

NCCN 肿瘤学临床实践指南 (NCCN Guidelines® (NCCN 指南))

B 细胞淋巴瘤

2017 年第 5 版 , 2017 年 9 月 26 日

NCCN.org

继续

National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN 指南 2017 年第 5 版专家组成 员 B 细胞淋巴瘤

[NCCN 指南索引](#)
[目录](#)
[讨论](#)

* Andrew D. Zelenetz, 医学博士, 博士 / 主席 † ‡
Memorial Sloan-Kettering 癌症中心

* Leo I. Gordon, 医学博士 / 联合副主席 ‡ §
西北大学 Robert H. Lurie 综合癌症中心

* William G. Wierda, 医学博士, 博士 / 联合副主席 †
德州大学 MD Anderson 癌症中心

Jeremy S. Abramson, 医学博士 † ‡
麻省总医院癌症中心

Ranjana H. Advani, 医学博士 †
斯坦福大学癌症研究所

C. Babis Andreadis, 医学博士, MSCE † ‡
加州大学旧金山分校 (UCSF) Helen Diller 家庭
综合癌症中心

Nancy Bartlett, 医学博士 †
Barnes - 犹太医院
Siteman 癌症中心和华盛顿大学医学院

John C. Byrd, 医学博士 † ‡ §
俄亥俄州立大学综合性
癌症中心 - James 肿瘤医院
和 Solove 研究所

Paolo Caimi, 医学博士 † ‡
凯斯综合癌症中心 / 大学医院 Seidman 癌症中心和
Cleveland 诊所 Taussig 癌症研究所

Julie E. Chang, 医学博士 †
威斯康辛大学卡本癌症中心

Mark W. Clemens, 医学博士 †
德州大学 MD Anderson 癌症中心

Luis E. Fayad, 医学博士 † ‡ †
德州大学 MD Anderson 癌症中心

Richard I. Fisher, 医学博士 † ‡
Fox Chase 癌症中心

Martha J. Glenn, 医学博士 † ‡ ‡ §
犹他州大学 Huntsman 癌症研究所

Thomas M. Habermann, 医学博士 ‡ §
Mayo 诊所癌症中心

Nancy Lee Harris, 医学博士 ≠
麻省总医院癌症中心

Francisco Hernandez-Ilizaliturri, 医学博士 †
Roswell Park 癌症研究所

Richard T. Hoppe, 医学博士 §
斯坦福大学癌症研究所

Steven M. Horwitz, 医学博士 † ‡
Memorial Sloan-Kettering 癌症中心

Mark S. Kaminski, 医学博士 †
密歇根大学 综合癌症中心

Christopher R. Kelsey, 医学博士 §
Duke 癌症研究所

Youn H. Kim, 医学博士 †
斯坦福大学癌症研究所

Susan Krivacic, 公共事务硕士 ¥
顾问

Ann S. LaCasce, 医学博士 †
Dana-Farber/Brigham 与妇女医院
癌症中心

Michael G Martin, 医学博士 †
St. Jude 儿童研究医院 /
田纳西大学健康科学中心

Amitkumar Mehta, 医学博士 † ‡ †
阿拉巴马大学伯明翰分校
综合癌症中心

Auayporn Nademanee, 医学博士 † ‡ §
希望之城综合癌症中心

Sameer A. Patel, 医学博士 †
Fox Chase 癌症中心

Pierluigi Porcu, 医学博士 † ‡ †
俄亥俄州立大学综合性
癌症中心 - James 肿瘤医院
和 Solove 研究所

Oliver Press, 医学博士, 博士 † ‡
Fred Hutchinson 癌症研究中心 /
西雅图癌症治疗联盟

Rachel Rabinovitch, 医学博士 §
科罗拉多大学癌症中心

Nishitha Reddy, 医学博士 ‡ §
Vanderbilt-Ingram 癌症中心

Erin Reid, 医学博士 ‡ §
加州大学圣迭戈分校 Moores 癌症中心

Kenneth Roberts, 医学博士 §
耶鲁癌症中心 / Smilow 肿瘤医院

Ayman A. Saad, 医学博士 ‡ §
阿拉巴马大学伯明翰分校
综合癌症中心

Erin D. Snyder, 医学博士 †
阿拉巴马大学伯明翰分校
综合癌症中心

Lubomir Sokol, 医学博士, 博士 † ‡ ‡ § §
Moffitt 癌症研究中心

Lode J. Swinnen, 医学学士, 手术学士 ‡ §
约翰霍普金斯大学 Sidney Kimmel 综合癌症中心

Julie M. Vose, 医学博士, 工商管理硕士 ‡ §
Fred & Pamela Buffett 癌症中心

Joachim Yahalom, 医学博士 §
Memorial Sloan-Kettering 癌症中心

NCCN

Mary Dwyer, 理学硕士
Hema Sundar, 博士

[NCCN 指南专家组公开信息](#)**继续**

† 肿瘤内科

‡ 血液科 / 血液肿瘤科

§ 放射治疗 / 放射肿瘤学

ξ 骨髓移植

‡ 病理科

‡ 内科

⊞ 皮肤病学

¥ 患者权益代表

* 编委会成员



[NCCN B - 细胞淋巴瘤专家组成员](#) [指南更新概要](#)

- [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 \(BURK-1\)](#)
- [AIDS 相关性 B 细胞淋巴瘤 \(AIDS-1\)](#)
- [淋巴母细胞淋巴瘤 \(BLAST-1\)](#)
- [移植后淋巴组织增殖性疾病 \(PTLD-1\)](#)
- [卡斯尔曼病 \(CD-1\)](#)

- [免疫表型 / 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 \(NHODG-A\)](#)
- [B 细胞淋巴瘤的支持治疗 \(NHODG-B\)](#)
- [非霍奇金淋巴瘤的卢加诺缓解标准 \(NHODG-C\)](#)
- [放射治疗原则 \(NHODG-D\)](#)
- [使用小分子抑制剂 \(依鲁替尼和 Idelalisib\) 的特别注意事项 \(NHODG-E\)](#)

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，因此特别鼓励患者参与临床试验。

若要在线查找 NCCN 成员机构进行的临床试验，[请单击此处](#)：
nccn.org/clinical_trials/physician.html。

NCCN 对证据和共识的分类 :所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

请参见 [NCCN 对证据和共识的分类](#)。

[分类和分期 \(ST-1\)](#)

[原发中枢神经系统淋巴瘤 \(请参见 NCCN 中枢神经系统指南 \)](#)
[华氏巨球蛋白血症 / 淋巴浆细胞淋巴瘤 \(请参见 NCCN 巨球蛋白血症 / 淋巴浆细胞淋巴瘤指南 \)](#)

本 NCCN Guidelines® (NCCN 指南) 是作者依据他们对当前所认可治疗方法的观点，对证据和共识所作的陈述。如需参考或应用 NCCN 指南，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，以确定患者所需的护理和治疗。美国国家综合癌症网络 (The National Comprehensive Cancer Network®, NCCN®) 对于指南内容、使用或应用不做任何表述或担保，对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本 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。未经 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。©2017 年。



NCCN B 细胞淋巴瘤指南 2017 年第 5 版相比 2017 年第 4 版的更新包括：

滤泡性淋巴瘤

[FOLL-B 2/4](#)

- 二线 and 后续治疗
 - “Copanlisib（至少 2 次治疗难治）”被添加了 2A 类推荐。

NCCN B 细胞淋巴瘤指南 2017 年第 4 版相比 2017 年第 3 版的更新包括：

- 在整个指南中，将以下脚注添加到适当的页面：“利妥昔单抗和透明质酸酶人体注射用于皮下使用可以在患者通过静脉输注接受第一次全剂量的利妥昔单抗后替代利妥昔单抗，该替代不能用于组合使用的利妥昔单抗与 ibritumomab tiuxetan”。

NCCN B 细胞淋巴瘤指南 2017 年第 3 版相比 2017 年第 2 版的更新包括：

滤泡性淋巴瘤

[FOLL-B](#)

- 从 FOLL-B 中删除说明“对于局部巨块型或症状性患者，可考虑 IFRT 4-30Gy ± 附加全身性治疗”。局部 ISRT 剂量“4-30 Gy”新增至 FOLL-3 和 FOLL-4。

边缘区淋巴瘤

[MZL-A](#)

- 为边缘区淋巴瘤新增一个新的推荐治疗方案页面。胃 MALT、非胃 MALT、淋巴瘤结 MZL 和脾 MZL 算法已得到修订以链接至新治疗方案的推荐页面。

胃 MALT 淋巴瘤

[MALT-1](#)

- 检查，
 - 对第 6 条目进行修订，“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（粪便抗原检测或尿素呼气试验、血液抗体检测）”。

结内边缘区淋巴瘤

[NODE-1](#)

- 检查后，新增算法治疗页面（NODE-2 至 NODE-4），代替将算法定向至滤泡性淋巴瘤的治疗建议。

套细胞淋巴瘤

[MANT-A 1/3](#)

- 一线巩固方案适宜 HDT/ASCR，“大剂量化疗联合自体干细胞解救”方案被明确为“+ 利妥昔单抗维持治疗”。

[接下页](#)

NCCN 指南 2017 年第 5 版更新

B 细胞淋巴瘤

NCCN B 细胞淋巴瘤指南 2017 年第 2 版相比 2017 年第 1 版的更新包括：

[FOLL-B 1/4](#)

- 一线治疗
 - ▶ 新增以下方案，每个方案均被指定为 2A 类推荐
 - ◇ 苯达莫司汀 + 奥比妥珠单抗
 - ◇ CHOP + 奥比妥珠单抗
 - ◇ CVP + 奥比妥珠单抗
 - ▶ 新增“c”脚注：“评估该方案的临床试验包括奥比妥珠单抗维持治疗。无维持治疗的使用情况是数据的外推。”
- 一线巩固治疗或延长给药（可选）
 - ▶ 新增“奥比妥珠单抗治疗（每 8 周 1000 mg，共 12 剂）”并指定为 2A 类推荐。

[胃 MALT 淋巴瘤](#)

[MALT-4](#)

- 对于幽门螺杆菌阴性、淋巴瘤阳性以及幽门螺杆菌阳性淋巴瘤阳性，新增复发方案：“若出现治疗指征，请采用依鲁替尼或参见滤泡性淋巴瘤二线与后续治疗方案 (FOLL-B 2/4)。”

[MALT-5](#)

- 对于 CR，放疗后复发的患者，“请参见滤泡性淋巴瘤治疗指征 (FOLL-4)”的链接被“若出现治疗指征，请参见滤泡性淋巴瘤一线治疗方案 (FOLL-B 1/4)”取代，继以复发方案：“若出现治疗指征，请采用依鲁替尼或参见滤泡性淋巴瘤二线与后续治疗方案 (FOLL-B 2/4)。”
- 对于曾行化疗的 NR，复发方案现已纳入。

[非胃 MALT 淋巴瘤](#)

[NGMALT-2](#)

- I、II 期，全身性复发后，“若出现治疗指征或未经治疗，则请参见滤泡性淋巴瘤一线治疗方案 (FOLL-B 1/4)，或若出现治疗指征并接受过利妥昔单抗治疗，请采用依鲁替尼或参见滤泡性淋巴瘤二线与后续治疗方案 (FOLL-B 2/4)”取代“按晚期 FL 治疗 (FOLL-4)。”
- IV 期，“请参见滤泡性淋巴瘤一线治疗方案 (FOLL-B 1/4)”取代“按晚期 FL 治疗 (FOLL-4)”方案。

[结内边缘区淋巴瘤](#)

[NODE-1](#)

- 检查后，“对一线治疗患者，按滤泡性淋巴瘤治疗 (FOLL-2)”以及“对复发患者，按 FOLL-4 或依鲁替尼治疗”取代“按照 NCCN 滤泡性淋巴瘤指南 (FOLL-2) 治疗”链接。

[脾边缘区淋巴瘤](#)

[SPLN-2](#)

- 随访后，“若疾病进展，按晚期 FL (FOLL-4) 治疗”链接被“若出现治疗指征或未经治疗，则请参见滤泡性淋巴瘤一线治疗方案 (FOLL-B 1/4)，或若出现治疗指征并接受过利妥昔单抗治疗，请采用依鲁替尼或参见滤泡性淋巴瘤二线与后续治疗方案 (FOLL-B 2/4)”取代。

[套细胞淋巴瘤](#)

[MANT-3](#)

- II 期巨块型，III 期，IV 期，
 - ▶ 侵袭性，对于巩固治疗后达到 CR 的患者，阐明该建议：“考虑利妥昔单抗维持治疗（1 类推荐）。”

[MANT-A 1/3](#)

- 诱导治疗，对于高强度治疗，
 - ▶ 新增“RDHAP（利妥昔单抗、地塞米松、顺铂、阿糖胞苷）”并附有脚注，“也可使用奥沙利铂或卡铂。”
- 新增脚注“b”：“利妥昔单抗 + 依鲁替尼可用于治疗前以限制 RHyperCVAD// 利妥昔单抗维持治疗的周期数”。
- HDT/ASCR 一线巩固方案
 - ▶ 新增“利妥昔单抗维持治疗”至“大剂量化疗联合自体造血干细胞解救”作为 1 类推荐。
- 二线治疗
 - ▶ 新增“依鲁替尼、来那度胺、利妥昔单抗”作为 2B 类推荐。

[弥漫性大 B 细胞淋巴瘤](#)

[BCEL-C 1/4](#)

- 一线巩固方案（可选）
 - ▶ 新增“对 60-80 岁的患者行来那度胺维持治疗（2B 类推荐）”。

NCCN 指南 2017 年第 5 版更新

B 细胞淋巴瘤

NCCN B 细胞淋巴瘤指南 2017 年第 1 版相比 2016 年第 3 版的更新内容包括：

总体更改

- 增加 2017 年最新成熟 B 细胞、T 细胞、NK 细胞肿瘤 WHO 分类。
- 整个指南中更新了推荐治疗方案参考文献。
- 检查、条目进行了修订，“育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗或放疗）”
- 检查、条目进行了修订，“如果需要蒽环类或蒽二酮为基础的方案，进行 MUGA 扫描/超声心动图或 MUGA 扫描。”
- 对于成像，在 CT 中增加针对性药物和造影剂的使用，并在整个指南中为 PET/CT 适当新增“全身性 (whole-body)”。

总则

- “原发皮肤弥漫大 B 细胞淋巴瘤（腿型）”算法已纳入本指南 (BCEL-B 4/4)。

滤泡性淋巴瘤

FOLL-1

- 诊断，
 - ▶ IHC，“细胞周期蛋白 D1”从“基本项目”移至“某些情况下有助于诊断的检查”。
 - ▶ 某些情况下有助于诊断的检查，为核型或 FISH 新增“1p36，IRF4/MUM1 重排”。
 - ▶ 诊断后，该算法分成 4 个不同方案
 - ◇ 典型滤泡型淋巴瘤，其定向至 FOLL-2 的检查
 - ◇ 儿童型滤泡型淋巴瘤，其定向至 FOLL-7 的新算法
 - ◇ 伴 IRF4 重排大 B 细胞淋巴瘤，其定向至弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (BCEL-2)
 - ◇ 伴 1p36 易位滤泡型淋巴瘤，其定向至“请参见 FOLL-3”（临床 I 期，非巨块型或连续 II 期，非巨块型）
- 该脚注被移入重点框中，“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。”

FOLL-3

- I、II 期被分为
 - ▶ I 期（非巨块型）或持续性 II 期（非巨块型）
 - ▶ I 期（巨块型），或持续性 II 期（巨块型）或非连续 II 期（巨块型）
- I 期（非巨块型）或连续 II 期（非巨块型），初始治疗为 ISRT。
- I 期（巨块型），或持续性 II 期（巨块型）或非连续 II 期（巨块型），初始治疗为“免疫疗法 ± 化疗”或“免疫疗法 ± 化疗（请参见 FOLL-B）+ ISRT（2B 类推荐）”或“观察”。

FOLL-5

- “治疗结束时疗效”后，删除“疾病进展”，同时为无缓解 (NR) 新增“再次活检”。

FOLL-6

- 新增脚注“u”，“如果进行自体干细胞解救，考虑采用其他减细胞治疗以在移植前诱导 CR。”

FOLL-7

- 新增成人儿童型滤泡性淋巴瘤的新治疗算法。

[接下页](#)



NCCN 指南 2017 年第 5 版更新

B 细胞淋巴瘤

NCCN B 细胞淋巴瘤指南 2017 年第 1 版相比 2016 年第 3 版的更新内容包括：

[FOLL-B 1/4](#)

- 一线治疗
 - ▶ 利妥昔单抗，新增“考虑低肿瘤负荷”。
 - ▶ 将“来那度胺 + 利妥昔单抗”从 3 类推荐改为 2B 类推荐。
- 一线巩固治疗或延长给药（可选）
 - ▶ “放射免疫疗法（化疗或化学免疫疗法诱导方案后）”从 2A 类改为 2B 类推荐。
- 二线与后续治疗方案
 - ▶ 新增“苯达莫司汀 + 奥比妥珠单抗”并指定为 2A 类推荐。
 - ▶ Idelalisib，新增“烷化剂 + 利妥昔单抗难治性患者”。
- 二线巩固或维持治疗
 - ▶ “对利妥昔单抗难治性疾病的奥比妥珠单抗维持治疗（每 8 周 1 g，共 12 剂）”从 2B 类改为 2A 类推荐。
- 脚注，
 - ▶ 修订脚注“c”，“利妥昔单抗可能适用于最初观察的患者，并且伴随不符合 GELF 标准的低肿瘤负荷疾病进展 (FOLL-A)。对不符合 GELF 标准的患者直接采用利妥昔单抗初始治疗，并未改善其 OS (Ardeshtna K, et al.Lancet Oncol 2014;15:424-435)。”
 - ▶ 新增脚注“f”，“这是基于采用 RCVP 和 RCHOP 治疗高肿瘤负荷患者的 PRIMA 研究。没有遵循其他治疗方案的数据。”
 - ▶ 删除脚注，“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获益。

胃 MALT 淋巴瘤

[MALT-2](#)

- I_E 期或 II_E 期，幽门螺旋杆菌阳性，t(11;18) 阳性疾病，在目前常规的抗幽门螺旋杆菌治疗后，对该算法进行修订，删除无症状和有症状，并对内镜再分期和淋巴瘤阳性或阴性新增建议。

[MALT-5](#)

