167006.

56. Wagner HJ, Wessel M, Jabs W, et al. Patients at risk for development of posttransplant lymphoproliferative disorder: plasma versus peripheral blood mononuclear cells as material for quantification of Epstein-Barr viral load by using real-time quantitative polymerase chain reaction. Transplantation 2001;72:1012-1019. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11579293.

57. Tsai DE, Douglas L, Andreadis C, et al. EBV PCR in the diagnosis and monitoring of posttransplant lymphoproliferative disorder: results of a two-arm prospective trial. Am J Transplant 2008;8:1016-1024. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18312608.

58. Parker A, Bowles K, Bradley JA, et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. Br J Haematol 2010;149:693-705. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20408848.

59. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, et al. Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. Am J Transplant 2011;11:336-347. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21219573.

60. Swinnen LJ, LeBlanc M, Grogan TM, et al. Prospective study of sequential reduction in immunosuppression, interferon alpha-2B, and chemotherapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. Transplantation 2008;86:215-222. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18645482.

61. Fan H, Kim SC, Chima CO, et al. Epstein-Barr viral load as a marker of lymphoma in AIDS patients. J Med Virol 2005;75:59-69. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15543571.

62. Katz BZ, Raab-Traub N, Miller G. Latent and replicating forms of Epstein-Barr virus DNA in lymphomas and lymphoproliferative diseases. J Infect Dis 1989;160:589-598. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2551973.

63. Hanto DW, Frizzera G, Gajl-Peczalska KJ, et al. Epstein-Barr virus-induced B-cell lymphoma after renal transplantation: acyclovir therapy and transition from polyclonal to monoclonal B-cell proliferation. N Engl J Med 1982;306:913-918. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6278307.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。

64. Blaes AH, Peterson BA, Bartlett N, et al. Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: results of a phase II trial. Cancer 2005;104:1661-1667. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16149091.

65. Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. Blood 2006;107:3053-3057. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16254143.

66. Elstrom RL, Andreadis C, Aqui NA, et al. Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. Am J Transplant 2006;6:569-576. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16468968.

67. Evens AM, David KA, Helenowski I, et al. Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era. J Clin Oncol 2010;28:1038-1046. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20085936.

68. Jain AB, Marcos A, Pokharna R, et al. Rituximab (chimeric anti-CD20 antibody) for posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in adults: long-term experience from a single center. Transplantation 2005;80:1692-1698. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16378063.

69. Milpied N, Vasseur B, Parquet N, et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. Ann Oncol 2000;11 Suppl 1:113-116. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10707791.

70. Oertel SHK, Verschuuren E, Reinke P, et al. Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). Am J Transplant 2005;5:2901-2906. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16303003.

71. Gonzalez-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ, et al. Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. Haematologica 2007;92:1489-1494. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024397.

72. Buadi FK, Heyman MR, Gocke CD, et al. Treatment and outcomes of post-transplant lymphoproliferative disease: a single institution study. Am J Hematol 2007;82:208-214. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17022049.

73. Buell JF, Gross TG, Hanaway MJ, et al. Chemotherapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. Transplant Proc 2005;37:956-957. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15848588.

74. Fohrer C, Caillard S, Koumarianou A, et al. Long-term survival in post-transplant lymphoproliferative disorders with a dose-adjusted ACVBP regimen. Br J Haematol 2006;134:602-612. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16889621.

75. Orjuela M, Gross TG, Cheung Y-K, et al. A pilot study of chemoimmunotherapy (cyclophosphamide, prednisone, and rituximab) in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation. Clin Cancer Res 2003;9:52. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14506193.

76. Taylor AL, Bowles KM, Callaghan CJ, et al. Anthracycline-based chemotherapy as first-line treatment in adults with malignant posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. Transplantation 2006;82:375-381. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16906036.

77. Trappe R, Hinrichs C, Appel U, et al. Treatment of PTLD with rituximab and CHOP reduces the risk of renal graft impairment after reduction of immunosuppression. Am J Transplant 2009;9:2331-2337. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19663889.

78. Trappe R, Oertel S, Leblond V, et al. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial. Lancet Oncol 2012;13:196-206. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22173060.

Discussion updated in progress

79. Trappe RU, Dierickx D, Reinke P, et al. Interim analysis of the largest prospective trial to date in adult CD20-positive post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): Introducing risk-stratified sequential treatment (RSST) [abstract]. J Clin Oncol 2012;30:Abstract 8030. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/8030.

80. Comoli P, Labirio M, Basso S, et al. Infusion of autologous Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T cells for prevention of EBV-related lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients with evidence of active virus replication. Blood 2002;99:2592-2598. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11895798.

81. Haque T, Wilkie GM, Taylor C, et al. Treatment of Epstein-Barr-virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease with partly HLA-matched allogeneic cytotoxic T cells. Lancet 2002;360:436-442. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241714.

82. Haque T, Wilkie GM, Jones MM, et al. Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial. Blood 2007;110:1123-1131. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17468341.

83. Heslop HE, Slobod KS, Pule MA, et al. Long-term outcome of EBV-specific T-cell infusions to prevent or treat EBV-related lymphoproliferative disease in transplant recipients. Blood 2010;115:925-935. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19880495.

84. Rooney CM, Smith CA, Ng CY, et al. Infusion of cytotoxic T cells for the prevention and treatment of Epstein-Barr virus-induced lymphoma in allogeneic transplant recipients. Blood 1998;92:1549-1555. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9716582.

85. Savoldo B, Goss JA, Hammer MM, et al. Treatment of solid organ transplant recipients with autologous Epstein Barr virus-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs). Blood 2006;108:2942-2949. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16835376.

86. Swinnen LJ. Diagnosis and treatment of transplant-related lymphoma. Ann Oncol 2000;11 Suppl 1:45-48. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10707778.

Discussion update in progress

2015 年第 2 版，2015 年 3 月 3 日。©美国国家综合癌症网络公司 2015 年。保留所有权利。**未得到 NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN 指南》(NCCN Guidelines®)及插图进行复制。**



Translation supported by an educational grant from Millennium: The Takeda Oncology Company