- 修订脚注“t”，“内镜及影像学随访的最佳间隔期尚不清楚。在 NCCN 成员机构，内镜及影像学随访使用检查时实施的方法根据患者症状进行。”

[MALT-A](#)

- 表格“胃 MALT 淋巴瘤分期：不同系统的对比”已更新。

非胃 MALT 淋巴瘤

[NGMLT-1](#)

- 检查，
 - ▶ 基本项目，对第 7 个条目进行了修订：“胸 / 腹 / 盆腔及其他可疑部位的诊断质量增强 CT 和 / 或全身性 PET/CT 扫描。”NODE-1 和 SPLN-1 也作同样改动。
 - ▶ 某些情况下有助于诊断的检查，对第 4 个条目进行修订：“行神经学评估的 MRI 或增强 CT 是否属于禁忌。”

[NGMLT-2](#)

- 修订脚注“m”，“随访内容包括诊断性检查以及根据先前的临床指征进行影像学检查。”

脾边缘区淋巴瘤

[SPLN-2](#)

- 丙型肝炎阴性，血细胞减少，该算法被重定向至随访而非观察。
- 修订脚注“g”，“随访内容包括诊断性检查以及影像学检查，根据临床指征使用与检查期间相同的方法进行。”



NCCN 指南 2017 年第 5 版更新

B 细胞淋巴瘤

NCCN B 细胞淋巴瘤指南 2017 年第 1 版相比 2016 年第 3 版的更新内容包括：

套细胞淋巴瘤

[MANT-2](#)

- 新增脚注“j”，“随访内容包括诊断性检查以及影像学检查，根据临床指征使用与检查期间相同的方法进行。MANT-3 也作同样改动。”

[MANT-3](#)

- II 期巨块型，III 期，IV 期，
 - ▶ 侵袭性，对于诱导治疗后达到 PR 的患者，新增“考虑进行二线治疗以达到 CR”以取代被删除的脚注“考虑二线治疗以改善部分缓解。”
 - ▶ 惰性，页面定向至 [MANT-4](#) 上的新治疗算法

[MANT-A 1/3](#)

- 对于非高强度治疗，
 - ▶ 新增“来那度胺 + 利妥昔单抗”作为 2A 类推荐
- 二线治疗
 - ▶ 新增“苯达莫西汀、硼替佐米和利妥昔单抗”作为 2B 类推荐
 - ▶ 新增“venetoclax”作为 2A 类推荐
 - ▶ “FC（氟达拉滨、环磷酰胺）± 利妥昔单抗”从 2A 类推荐改为 3 类推荐。
 - ▶ “PCR（喷司他丁、环磷酰胺、利妥昔单抗）”从 2A 类推荐改为 3 类推荐。
 - ▶ “PEPC（强的松、依托泊苷、丙卡巴肼、环磷酰胺）± 利妥昔单抗”从 2A 类推荐改为 3 类推荐。
 - ▶ “FCMR（氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌、利妥昔单抗）”被删除。
 - ▶ “FMR（氟达拉滨、米托蒽醌、利妥昔单抗）”被删除。

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

[BCEL-1](#)

- 在页面新增链接“原发性皮肤 B 细胞淋巴瘤（腿型），请参见 BCEL-B 4/4”。
- 新增脚注“h”，“最常见的是 CD20 阴性，且不必采用利妥昔单抗。”

[BCEL-5](#)

- 治疗结束时疗效，
 - ▶ 完全缓解后，对第二个方案进行修订，“考虑对初始巨块型病变部位或孤立的骨骼部位实施放疗”

[BCEL-B 3/4](#)

- 双重打击淋巴瘤
 - ▶ 定义，对第 1 个条目进行修订，“MYC 重排的 DLBCL 或 HGB-NOS（介于 DLBCL 和 BL 之间）之外加上 BCL2 和 / 或 BCL6 重排 ...”
 - ▶ 治疗，新增第 5 个条目，“这些患者的中枢神经系统（CNS）受累的风险较高（BCEL-A 2/2）；根据机构标准考虑 CNS 预防。”

[BCEL-C 2/4](#)

- 二线 and 后续治疗（不适宜大剂量化疗者）
 - ▶ 新增“吉西他滨、长春瑞滨 ± 利妥昔单抗”作为 3 类推荐

伯基特淋巴瘤

[BURK-1](#)

- 新增脚注“f”，“存在一种不常见的 BL 变异型，无 MYC 重排但有 11q 畸变。这种罕见亚型的最佳治疗尚不明确，尽管通常以对待典型 BL 的方式进行。”

[BURK-2](#)

- 新增脚注“l”，“仅在临床指征时重复 C/A/P 增强 CT 扫描。”



NCCN 指南 2017 年第 5 版更新

B 细胞淋巴瘤

NCCN B 细胞淋巴瘤指南 2017 年第 1 版相比 2016 年第 3 版的更新内容包括：

与艾滋病相关的 B 细胞淋巴瘤

AIDS-2

- 根据更新的 WHO 分类修订卡斯尔曼病相关淋巴瘤为“HHV8 阳性 DLBCL，NOS”，AIDS-3 也做同样改动。

AIDS-3

- 对说明进行修订，“抗逆转录病毒药物 (ARV) 在化疗时可安全使用，但考虑强烈建议将高效抗逆转录病毒治疗 (HAART) 改为... 与 HIV 专家或药剂师会诊对最佳配合度至关重要。随着新型 ARV 的不断发展，现有的 ARV 会影响化疗的代谢或分解毒性，因此通常可以为患者提供有效的替代药物。总的来说，强烈建议避免齐多夫定、可比司他和利托那韦治疗。” AIDS-4 也作同样改动。
- 对有关 CD4 的条目进行修订，“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最大程度支持治疗”
- 新增脚注 “f”，“有关剂量调整 EPOCH + 利妥昔单抗的剂量，请参见 Sparano J, et al. Blood 2010;115:3008-3016。”

AIDS-A

- 支持治疗，删除以下条目：
 - ▶ 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。
 - ▶ 新增条目，“抗逆转录病毒药物 (ARV) 在化疗时可安全使用，但与 HIV 专家或药剂师会诊对最佳配合度至关重要。随着新型 ARV 的不断发展，现有的 ARV 会影响化疗的代谢或分解毒性，因此通常可以为患者提供有效的替代药物。总的来说，强烈建议避免齐多夫定、可比司他和利托那韦治疗。”

移植后淋巴细胞增殖性疾病

PTLD-1

- 检查，基本项目
 - ▶ 新增第 8 条目，“育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗或放疗）。”

PTLD-A

- 序贯化学免疫疗法
 - ▶ 对利妥昔单抗进行修订：PET/CT 扫描再分期后，新增剂量
 - ◇ 如果 PET/CT 扫描为阴性，利妥昔单抗每 3 周 375 mg/m²，共 4 周期
 - ◇ 如果 PET/CT 扫描为阳性，CHOP-21 每 3 周重复，共 4 周期
 - ▶ 新增脚注 “b”，“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.”

Castleman 病

CD-3

- 新增脚注 “l”，“使用检查中执行的影像学方法进行疗效评估（C/A/P 增强 CT 或 PET/CT）。” CD-4 也作同样改动。

[接下页](#)



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN 指南 2017 年第 5 版更新

B 细胞淋巴瘤

[NCCN 指南索引](#)
[目录](#)
[讨论](#)

NCCN B 细胞淋巴瘤指南 2017 年第 1 版相比 2016 年第 3 版的更新内容包括：

使用免疫表型

[NHODG-A 4/11](#)

- 页面新增 “儿童型滤泡性淋巴瘤 (PTFL)” 的路径。

[NHODG-A 6/11](#)

- 页面新增 “伴 IRF4 重排大 B 细胞淋巴瘤 (LBCL)” 的路径。
- 大 B 细胞肿瘤列表已更新，以反映近期更新的 WHO 分类。

[NHODG-A 10/11](#)

- 页面新增 “原发皮肤肢端 CD8 阳性 T 细胞淋巴瘤” 的路径。

B 细胞淋巴瘤支持治疗

[NHODG-B 1/3](#)

- 新增脚注 “a”，“有数据支持固定剂量的拉布立酶对成年患者非常有效。”

[NHODG-B 3/3](#)

- 新增关于单克隆抗体治疗罕见并发症的条目，“可能会发生罕见的并发症，如粘膜皮肤反应，包括副肿瘤性天疱疮、史蒂芬强森症候群、苔藓样皮炎、囊泡性皮炎和中毒性表皮坏死松解症。建议向皮肤病专家咨询。”

放射治疗原则

[NHODG-D 3/4](#)

- 删除与 T 细胞淋巴瘤相关的建议。

使用小分子抑制剂（依鲁替尼和 Idelalisib）的特别注意事项

[NHODG-E](#)

- 删除与 CLL 相关的建议。
- Idelalisib，新增第 3 个条目，“CMV：监测每个机构的指南或向传染病专家咨询。”



NCCN 指南 2017 年第 5 版 滤泡性淋巴瘤^a (1-2 级)

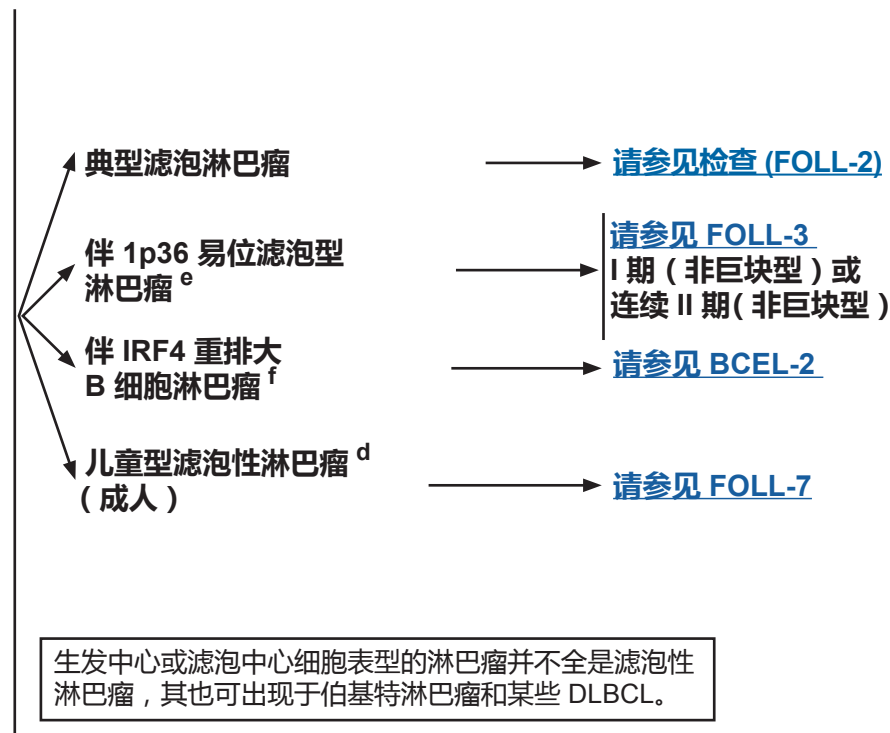
诊断

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。不能依据 FNA 进行组织学分级。
- 确诊所需的充分免疫表型^{b,c}
 - ▶ IHC 抗原谱：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、^d BCL6、CD21 或 CD23，有或无
 - ▶ 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；BCL2 重排^d
- 核型或 FISH：^{e,f} t(14;18)；BCL6、1p36、IRF4/MUM1 重排^d
- IHC 抗原谱：Ki-67；^g3 级 FL 的 IRF4/MUM1，细胞周期蛋白 D1



^a 滤泡性淋巴瘤 (FL)，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，其他人则可能将其当作弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 治疗。3 级 FLb 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 FL 中只要出现 DLBCL 病变，则应按照 DLBCL 诊断和治疗。

^b 典型的免疫表型：CD10+、BCL2+、CD23+/-、CD43-、CD5-、CD20+、BCL6+。极少数滤泡性淋巴瘤病例可能为 CD10- 或 BCL2-。

^c [请参见免疫表型 / 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 \(NHODG-A\)](#)。

^d 缺乏 BCL2 表达或 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。

^e 伴有 1p36 缺失的 FL 主要为腹股沟淋巴结的弥散方式、较大的局部肿块、CD23+、一般是 1-2 级并且预后良好。

^f 伴有 IRF4 易位的淋巴瘤通常是 DLBCL，但有时纯粹是 3b 级 FL，并且经常是 3b 级 FL 转化的 DLBCL。患者一般表现出韦氏环累及，往往是儿童 / 年轻人。肿瘤为局部侵袭性，但化疗 +/- 放疗有很好的疗效。这些淋巴瘤没有 BCL2 重排，不应作为低级 FL 对待。

^g 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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



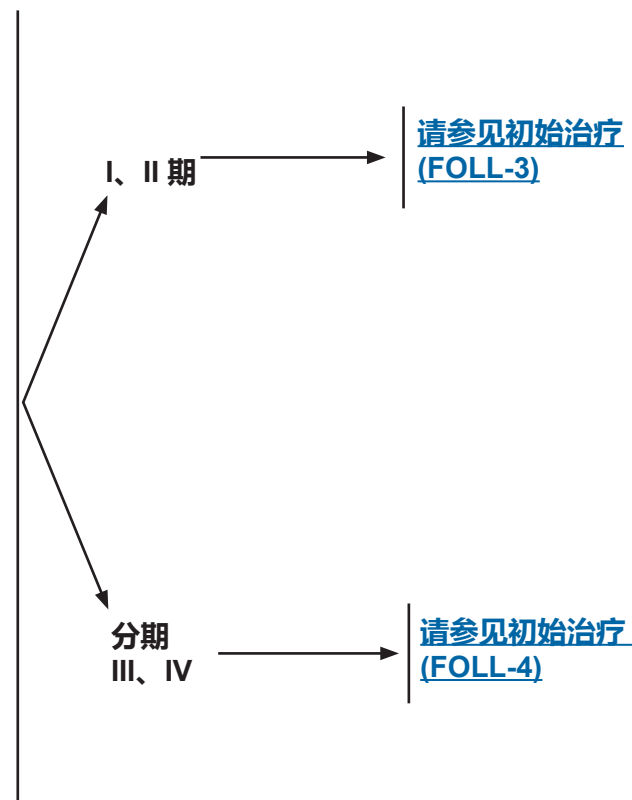
检查

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
- 血生化全项
- 乙型肝炎检测^h
- 胸部 / 腹部 / 骨盆 (C/A/P) 诊断质量增强 CT 或全身性 PET/CT 扫描（如拟行 I、II 期疾病的放疗，则 PET/CT 扫描为基本项目）
- 骨髓活检 + 穿刺涂片以证实临床 I-II 期病变ⁱ
- 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗或放疗）

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，行超声心动图或 MUGA 扫描
- 颈部增强 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
- 丙型肝炎检测



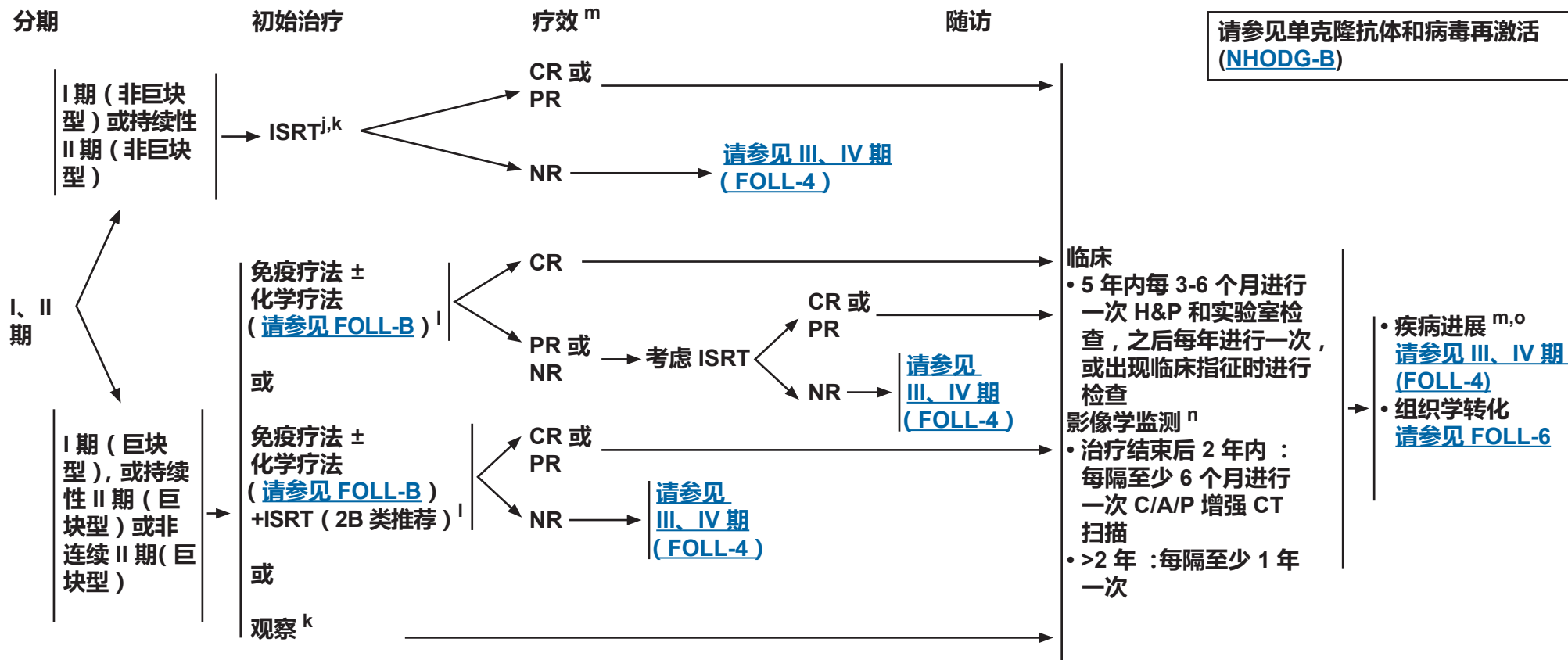
^a 滤泡性淋巴瘤 (FL)，1-2 级对 3 级滤泡性淋巴瘤还存在争议。至今为止，尚未表明区分 3a 级与 3b 级滤泡淋巴瘤具有临床意义。但是，在 3 级 FL 的处理方面存在争议。有些人可能将 3a 级 FL 作为滤泡性淋巴瘤治疗，其他人则可能将其当作弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 治疗。3b 级滤泡性淋巴瘤通常按照 [NCCN 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤指南 \(BCEL-1\)](#) 进行治疗。在任何级别的 FL 中只要出现 DLBCL 病变，则应按照 DLBCL 诊断和治疗。

^h 要求进行乙型肝炎病毒的检查是因为免疫疗法 + 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 双侧或者单侧空芯针活检组织应 > 1.6 cm。如果考虑放射免疫疗法，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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。

NCCN 指南 2017 年第 5 版
滤泡性淋巴瘤 (1-2 级)^j 请参见放射治疗原则 (NHODG-D)。^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 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。^m 请参见非霍奇金淋巴瘤卢加诺缓解标准 (NHODG-C)。ⁿ 只要出现临床指征均应进行影像学检查。对于影像学监测, 请参见关于影像学推荐共识的讨论。^o 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。请参见组织学转化的治疗 (FOLL-6)。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



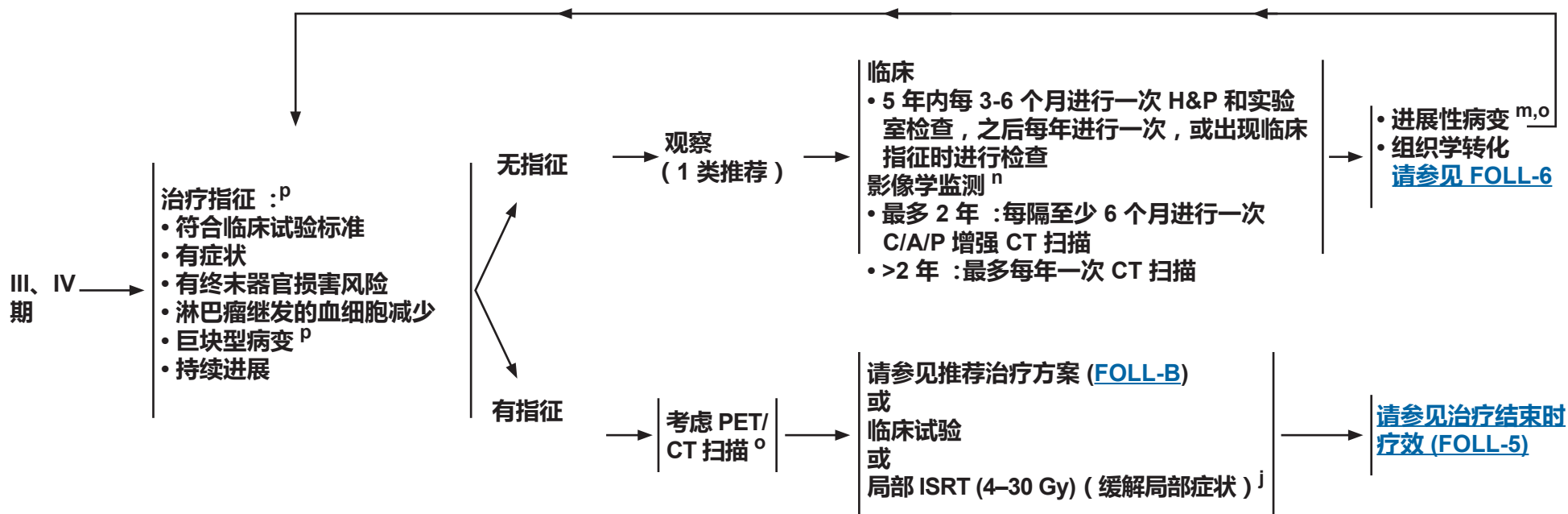
NCCN 指南 2017 年第 5 版

滤泡性淋巴瘤 (1-2 级)

分期

初始治疗

请参见单克隆抗体和病毒再激活
([NHODG-B](#))



^j 请参见放射治疗原则 ([NHODG-D](#))。

^m 请参见非霍奇金淋巴瘤卢加诺缓解标准 ([NHODG-C](#))。

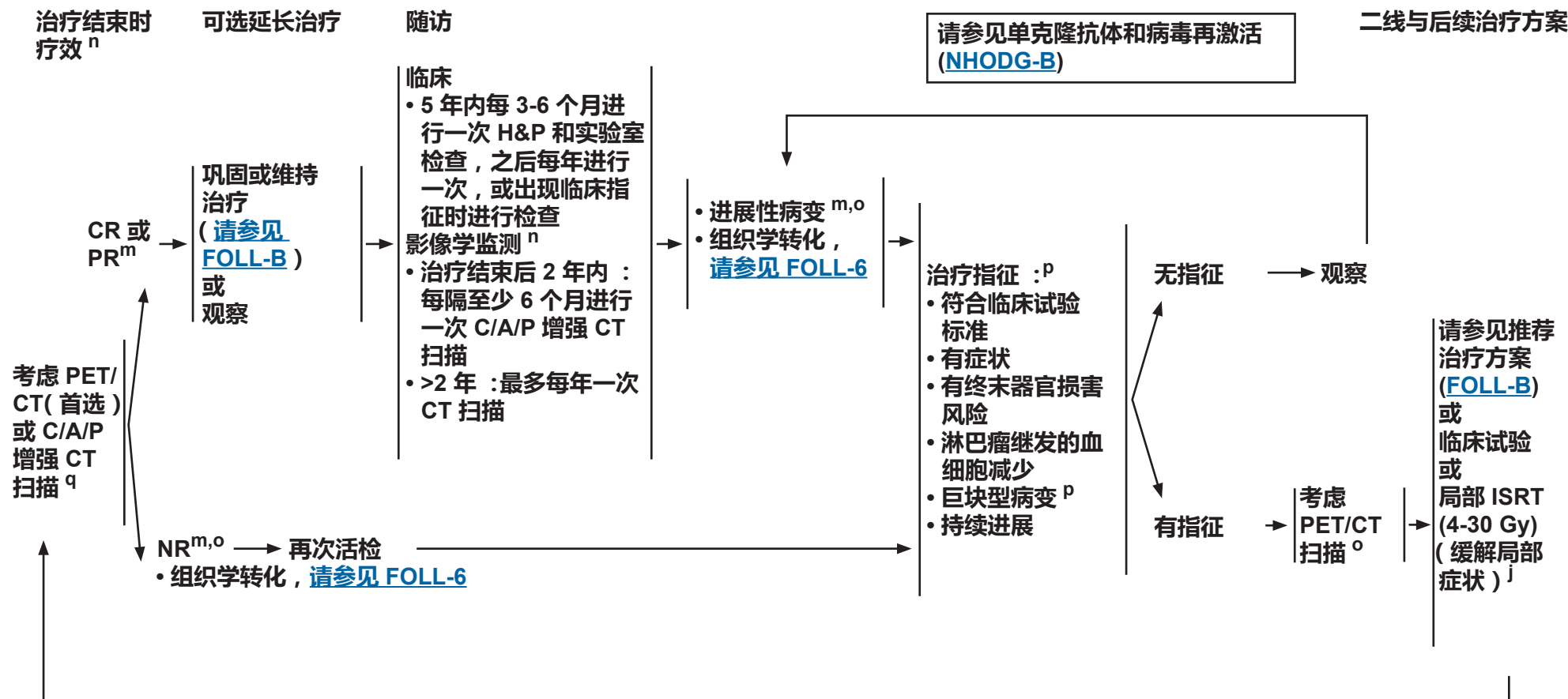
ⁿ 只要出现临床指征均应进行影像学检查。对于影像学监测, 请参见关于影像学推荐共识的讨论。

^o 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。请参见组织学转化的治疗 ([FOLL-6](#))。

^p 请参见 GELF 标准 ([FOLL-A](#))。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。

NCCN 指南 2017 年第 5 版
滤泡性淋巴瘤 (1-2 级)^j 请参见放射治疗原则 (NHODG-D)。^m 请参见非霍奇金淋巴瘤卢加诺缓解标准 (NHODG-C)。ⁿ 只要出现临床指征均应进行影像学检查。对于影像学监测, 请参见关于影像学推荐共识的讨论。^o 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。请参见组织学转化的治疗 (FOLL-6)。

^p 请参见 GELF 标准 (FOLL-A)。^q PET 阳性 PR 与 PFS 缩短相关 (请参见讨论), 但是, 在此时点的补充治疗还没有显示能改变结局。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

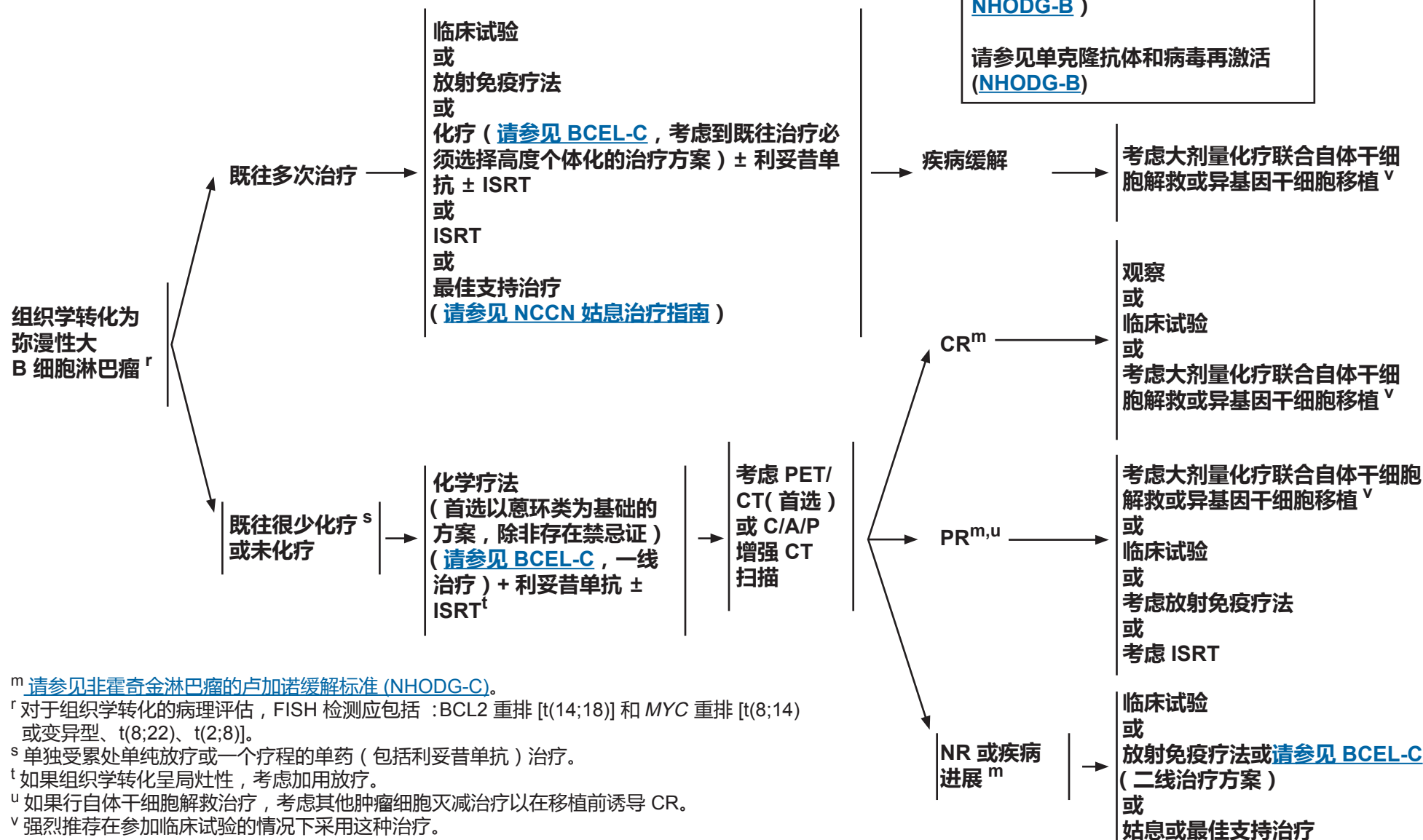
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

滤泡性淋巴瘤 (1-2 级)

组织学转化为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤



^m 请参见非霍奇金淋巴瘤的卢加诺缓解标准 ([NHODG-C](#))。

^r 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)]。

^s 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。

^t 如果组织学转化呈局灶性, 考虑加用放疗。

^u 如果行自体干细胞解救治疗, 考虑其他肿瘤细胞灭减治疗以在移植前诱导 CR。

^v 强烈推荐在参加临床试验的情况下采用这种治疗。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

滤泡性淋巴瘤（1-2 级）

儿童型滤泡性淋巴瘤对成人

病理学和临床表现的影响^d

• 病理

- ▶ 形态学：膨胀性滤泡、结构消失、无弥漫区域
- ▶ 表达 BCL6、CD10、±MUM1/IRF4 (~20%)
- ▶ 增殖指数 (Ki-67/MIB-1) >30%
- ▶ BCL2、BCL6、MUM1/IRF4 无重排

• 临床

- ▶ 局限性病变（I 期）>> 晚期（III/IV）
- ▶ 头颈（子宫颈、下颌下、颌下、耳后或周围淋巴结）或不常见的腹股沟淋巴结
- ▶ 男性居多
- ▶ 发病年龄比典型 FL 更低（虽然可以在甚至 60 岁以上的成人中发病）

分期检查

• PET/CT 扫描
• 骨髓活检

I、II
期^w

治疗

切除（首选）
或
ISRT
或
RCHOP

注意预防肿瘤溶解综合征（[请参见 NHODG-B](#)）

请参见单克隆抗体和病毒再激活（[NHODG-B](#)）

放疗或化疗后
PET/CT
再分期

CR^m → 观察^x

<CR → [请参见 FOLL-5](#),
疾病进展

^d 缺乏 BCL2 表达或 t(14;18) 易位的病灶局限年轻患者，应考虑为儿童型 FL。BCL6 重排的分析可能有助于评估儿童型 FL 的诊断。

^m [请参见非霍奇金淋巴瘤的卢加诺缓解标准 \(NHODG-C\)](#)。

^w 如果患者病变阶段 >II 期，不会定义为 PTFL。

^x 患者预后良好，无需影像学监测。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。

NCCN 指南 2017 年第 5 版 滤泡性淋巴瘤 (1-2 级)

GELF 标准^{a,b}

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

FLIPI - 1 标准^{a,c,d}

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

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

^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.

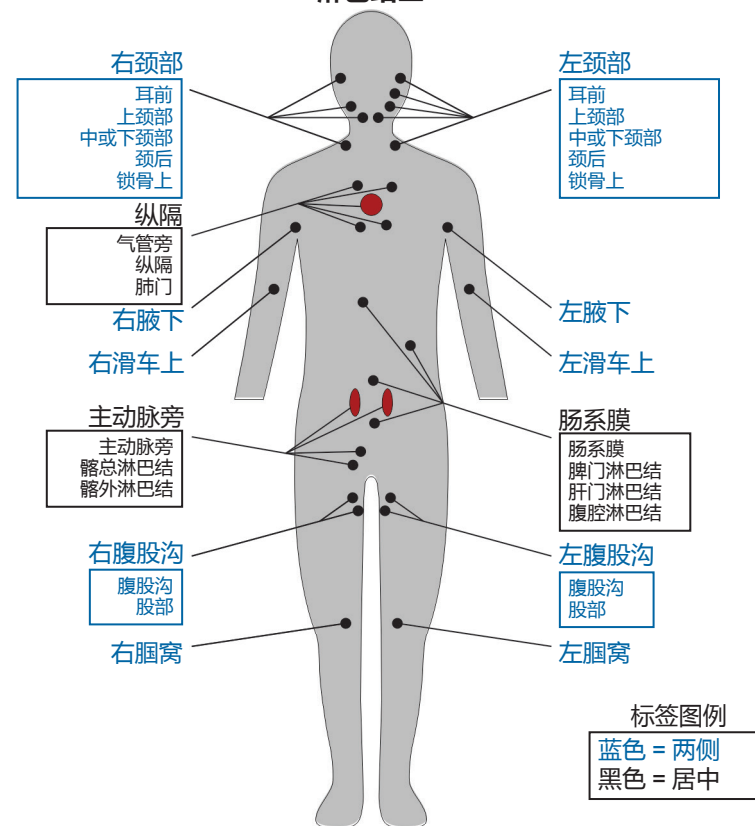
^d FLIPI-2 (Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. J Clin Oncol 2009;27:4555-4562) 对有效治疗后的结果进行了预后，请参见讨论。

^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 Ann Arbor 分区图。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。

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 Cancer Institute, Inc.

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 Cancer Institute, Inc. 明确的书面同意而用于其他目的属于侵权行为。



NCCN 指南 2017 年第 5 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

- 苯达莫司汀 + 利妥昔单抗 (1 类推荐)
- 苯达莫司汀 ± 奥比妥珠单抗^c
- RCHOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、强的松) (1 类推荐)
- CHOP + 奥比妥珠单抗^c
- RCVP (利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、强的松) (1 类推荐)
- CVP + 奥比妥珠单抗^c
- 利妥昔单抗 (每周 375 mg/m², 共 4 剂) (考虑低肿瘤负荷)^d
- 来那度胺 + 利妥昔单抗 (2B 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 4 剂)
- 烷化剂单药 (如苯丁酸氮芥或环磷酰胺) ± 利妥昔单抗
- 放射免疫疗法^{e,f} (2B 类推荐)

一线巩固治疗或延长给药 (可选)

- 高肿瘤负荷患者采用利妥昔单抗维持治疗 : 每 8 周给予 375 mg/m² 一次, 共 12 剂 (1 类推荐)^g
- 奥比妥珠单抗维持治疗 (每 8 周 1000 mg, 共 12 剂)
- 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 剂
- 放射免疫疗法 (化疗或化学免疫疗法诱导后)^{e,f,h} (2B 类推荐)

[请参见二线与后续治疗方案 \(FOLL-B 2/4\)](#)

^a 请参见方案的参考文献 ([FOLL-B 3/4](#) 和 [FOLL-B 4/4](#))。

^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 (如辅助干细胞解救 [SCR] 的大剂量化疗 [HDT])。因此, 治疗选择应该高度个体化。

^c 该临床试验评估了包括奥比妥珠单抗维持治疗的方案。无维持治疗的使用情况是数据的外推。

^d 利妥昔单抗可能适用于最初观察的患者, 并且伴随不符合 GELF 标准的低肿瘤负荷疾病进展 ([FOLL-A](#))。对不符合 GELF 标准的患者直接采用利妥昔单抗初始治疗, 并未改善其 OS (Ardeschna K, et al. Lancet Oncol 2014;15:424-435)。

^e 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疗法。

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

^f 如果考虑进行放射免疫疗法, 建议行双侧空芯针活检, 病理医生应提供骨髓所有细胞组分的百分比以及淋巴瘤细胞组分的百分比。细胞遗传 ± FISH 检查已知的骨髓增生异常综合症 (MDS) 标记物。截至 2010 年的更新显示, 放射免疫疗法 (RIT) 后发生 MDS 的风险有增加趋势。

^g 这是基于使用 RCVP 和 RCHOP 治疗高肿瘤负荷患者的 PRIMA 研究。没有遵循其他治疗方案的数据。

^h 含利妥昔单抗的诱导方案对 RIT 巩固治疗的全面影响尚不完全清楚。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 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)

二线与后续治疗方案

- 化学免疫疗法（同一线治疗下的方案）
- 利妥昔单抗
- 来那度胺 ± 利妥昔单抗
- 苯达莫司汀 + 奥比妥珠单抗
- 放射免疫疗法^{e,f}（1 类推荐）
- Idelalisibⁱ（烷化剂和利妥昔单抗难治性患者）
- Copanlisib（至少2次治疗难治）
- 氟达拉滨^j + 利妥昔单抗
- RFND^{j,k}（利妥昔单抗、氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松）
- [请参见 DLBCL 的二线治疗 \(BCEL-C 2/4\)](#)，不考虑可移植性

二线巩固治疗或延长给药（可选）

- 利妥昔单抗维持治疗：每 12 周给予 375 mg/m² 一次，持续 2 年（1 类推荐）
- 对利妥昔单抗难治性疾病的奥比妥珠单抗维持治疗（每 8 周 1 g，共 12 剂）
- 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

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

*利妥昔单抗和透明质酸酶人体注射用于皮下使用可以在患者通过静脉输注接受第一次全剂量的利妥昔单抗后替代利妥昔单抗，该替代不能用于组合使用的利妥昔单抗与 ibritumomab tiuxetan

^a 请参见方案的参考文献（[FOLL-B 3/4](#) 和 [FOLL-B 4/4](#)）。

^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（如辅助干细胞解救 [SCR] 的大剂量化疗 [HDT]）。因此，治疗选择应该高度个体化。

^e 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疗法。

^f 如果考虑进行放射免疫疗法，建议行双侧空芯针活检，病理医生应提供骨髓所有细胞组分的百分比以及淋巴瘤细胞组分的百分比。细胞遗传 ± FISH 检查已知的骨髓增生异常综合症 (MDS) 标记物。截至 2010 年的更新显示，放射免疫疗法 (RIT) 后发生 MDS 的风险有增加趋势。

ⁱ [请参见使用小分子抑制剂（依鲁替尼和 Idelalisib）的特别注意事项 \(NHODG-E\)](#)。

^j 含氟达拉滨方案负面影响干细胞移植动员。

^k RFND 方案可伴有干细胞毒性和继发恶性肿瘤（请参见讨论）。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

滤泡性淋巴瘤（1-2 级）

推荐治疗方案

参考文献

一线治疗

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 + 奥比妥珠单抗

Marcus RE, Davies AJ, Ando K, et al. Obinutuzumab-Based Induction and Maintenance Prolongs Progression-Free Survival (PFS) in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma: Primary Results of the Randomized Phase 3 GALLIUM Study [abstract]. *Blood* 2016;128:Abstract 6.

RCCHOP（利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、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.

CHOP + 奥比妥珠单抗

Marcus RE, Davies AJ, Ando K, et al. Obinutuzumab-Based Induction and Maintenance Prolongs Progression-Free Survival (PFS) in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma: Primary Results of the Randomized Phase 3 GALLIUM Study [abstract]. *Blood* 2016;128:Abstract 6.

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.

CVP + 奥比妥珠单抗

Marcus RE, Davies AJ, Ando K, et al. Obinutuzumab-Based Induction and Maintenance Prolongs Progression-Free Survival (PFS) in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma: Primary Results of the Randomized Phase 3 GALLIUM Study [abstract]. *Blood* 2016;128:Abstract 6.

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.

Ardeschna 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.

放射免疫疗法

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.

一线巩固或延长给药

化学免疫疗法后继以利妥昔单抗维持治疗

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.

基于奥比妥珠单抗的化学免疫疗法继以奥比妥珠单抗维持治疗

Marcus RE, Davies AJ, Ando K, et al. Obinutuzumab-Based Induction and Maintenance Prolongs Progression-Free Survival (PFS) in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma: Primary Results of the Randomized Phase 3 GALLIUM Study [abstract]. *Blood* 2016;128:Abstract 6.

放射免疫疗法（化疗或化学免疫疗法诱导后）

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.

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.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。

[接下页](#)**FOLL-B**
3/4



NCCN 指南 2017 年第 5 版

滤泡性淋巴瘤（1-2 级）

推荐治疗方案

参考文献

二线与后续治疗方案

苯达莫司汀 + 奥比妥珠单抗

Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093.

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 JP, Jung SH, Johnson J, et al. Randomized Trial of Lenalidomide Alone Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Patients With Recurrent Follicular Lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33:3635-3640.

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.

放射免疫疗法

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.

二线巩固或维持治疗

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.

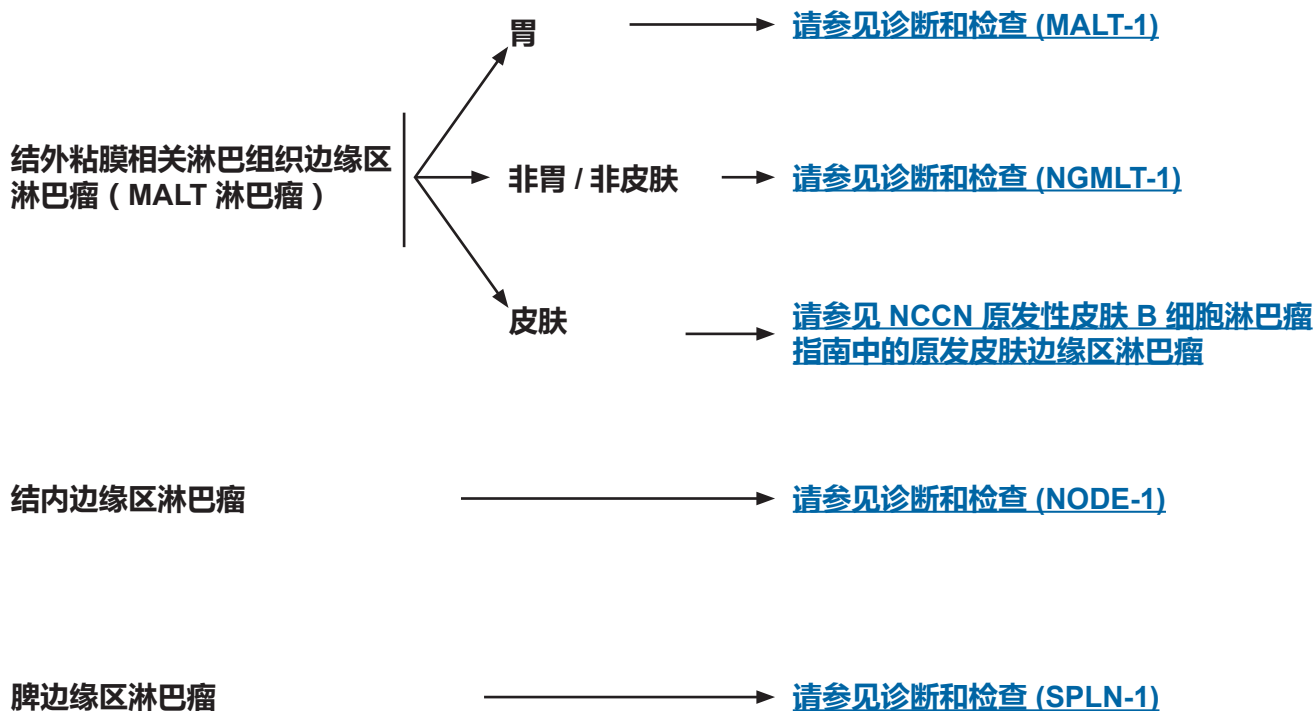
Forstpointer R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006;108:4003-4008.

对利妥昔单抗难治性疾病的奥比妥珠单抗维持治疗

Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

结外边缘区 B 细胞淋巴瘤

胃 MALT 淋巴瘤

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。
- 确诊所需的充分免疫表型^{c,d}
 - ▶ IHC 抗原谱：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、κ/λ、CD21 或 CD23、细胞周期蛋白 D1、BCL6 有或无
 - ▶ 流式细胞术应做的细胞表面标记物：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(3;14)、t(11;14)、t(11;18)^f
- 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
- 血生化全项
- 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（粪便抗原检测或尿素呼气试验）
- 如果拟用利妥昔单抗，行乙型肝炎检查^g
- 丙型肝炎检测
- C/A/P 诊断质量增强 CT 和 / 或全身性 PET/CT 扫描（尤其预期行 ISRT 时）
- 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗或放疗）

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，行超声心动图或 MUGA 扫描
- 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)

→ [请参见初始治疗 \(MALT-2\)](#)

^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 \(BCL-1\)](#) 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 [请参见免疫表型 / 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 \(NHODG-A\)](#)。

^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是因为免疫疗法 + 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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



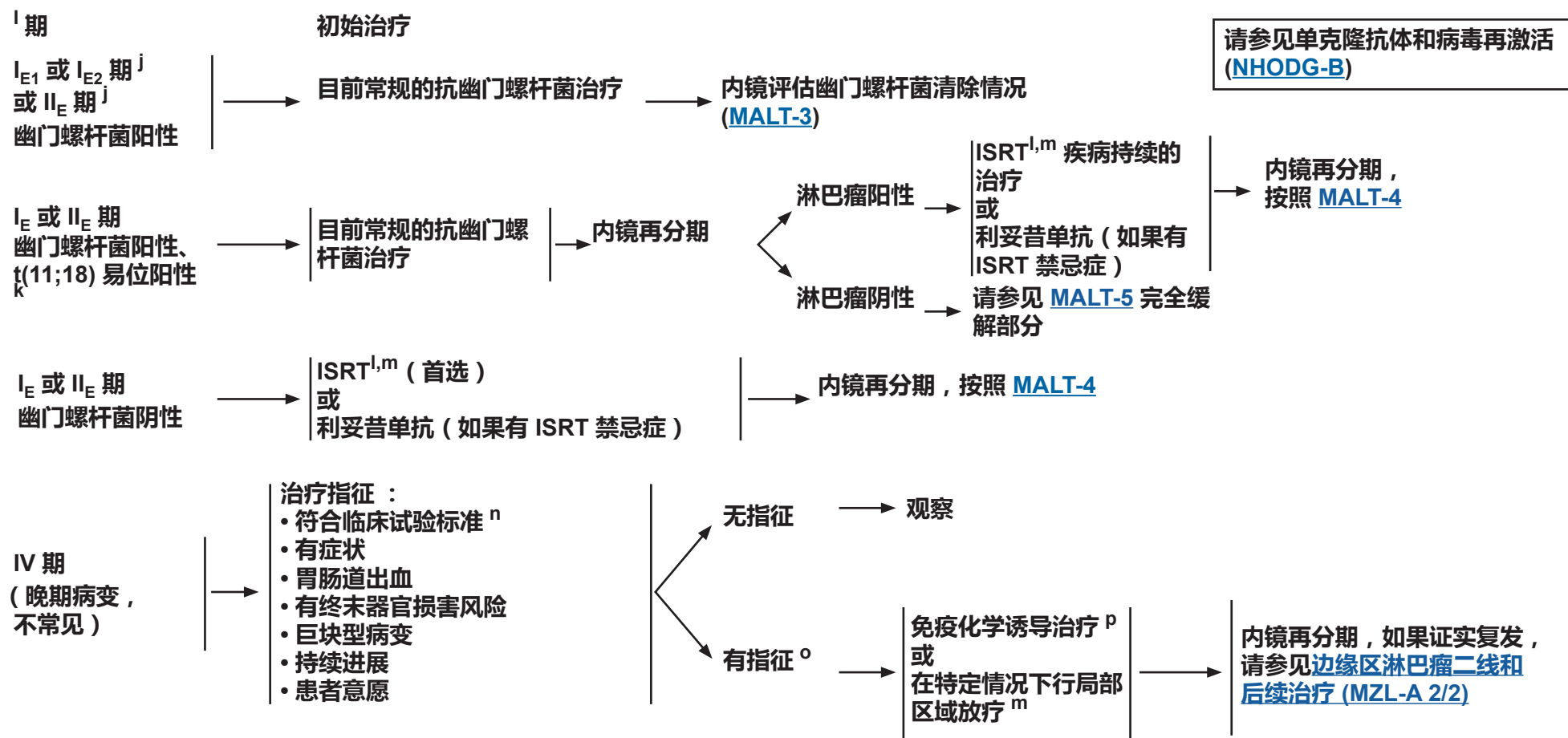
National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN 指南 2017 年第 5 版

结外边缘区 B 细胞淋巴瘤

胃 MALT 淋巴瘤

[NCCN 指南索引](#)
[目录](#)
[讨论](#)



ⁱ 请参见胃肠道淋巴瘤的卢加诺分期系统请参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-Fourmestreaux 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 请参见放射治疗原则 (NHODG-D)。

ⁿ 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 请参见边缘区淋巴瘤一线治疗 (MZL-A 1/2)。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



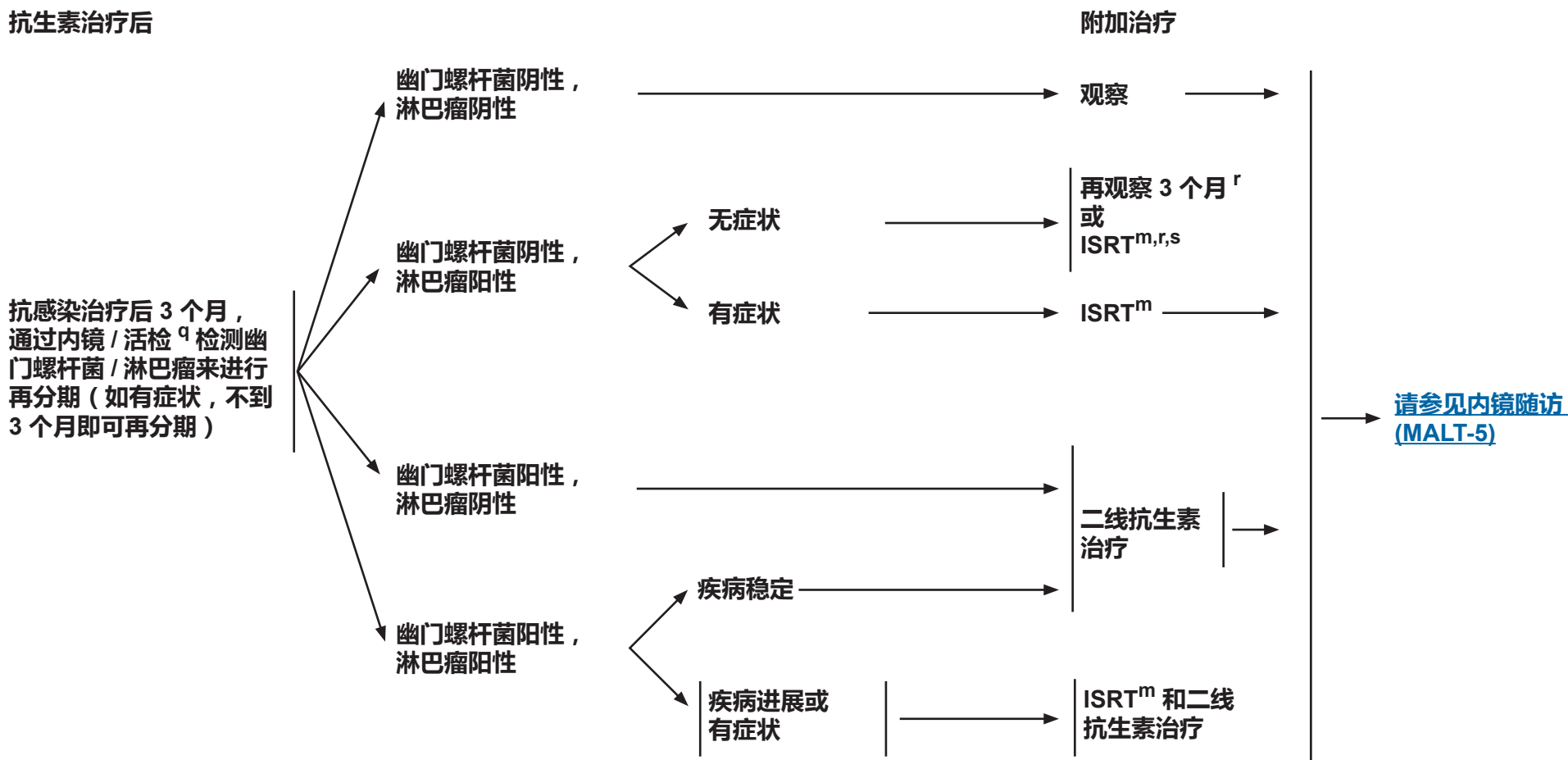
NCCN 指南 2017 年第 5 版

结外边缘区 B 细胞淋巴瘤

胃 MALT 淋巴瘤

3 个月再分期和内镜随访

抗生素治疗后



^m 请参见放射治疗原则 (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）。

^s 如果患者初始的临床分期为 I_{E2} 或 II_E，若抗生素治疗无效应考虑尽早进行放疗。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



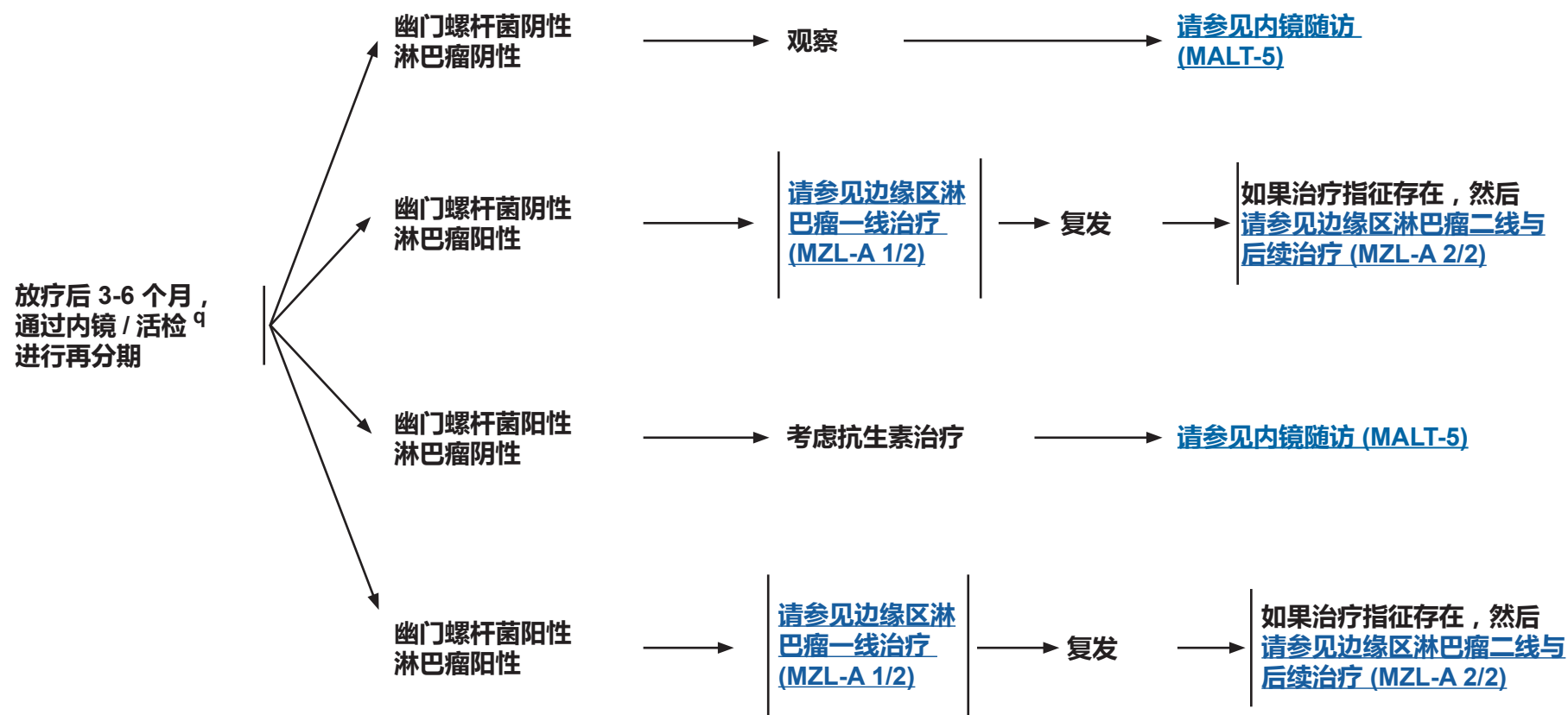
NCCN 指南 2017 年第 5 版

结外边缘区 B 细胞淋巴瘤

胃 MALT 淋巴瘤

3-6 个月再分期和内镜随访

放疗后



^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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
 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。因此特别鼓励患者参与临床试验。

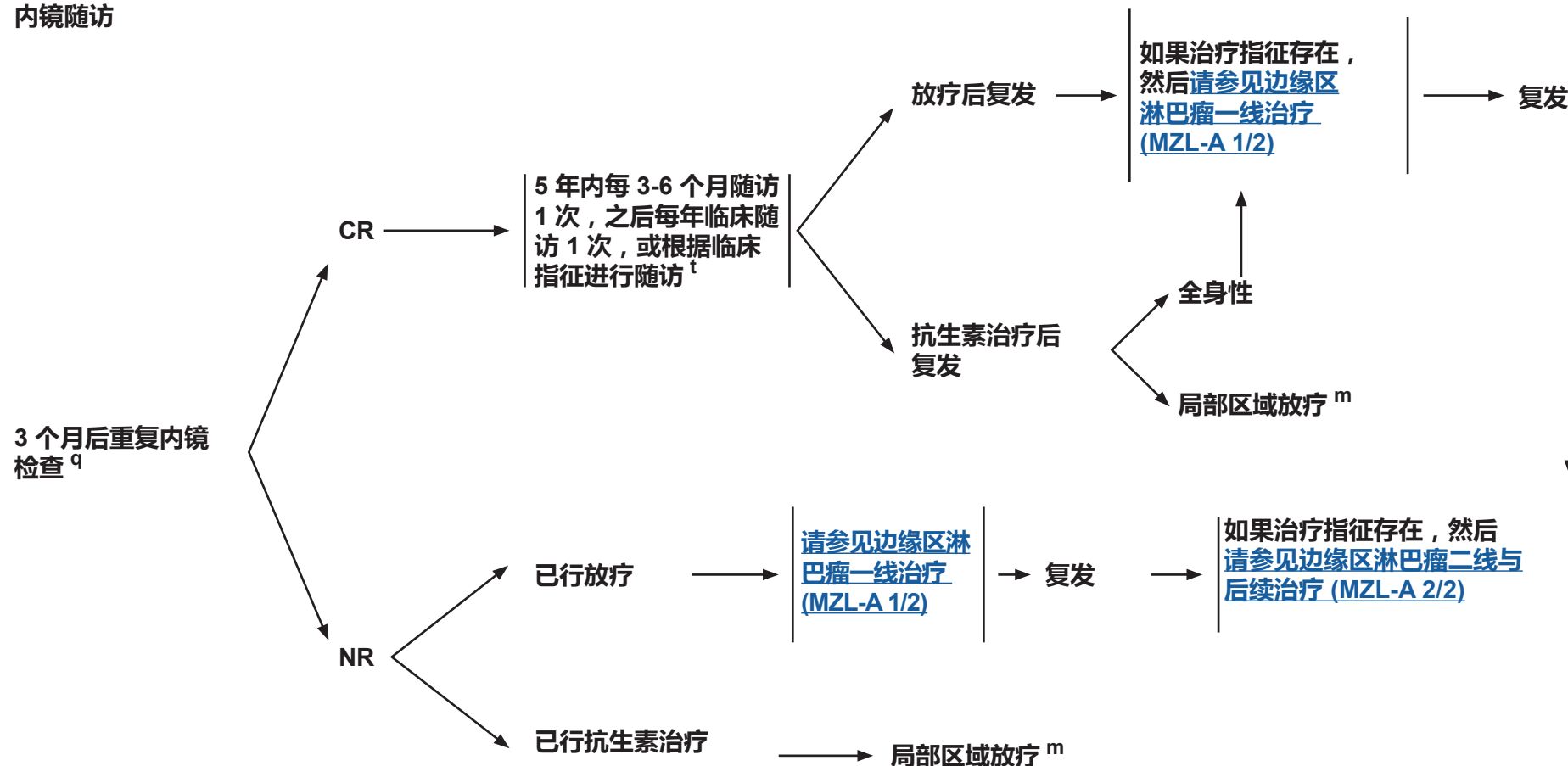


NCCN 指南 2017 年第 5 版

结外边缘区 B 细胞淋巴瘤

胃 MALT 淋巴瘤

内镜随访



^m 请参见放射治疗原则 (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 内镜及影像学随访的最佳间隔期尚不清楚。在 NCCN 成员机构，内镜及影像学随访使用检查时实施的方法根据患者症状进行。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

结外边缘区 B 细胞淋巴瘤

胃 MALT 淋巴瘤

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		安阿伯分期系统的 卢加诺修订版 *	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		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	

Extranodal Marginal Zone B-cell Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT lymphoma) in Mauch et al eds. Non-Hodgkin's Lymphomas. Philadelphia: Lippincott, 2010:242. (<http://www.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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN 指南 2017 年第 5 版

结外边缘区 B 细胞淋巴瘤 非胃 MALT 淋巴瘤^b

[NCCN 指南索引](#)
[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。
- 确诊所需的充分免疫表型^{c,d}
 - ▶ IHC 抗原谱：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、κ/λ、CD21 或 CD23、细胞周期蛋白 D1 有或无
 - ▶ 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
- 血生化全项
- LDH
- 如果拟用利妥昔单抗，行乙型肝炎检测^e
- 丙型肝炎检测
- C/A/P 及其他可疑部位的诊断质量增强 CT 和 / 或全身性 PET/CT 扫描
- 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗或放疗）

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，行超声心动图或 MUGA 扫描
- 骨髓活检 ± 穿刺涂片
- 内镜下多个解剖部位活检^f
- 配合神经系统评估的增强 MRI 或若存在增强 CT 禁忌
- 讨论生育问题和精子储存
- 血清蛋白电泳 (SPEP)

[请参见初始治疗
\(NGMLT-2\)](#)

^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，[请参见 NCCN 原发性皮肤 B 细胞淋巴瘤指南](#)。

^c 典型的免疫表型：CD10-、CD5-、CD20+、CD23-/±、CD43-/±、细胞周期蛋白 D1-、BCL2 滤泡。

^d [请参见免疫表型 / 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 \(NHODG-A\)](#)。

^e 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。

^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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。

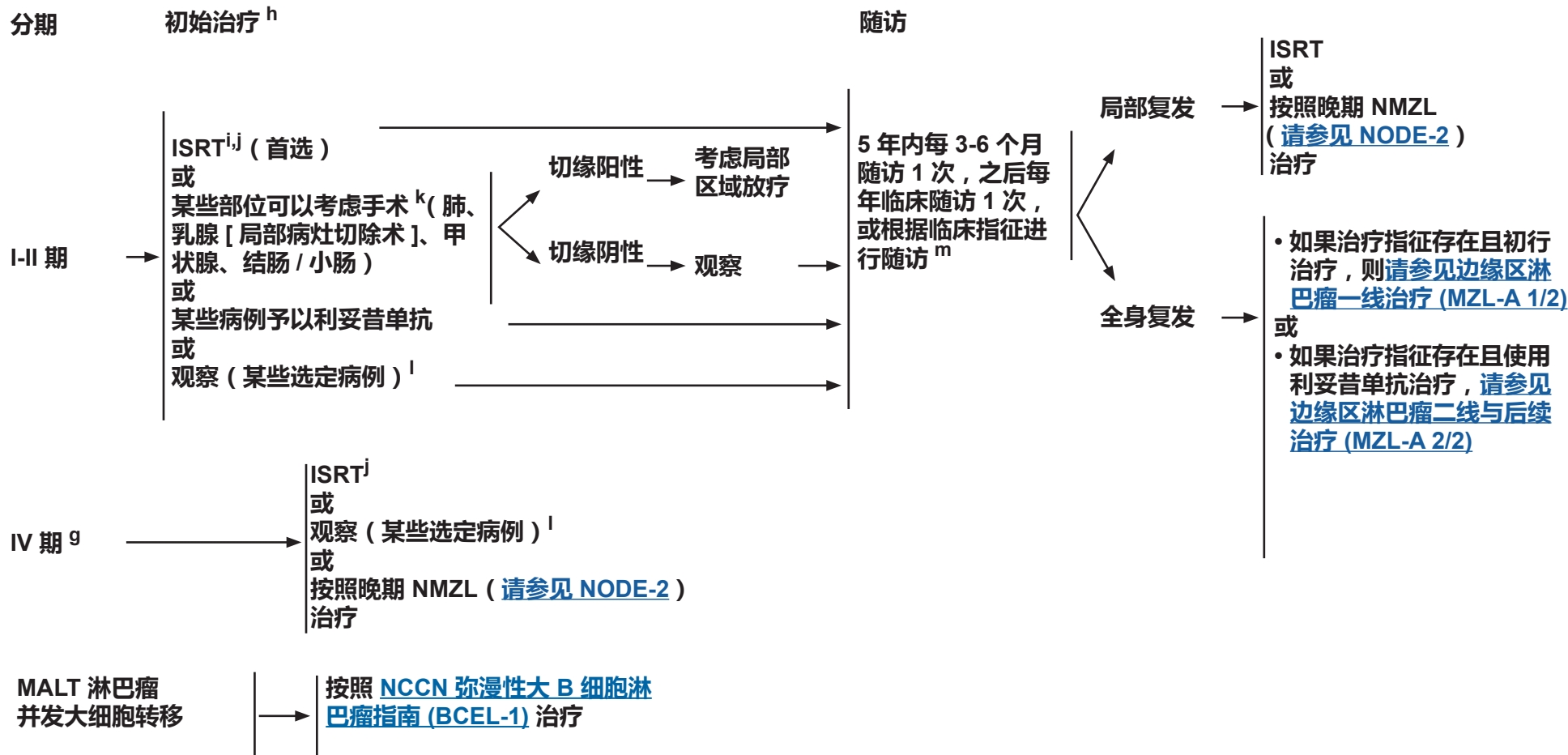


National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN 指南 2017 年第 5 版

结外边缘区 B 细胞淋巴瘤 非胃 MALT 淋巴瘤

[NCCN 指南索引](#)
[目录](#)
[讨论](#)



^g 诊断和复发时每个部位均有治疗指征 (例如双侧结膜)。

^h 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。

ⁱ 剂量取决于部位, 眼部受累时应减量。

^j 请参见[放射治疗原则 \(NHODG-D\)](#)。

^k 用于确诊的手术切除可能就是合适的治疗方法。

^l 对于进行切除活检的患者 或者放疗可能产生明显合并症的患者 可能考虑进行观察。

^m 随访内容包括根据临床指征行先前采用的诊断性检查以及影像学检查。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

结内边缘区淋巴瘤

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。
- 确诊所需的充分免疫表型^{b,c}
 - ▶ IHC 抗原谱：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、κ/λ、CD21 或 CD23、细胞周期蛋白 D1 有或无
 - ▶ 流式细胞术应做的细胞表面标记物：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
- 血生化全项
- LDH
- 如果拟用利妥昔单抗，行乙型肝炎检查^d
- 丙型肝炎检测
- C/A/P 或其他可疑部位的诊断质量增强 CT 和 / 或全身性 PET/CT 扫描
- 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（如拟行化疗或放疗）

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，行超声心动图或 MUGA 扫描
- 其他必要的影像学检查
- 讨论生育问题和精子储存
- 血清蛋白电泳 (SPEP)

→ [请参见 NODE-2](#)

^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 [请参见免疫表型 / 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 \(NHODG-A\)](#)。

^d 要求进行乙型肝炎病毒的检查是因为免疫疗法 + 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。如果考虑放射免疫疗法，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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



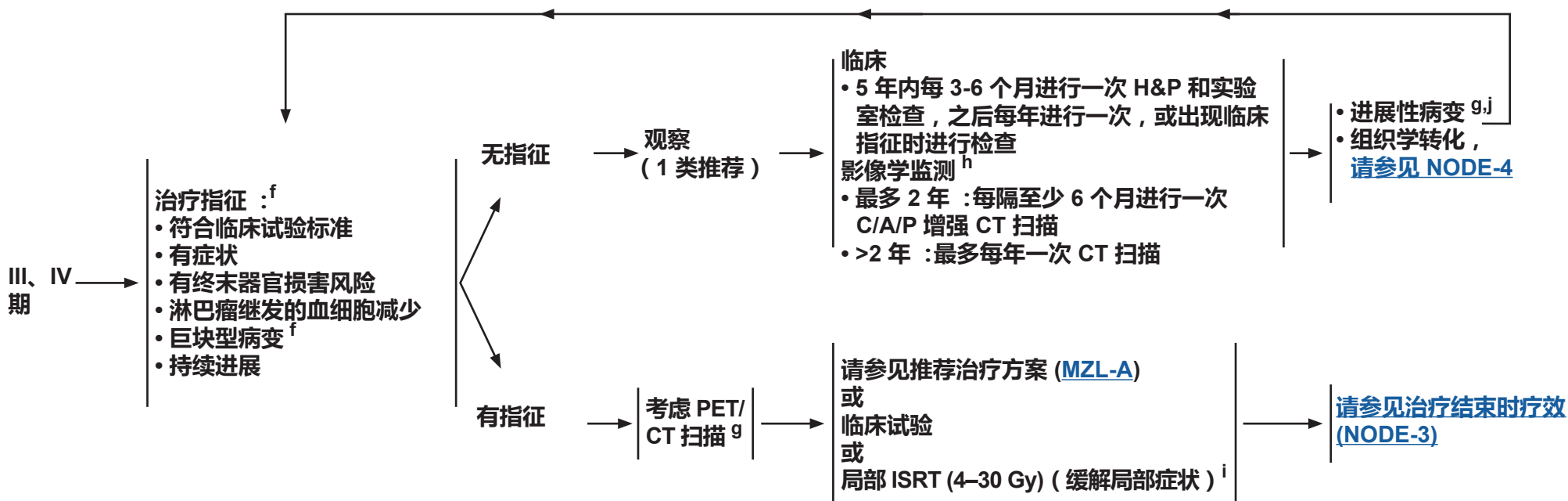
NCCN 指南 2017 年第 5 版

结内边缘区淋巴瘤

分期

初始治疗

请参见单克隆抗体和病毒再激活
([NHODG-B](#))



^f 请参见 [GELF 标准 \(FOLL-A\)](#)。

^g 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。请参见[组织学转化的治疗 \(NODE-4\)](#)。

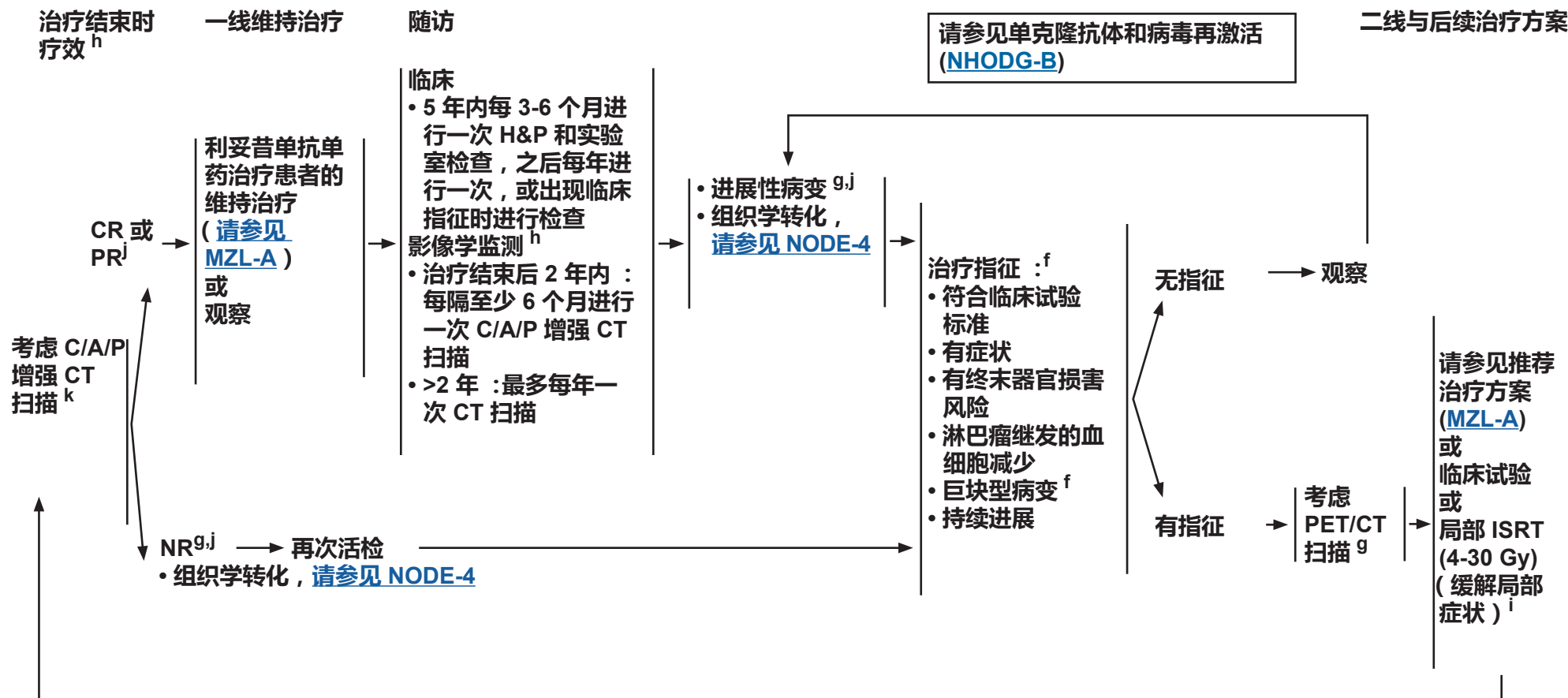
^h 只要出现临床指征均应进行影像学检查。对于影像学监测，请参见关于影像学推荐共识的讨论。

ⁱ 请参见[放射治疗原则 \(NHODG-D\)](#)。

^j 请参见[非霍奇金淋巴瘤卢加诺缓解标准 \(NHODG-C\)](#)。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。

NCCN 指南 2017 年第 5 版
结内边缘区淋巴瘤^f 请参见 GELF 标准 (FOLL-A)。^g 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。请参见组织学转化的治疗 (NODE-4)。^h 只要出现临床指征均应进行影像学检查。对于影像学监测, 请参见关于影像学推荐共识的讨论。ⁱ 请参见放射治疗原则 (NHODG-D)。^j 请参见非霍奇金淋巴瘤卢加诺缓解标准 (NHODG-C)。^k PET 阳性 PR 与 PFS 缩短相关 (请参见讨论), 但是, 在此时点的补充治疗还没有显示能改变结局。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

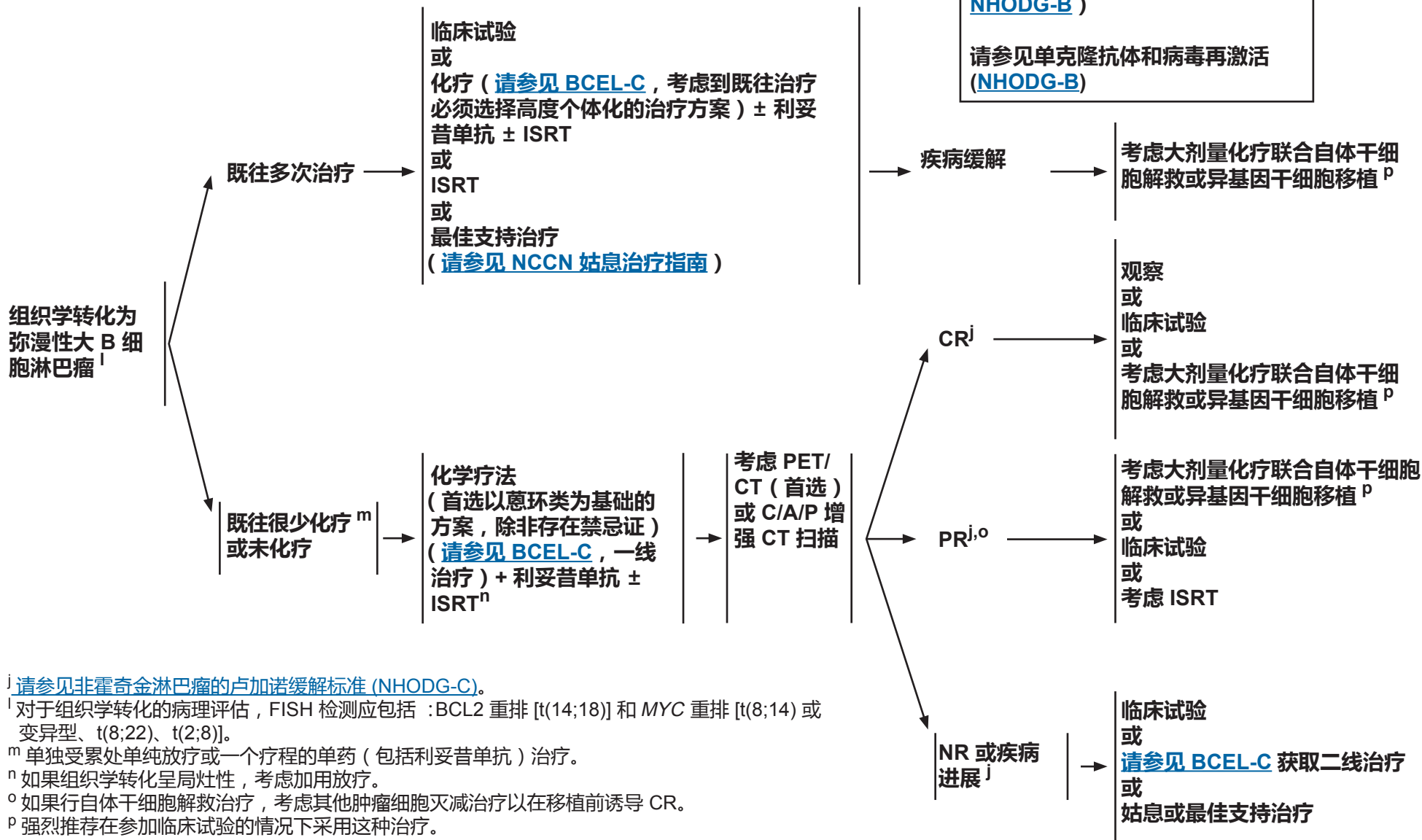
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

结内边缘区淋巴瘤

组织学转化为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤



^j 请参见非霍奇金淋巴瘤的卢加诺缓解标准 ([NHODG-C](#))。

^l 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)]。

^m 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。

ⁿ 如果组织学转化呈局灶性, 考虑加用放疗。

^o 如果行自体干细胞解救治疗, 考虑其他肿瘤细胞灭减治疗以在移植前诱导 CR。

^p 强烈推荐在参加临床试验的情况下采用这种治疗。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

脾边缘区淋巴瘤

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。
- 确诊所需的充分免疫表型^{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；有或无
 - ▶ 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
- 血生化全项
- LDH
- 如果拟用利妥昔单抗，行乙型肝炎检查^d
- 丙型肝炎检测
- C/A/P 或其他可疑部位的诊断质量增强 CT 和 / 或全身性 PET/CT 扫描
- 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（如拟行化疗或放疗）

某些情况下有助于诊断的检查：

- 其他必要的影像学检查
- 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

→ [请参见治疗 \(SPLN-2\)](#)

^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样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 [请参见免疫表型 / 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 \(NHODG-A\)](#)。

^d 要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫疗法 + 化疗所带来的病毒再激活的危险。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。

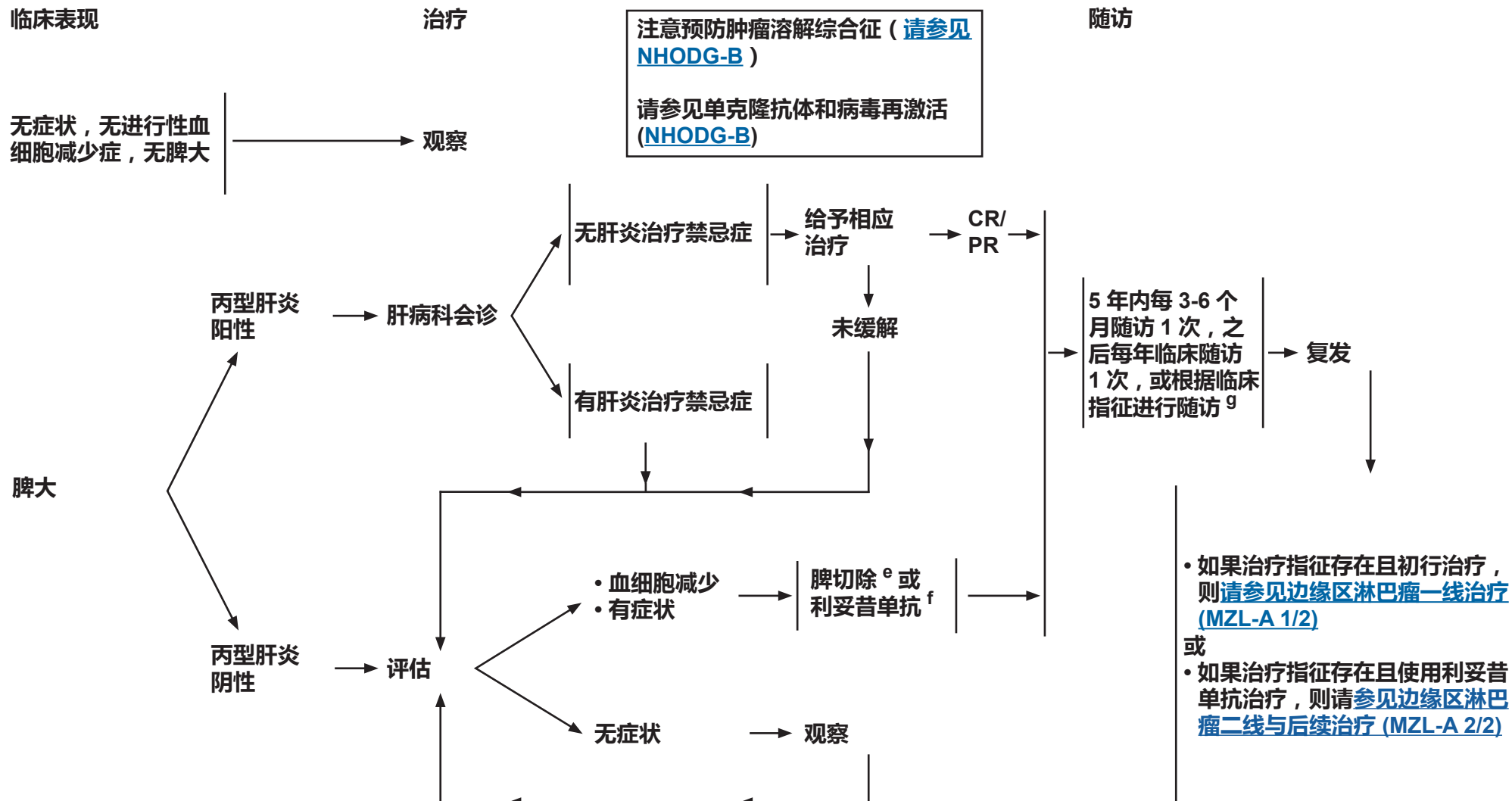
注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

脾边缘区淋巴瘤



^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和影像学检查，根据临床指征使用与检查期间相同的方法进行。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



推荐治疗方案^{a,b,c,*} (按优先顺序排列)

一线治疗

- 苯达莫司汀 + 利妥昔单抗
- RCHOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、强的松)
- RCVP (利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、强的松)
- 利妥昔单抗 (每周给予 375 mg/m², 共 4 剂)

一线维持治疗 (可选)

- 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 12 周给予 375 mg/m² 一次

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 4 剂)
- 烷化剂单药 (如苯丁酸氮芥或环磷酰胺) ± 利妥昔单抗

[请参见二线与后续治疗方案 \(MZL-A 2/2\)](#)

对于局部巨块型或症状性患者, 可考虑 IFRT 4-30 Gy ± 附加全身性治疗。

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

*利妥昔单抗和透明质酸酶人体注射用于皮下使用可以在患者通过静脉输注接受第一次全剂量的利妥昔单抗后替代利妥昔单抗, 该替代不能用于组合使用的利妥昔单抗 与 ibritumomab tiuxetan

^a 请参见方案的参考文献 ([FOLL-B 3/4](#) 和 [FOLL-B 4/4](#))。

^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 转化为大细胞淋巴瘤的患者 [请参见 NODE-4](#)。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。
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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

边缘区淋巴瘤

推荐治疗方案^{a,b,c,*} (按优先顺序排列)

二线与后续治疗方案

- 化学免疫疗法（同一线治疗下的方案）
- 利妥昔单抗
- 依鲁替尼^d
- 来那度胺 ± 利妥昔单抗
- 苯达莫司汀 + 奥比妥珠单抗
- Idelalisib^d（烷化剂和利妥昔单抗难治性患者）
- 氟达拉滨^e + 利妥昔单抗
- RFND^f（利妥昔单抗、氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松）

二线巩固治疗或延长给药（可选）

- 疾病复发患者行奥比妥珠单抗 - 苯达莫司汀治疗，对于利妥昔单抗难治性疾病，行奥比妥珠单抗维持治疗（每 8 周 1 g，共 12 剂）
- 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 4-30 Gy ± 附加全身性治疗。

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

*利妥昔单抗和透明质酸酶人体注射用于皮下使用可以在患者通过静脉输注接受第一次全剂量的利妥昔单抗后替代利妥昔单抗，该替代不能用于组合使用的利妥昔单抗与 ibritumomab tiuxetan

^a 请参见方案的参考文献（[FOLL-B 3/4](#) 和 [FOLL-B 4/4](#)）。

^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 转化为大细胞淋巴瘤的患者[请参见 NODE-4](#)。

^d [请参见使用小分子抑制剂（依鲁替尼和 Idelalisib）的特别注意事项 \(NHODG-E\)](#)。

^e 含氟达拉滨方案负面影响干细胞移植动员。

^f RFND 方案可伴有干细胞毒性和继发恶性肿瘤（请参见讨论）。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

套细胞淋巴瘤

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。
- 确诊所需的充分免疫表型^{a,b}
 - ▶ IHC 抗原谱：CD20、CD3、CD5、细胞周期蛋白 D1、CD10、CD21、CD23、BCL2、BCL6、Ki-67^c有或无
 - ▶ 流式细胞术应做的细胞表面标记物：κ/λ、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10

某些情况下有助于诊断的检查：

- IHC：LEF1 可能有助于与变异型 CLL 区分；SOX11 或 IGHV 测序可能对确定惰性 MCL 有用；也可能在 CCND1- MCL 的诊断中提供帮助。
- 核型或 FISH：t(11;14)、t(14;18)、CLL 抗原谱
- 流式细胞术应做的细胞表面标记物：CD200

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
- 血生化全项
- LDH
- 骨髓活检 ± 穿刺涂片
- C/A/P 诊断质量增强 CT 和 / 或全身性 PET/CT 扫描
- 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，行超声心动图或 MUGA 扫描
- 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗或放疗）

某些情况下有助于诊断的检查：

- 内镜 / 结肠镜^e
- 颈部增强 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

[请参见诱导治疗 \(MANT-2\)](#)

^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 [请参见免疫表型 / 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 \(NHODG-A\)](#)。

^c Ki-67 淋巴结增值分数 <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测是因为免疫疗法 + 化疗所带来的病毒再激活的危险。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。相关细节请参见讨论。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN 指南 2017 年第 5 版

套细胞淋巴瘤

[NCCN 指南索引](#)
[目录](#)
[讨论](#)

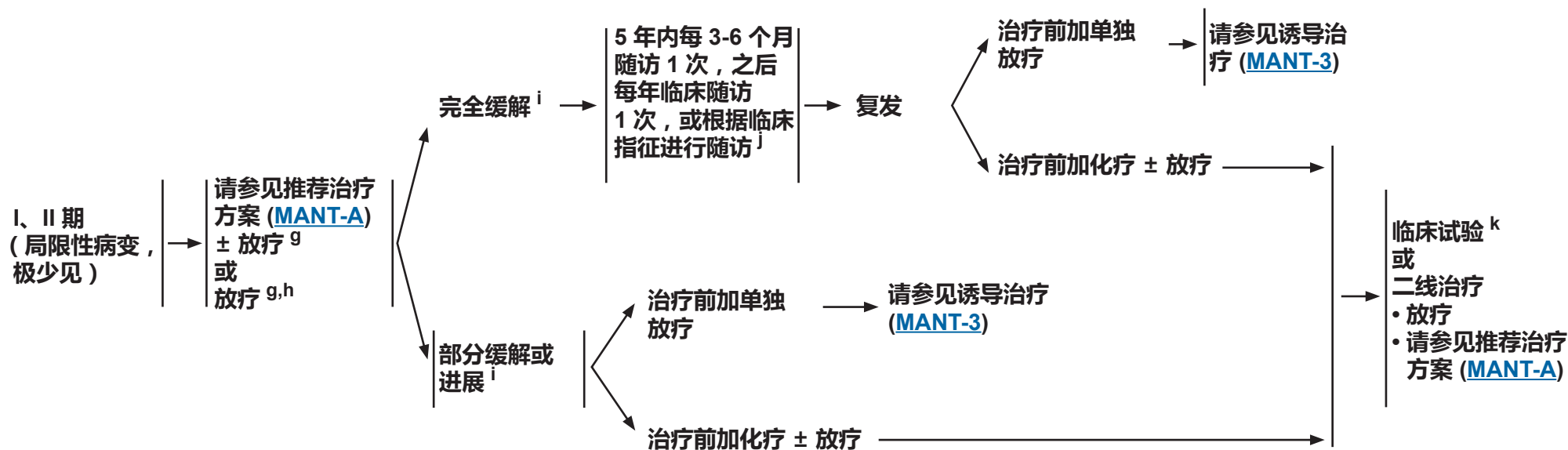
诱导治疗^f

初始疗效

随访

复发

二线治疗



分期
II 期巨块型、
III 期、IV 期 → 请参见诱导治疗
(MANT-3)

注意预防肿瘤溶解综合征 (请参见
NHODG-B)

请参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 请参见放射治疗原则 (NHODG-D)。

^h Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, et al. Limited-stage mantle-cell lymphoma. Ann Oncol 2003;14:1555-1561.

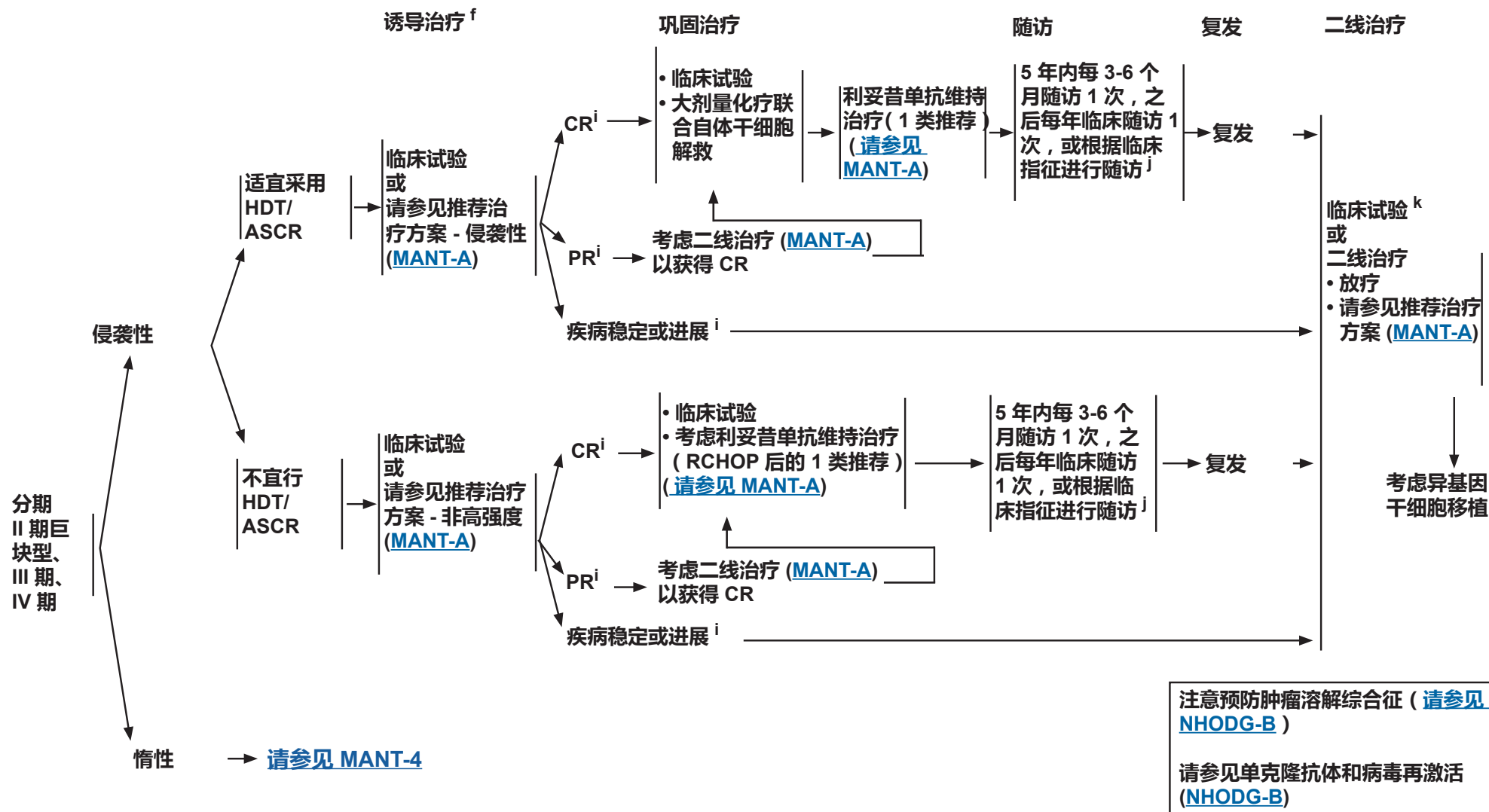
ⁱ 请参见非霍奇金淋巴瘤卢加诺缓解标准 (NHODG-C)。

^j 随访内容包括诊断性检查和影像学检查, 根据临床指征使用与检查期间相同的方法进行。

^k 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、免疫疗法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。

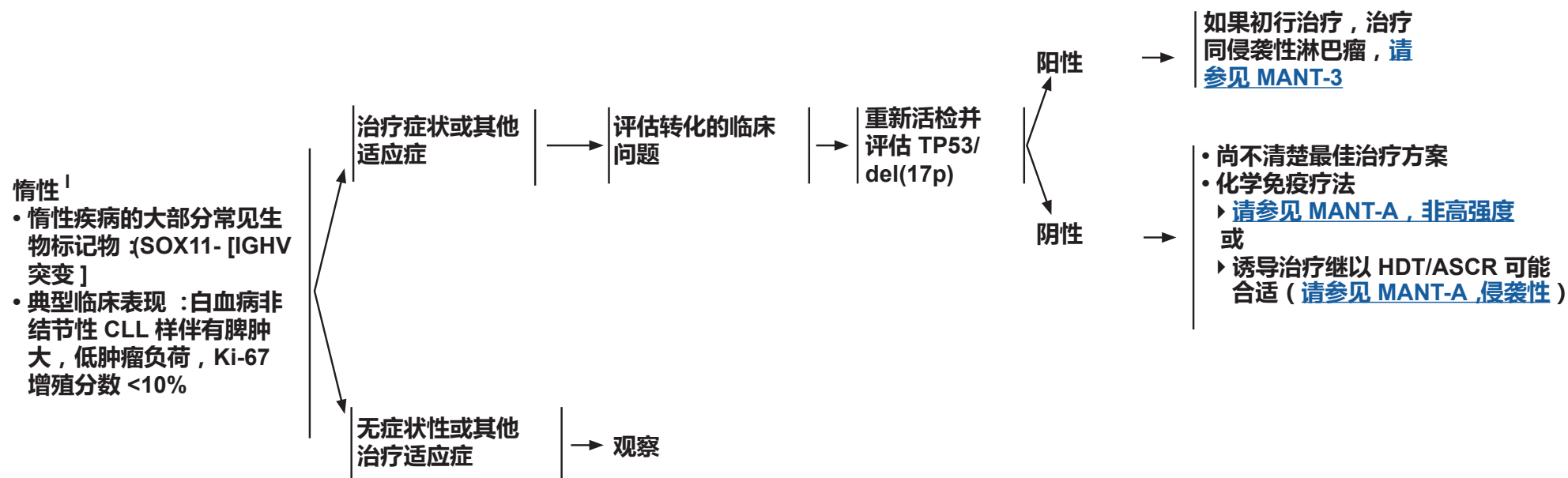
注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。

NCCN 指南 2017 年第 5 版
套细胞淋巴瘤^f 建议计划早期转诊接受大剂量化疗联合干细胞解救。ⁱ 请参见非霍奇金淋巴瘤卢加诺缓解标准 (NHODG-C)。^j 随访内容包括诊断性检查和影像学检查, 根据临床指征使用与检查期间相同的方法进行。^k 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、免疫疗法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。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



注意预防肿瘤溶解综合征（请参见 [NHODG-B](#)）

请参见单克隆抗体和病毒再激活（[NHODG-B](#)）

¹ 相关说明代表了最常见的惰性表现；然而存在一些仅表现为胃肠道或血液/骨髓受累的患者，表达 SOX11 并具有慢性病程。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

套细胞淋巴瘤

推荐治疗方案^{a,*} (按英文字母顺序排序)

诱导治疗

• 高强度治疗

- ▶ CALGB 方案 (治疗 1,2,5 :利妥昔单抗 + 甲氨蝶呤联合强化 CHOP[环磷酰胺、多柔比星、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 骨髓活检 >15% MCL, 给予治疗 2.5。)
- ▶ HyperCVAD (环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替) ± 利妥昔单抗
- ▶ NORDIC 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、多柔比星、强的松 [maxi-CHOP]) 与利妥昔单抗 + 大剂量阿糖胞苷交替
- ▶ 交替 RCHOP/RDHAP (利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、强的松) / (利妥昔单抗、地塞米松、顺铂、阿糖胞苷)
- ▶ RDHAP (利妥昔单抗、地塞米松、顺铂、^c阿糖胞苷)
- ▶ 序贯 RCHOP/RICE (利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、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
- ▶ VR-CAP (硼替佐米、利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和强的松)
- ▶ 克拉曲滨 + 利妥昔单抗 (2B 类推荐)
- ▶ CHOP + 利妥昔单抗^d
- ▶ 来那度胺 + 利妥昔单抗
- ▶ 患者 >65 岁采用改良的利妥昔单抗 -HyperCVAD^b

*利妥昔单抗和透明质酸酶人体注射用于皮下使用可以在患者通过静脉输注接受第一次全剂量的利妥昔单抗后替代利妥昔单抗, 该替代不能用于组合使用的利妥昔单抗与 ibritumomab tiuxetan

^a 请参见方案的参考文献 ([MANT-A 2/3](#) 和 [MANT-A 3/3](#))。

^b 利妥昔单抗 + 依鲁替尼可用于预处理前以限制 RHyperCVAD/ 利妥昔单抗的周期数。

^c 也可使用奥沙利铂或卡铂。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。

一线巩固治疗适宜 HDT/ASCR

- 大剂量治疗联合自体干细胞解救^e + 利妥昔单抗维持治疗 (1 类推荐利妥昔单抗维持治疗)

一线巩固治疗 不适宜 HDT/ASCR

- 利妥昔单抗维持治疗 (RCHOP 后的 1 类推荐)

二线治疗

- 苯达莫司汀 ± 利妥昔单抗
- 苯达莫司汀、硼替佐米和利妥昔单抗 (2B 类推荐)
- 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 (3 类推荐)
- 依鲁替尼^f
- 依鲁替尼、来那度胺、利妥昔单抗 (2B 类推荐)
- 来那度胺 ± 利妥昔单抗
- PCR (喷司他丁、环磷酰胺、利妥昔单抗) (3 类推荐)
- PEPC (强的松、依托泊苷、甲基苄肼、环磷酰胺) ± 利妥昔单抗 (3 类推荐)
- Venetoclax
- [请参见 DLBCL 的二线治疗 \(BCEL-C 2/4\)](#), 不考虑可移植性

二线巩固治疗

- 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 (请参见 NHODG-B)
请参见单克隆抗体和病毒再激活 (NHODG-B)

^d 一项随机临床试验证实 RCHOP 方案并不优于 CHOP 方案。

^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 [请参见使用小分子抑制剂 \(依鲁替尼和 Idelalisib\) 的特别注意事项 \(NHODG-E\)](#)。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

套细胞淋巴瘤

诱导治疗 高强度治疗

HyperCVAD (环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松与甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替) + 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 trial regimen (Dose-intensified induction immunochemotherapy with rituximab + cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, prednisone [maxi-CHOP] alternating with rituximab + high-dose cytarabine)

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.

RDHAP (利妥昔单抗、地塞米松、顺铂、阿糖胞苷)

Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab Maintenance after Autologous Stem Cell Transplantation Prolongs Survival in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Final Results of the Randomized Phase 3 LyMa Trial of the Lysa/Goelams Group. *Blood* 2016;128:145.

推荐治疗方案 参考文献

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、多柔比星和强的松)

Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372:944-953.

CHOP (环磷酰胺、多柔比星、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 Engl 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.

来那度胺 + 利妥昔单抗

Ruan J, Martin P, Shah B, et al. Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2015;373:1835-44.

依鲁替尼 + 利妥昔单抗

Wang M, Lee HJ, Thirumurthi S, et al. Chemotherapy-Free Induction with Ibrutinib-Rituximab Followed By Shortened Cycles of Chemo-Immunotherapy Consolidation in Young, Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma Patients: A Phase II Clinical Trial [abstract]. *Blood* 2016;128: Abstract 147.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
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。因此特别鼓励患者参与临床试验。

[接下页](#)**MANT-A**
2/3

**推荐治疗方案**
参考文献**一线巩固治疗****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-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.

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.

Graf S, Stevenson P, Holmberg LA, et al. Maintenance rituximab after autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2015;26:2323-2328.

Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab Maintenance after Autologous Stem Cell Transplantation Prolongs Survival in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Final Results of the Randomized Phase 3 LyMa Trial of the Lysa/Goelams Group. [abstract] *Blood* 2016;128:Abstract 145.

二线治疗**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.

苯达莫司汀、硼替佐米和利妥昔单抗

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.

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.

依鲁替尼

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.

Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood* 2015;126:739-745.

Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;387:770-778.

依鲁替尼、来那度胺、利妥昔单抗

Jerkeman M, Hutchings M, Råty R, et al. Ibrutinib-Lenalidomide-Rituximab in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: First Results from the Nordic Lymphoma Group MCL6 (PHILEMON) Phase II Trial [abstract]. *Blood* 2016;128:Abstract 148.

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 (强的松、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.

Venetoclax

Gercitano JF, et al. A Phase 1 study of venetoclax (ABT-199 / GDC-0199) monotherapy in patients with relapsed/refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2015;126:Abstract 254

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

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 源性所需的免疫表型^{c,d}
 - ▶ IHC 抗原谱：CD20、CD3、CD5、CD10、CD45、BCL2、BCL6、Ki-67、IRF4/MUM1、MYC 有或无
 - ▶ 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、EB 病毒原位杂交 (EBER-ISH)、ALK、HHV8、SOX11
- 核型或 FISH：MYC、BCL2、BCL6 重排^e

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^h
- ▶ 老年 EBV 阳性 DLBCL
- ▶ 富含 T 细胞 / 组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤

• 不包括的亚型：

- ▶ 原发性皮肤 B 细胞淋巴瘤（[请参见 NCCN 原发性皮肤 B 细胞淋巴瘤指南](#)）
- ▶ 原发中枢神经系统 DLBCL（[请参见 NCCN 中枢神经系统指南](#)）

原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤 (PMBL)，[请参见 BCEL-B 1/4](#)。

灰区淋巴瘤，[请参见 BCEL-B 2/4](#)。

双重打击淋巴瘤，[请参见 BCEL-B 3/4](#)。

原发性皮肤 B 细胞淋巴瘤（腿型），[请参见 BCEL-B 4/4](#)。

[请参见临床检查 \(BCEL-2\)](#)

^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。

^b [请参见国际预后指数 \(BCEL-A\)](#)。

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

^d [请参见免疫表型 / 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 \(NHODG-A\)](#)。

^e 有 MYC 双表达以及经 IHC 证实伴有 BCL2 或 BCL6 的具有 GCB 样免疫表型的病例应进行 FISH 检测，确定是否有 MYC、BCL2 和 BCL6 重排。

^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 的治疗方面存在争议。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。

^h 最常见的是 CD20 阴性，且不必采用利妥昔单抗。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。

**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
- 血生化全项
- 尿酸
- 全身性 PET/CT 扫描 ± C/A/P 诊断质量增强 CT
- 充分骨髓活检 (>1.6 cm) ± 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。
- 国际预后指数 (IPI) 的计算（请参见 [BCEL-A 1/2](#)）
- 乙型肝炎检测ⁱ
- 如果需要蒽环类或蒽二酮为基础的方案，行超声心动图或 MUGA 扫描
- 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗或放疗）

→ [请参见诱导治疗
\(BCEL-3\)](#)

某些情况下有助于诊断的检查：

- 头部增强 CT/MRI 或颈部增强 CT/MRI
- 讨论生育问题和精子储存
- HIV 检测
- 如果有按照预后模型 I（请参见 [BCEL-A 2/2](#)）的 4–6 个因素、HIV 淋巴瘤、睾丸、双表达淋巴瘤，考虑腰椎穿刺
- β2- 微球蛋白

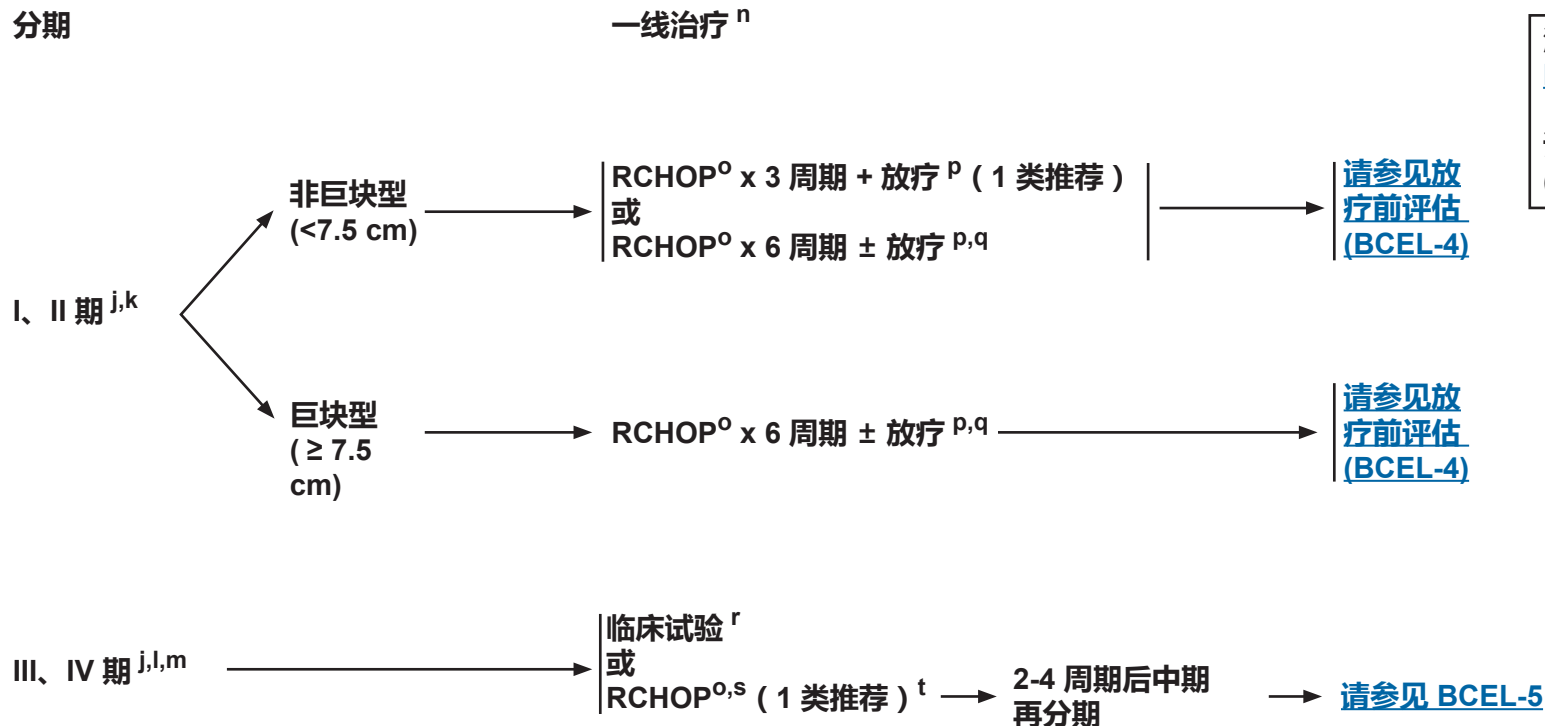
ⁱ 要求进行乙型肝炎病毒的检查是因为免疫疗法 + 化疗所带来的病毒再激活的风险。无风险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原及核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测 e 抗原。如果呈阳性，则测定病毒载量并咨询消化科医师。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤



注意预防肿瘤溶解综合征（请参见 [NHODG-B](#)）

请参见单克隆抗体和病毒再激活（[NHODG-B](#)）

^j 睾丸淋巴瘤化疗后，应当给予阴囊放疗（25-30 Gy）。

^k 对于不适宜化疗的患者，推荐受累处放疗（ISRT）。

^l 在某些情况下（按照预后模型的 4-6 个因素、HIV 淋巴瘤、睾丸、双重打击淋巴瘤），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蝶呤和 / 或阿糖胞苷 4-8 倍剂量，或者全身应用甲氨蝶呤（3-3.5 g/m²）。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。请参见 [CNS 疾病风险评估的预后模型 \(BCEL-A 2/2\)](#)。

^m 全身性病变合并发生 CNS 病变，请参见 [BCEL-C](#)。

ⁿ 只推荐用于 HIV 阴性淋巴瘤。

对于 HIV 阳性的 DLBCL，请参见 [AIDS-2](#)。

^o 请参见 [BCEL-C](#) 了解用于左室功能低下患者及年龄 >80 岁伴合并症患者的治疗方案。

^p 请参见 [放射治疗原则 \(NHODG-D\)](#)。

^q 如果未采用放疗，适合在 3-4 周期的 RCHOP 后进行中期分期以确认疗效。

^r 可以包括大剂量化疗。

^s 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（请参见 [BCEL-C](#)）。

^t 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）。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

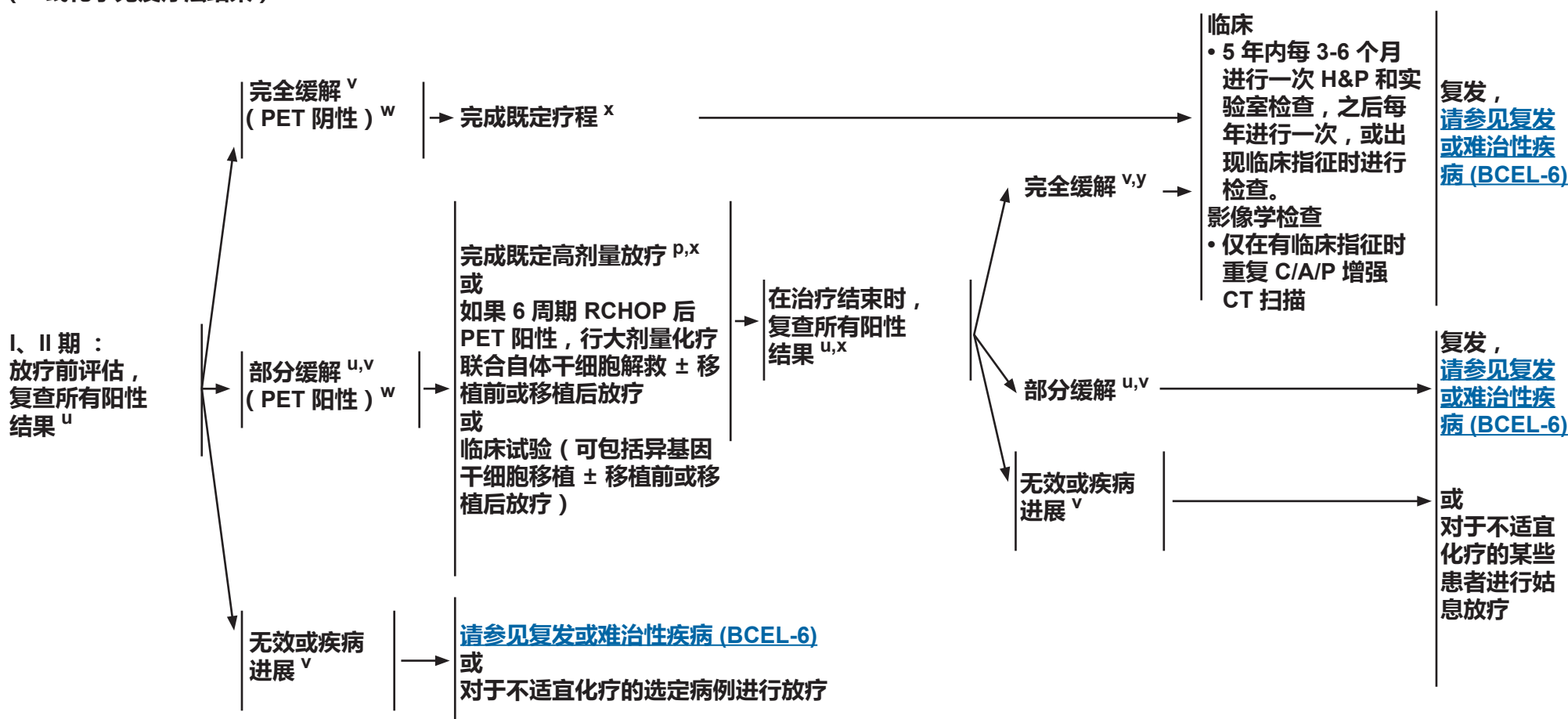
放疗前评估 (一线化学免疫疗法结束)

后续治疗

治疗结束时再分期

治疗结束时疗效

随访



^p [请参见放射治疗原则 \(NHODG-D\)](#)。

^u 附加治疗前 PET 阳性者应强烈考虑重复活检。如果活检阴性，则遵循 PET 阴性的指南。

^v [请参见非霍奇金淋巴瘤卢加诺缓解标准 \(NHODG-C\)](#)。

^w PET/CT 扫描应通过 PET 五点量表解读 ([请参见 NHODG-C 3/3](#))。

^x 治疗结束后 PET-CT 的最适时间不明；然而建议放疗后至少等 8 周再行 PET/CT 扫描。由于治疗后改变，可能会出现假阳性。

^y 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。

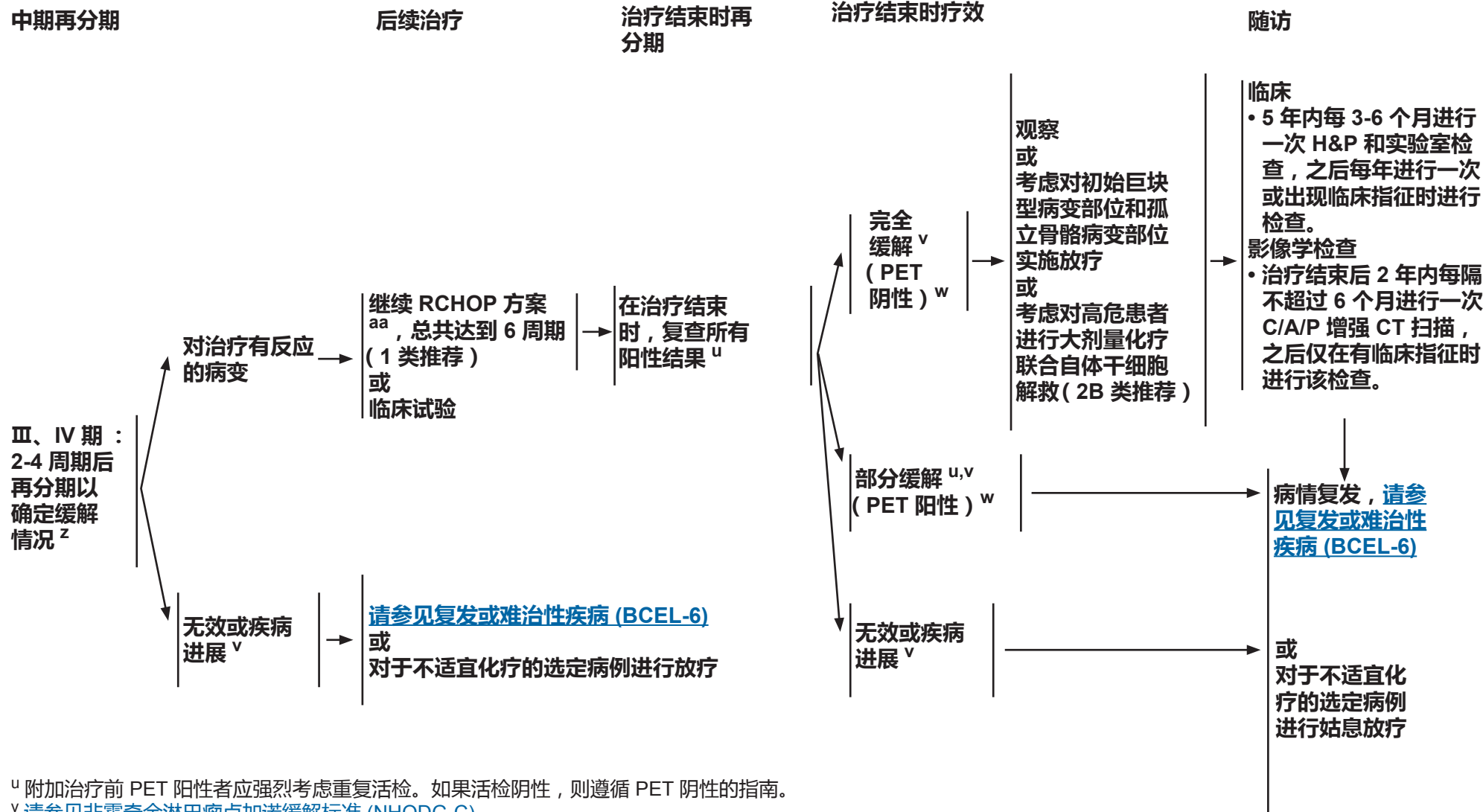
注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤



^u 附加治疗前 PET 阳性者应强烈考虑重复活检。如果活检阴性，则遵循 PET 阴性的指南。

^v [请参见非霍奇金淋巴瘤卢加诺缓解标准 \(NHODG-C\)](#)。

^w PET/CT 扫描应通过 PET 五点量表解读 ([请参见 NHODG-C 3/3](#))。

^z 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。

^{aa} 其他方案[请参见 BCEL-C](#)。

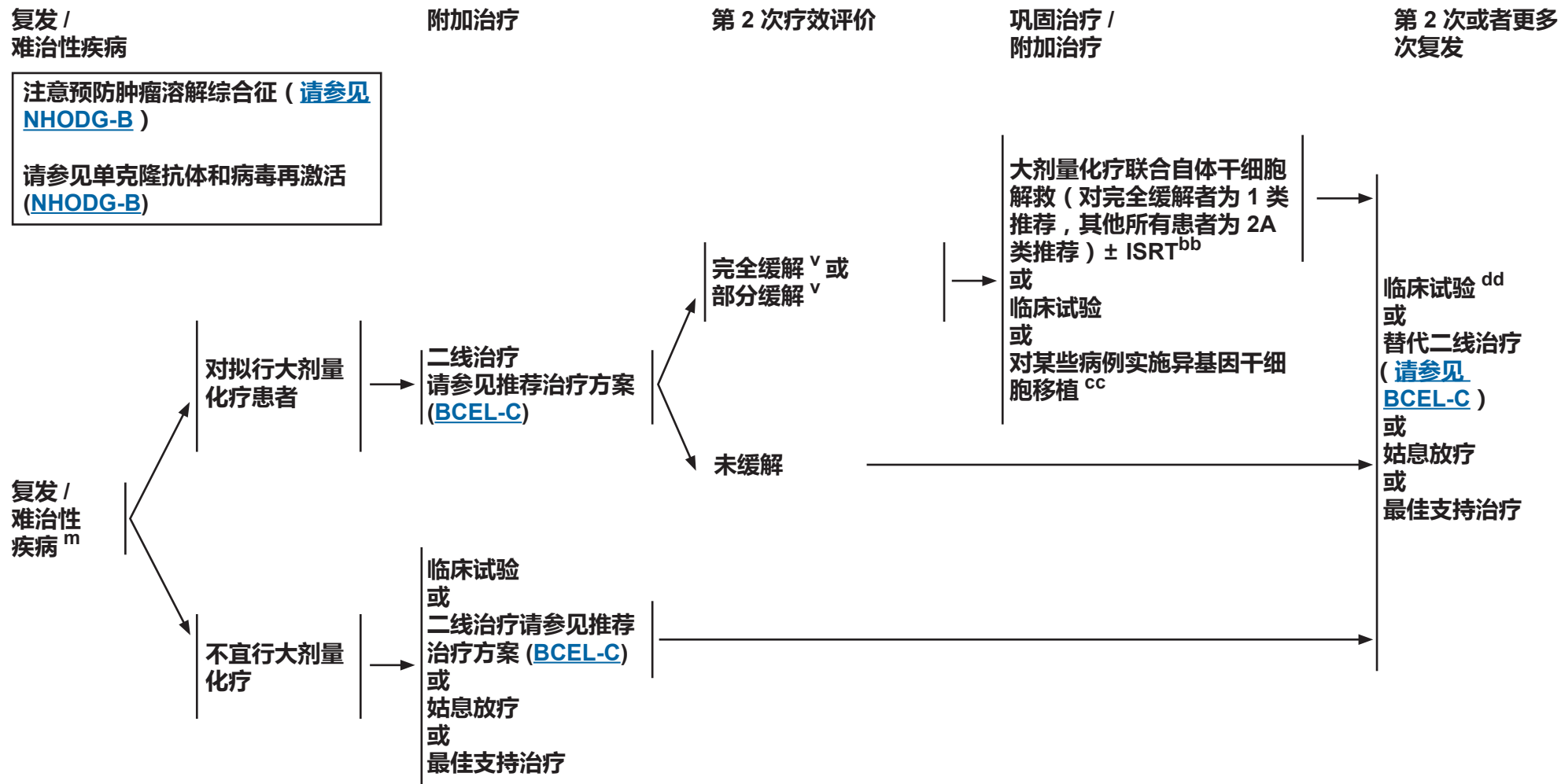
注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤



^m 全身性病变合并发生 CNS 病变, [请参见 BCEL-C](#)。

^v [请参见非霍奇金淋巴瘤卢加诺缓解标准 \(NHODG-C\)](#)。

^{bb} 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。

^{cc} 某些病例包括动员失败或骨髓持续受累患者。

^{dd} 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: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

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
 • 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

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

分期调整的国际预后指数^b

I 或 II 期患者：

• 年龄 >60 岁
 • 血清 LDH 水平 > 正常
 • 体能状态 2–4
 • IE 或 IIE 期

国际预后指数，I 或 II 期患者：

• 低危 0 或 1
 • 高危 2–4

NCCN-IPI^c

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

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。

^aThe 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.

^bMiller TP, Dahlberg S, Cassady JR. 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.

^c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. © the American Society of Hematology

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。

[返回“检查”](#)
[\(BCEL-2\)](#)

BCEL-A

1/2



NCCN 指南 2017 年第 5 版

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

CNS 疾病危险评估的预后模型^{a,b}

• 年龄 >60 岁	低危	0-1
• 血清 LDH 水平 > 正常	中危	2-3
• 体能状态 >1 分	高危	4-6
• III 或 IV 期		
• 结外受累处 >1 个		
• 肾或肾上腺受累		

^aSchmitz 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.

^bSavage 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:Abstract 394.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

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。PMBL 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。
请参见[灰区淋巴瘤 \(BCEL-B 2/4\)](#)。
- 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 (按优先顺序排列):
 - ▶ 剂量调整的 EPOCH-R ([依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星] + 利妥昔单抗)^a × 6 周期
 - ◇ 对于持续的局部病变, 可以加用放疗。
 - ▶ RCHOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、强的松) × 6 周期 + 放疗
 - ▶ RCHOP × 4 继以 ICE (异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)^b × 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 扫描。如果考虑对 PET/CT 扫描阳性的患者进行额外的全身性治疗, 推荐对包块进行活检。

*利妥昔单抗和透明质酸酶人体注射用于皮下使用可以在患者通过静脉输注接受第一次全剂量的利妥昔单抗后替代利妥昔单抗, 该替代不能用于组合使用的利妥昔单抗与 ibritumomab tiuxetan

^aDunleavy 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.

^bMoskowitz 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: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。
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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

灰区淋巴瘤^{a,b,c,*} (介于 DLBCL 和经典 HL 之间)

同义词

- 介于弥漫性大 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
- 非纵隔灰区淋巴瘤更可能与老年个体中的纵隔病例相提并论，通常有较高的风险特征、更晚期病变以及更高的国际预后指数。^d

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 -
- 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，或缺乏 CD20、CD15+ 则提示灰区淋巴瘤诊断
- 若形态学上与 CHL 相近，CD20 强阳性且有其他 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，首选采用侵袭性大 B 细胞淋巴瘤治疗方案。
- 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，采用其他 B 细胞淋巴瘤使用的基于利妥昔单抗 - 蒽环类化疗（请参见 [BCEL-C](#)）是很有帮助的。若病变局限，放疗为首选。
- 纵隔和非纵隔灰区淋巴瘤的结局在表面上无差异。

*利妥昔单抗和透明质酸酶人体注射用于皮下使用可以在患者通过静脉输注接受第一次全剂量的利妥昔单抗后替代利妥昔单抗，该替代不能用于组合使用的利妥昔单抗与 ibritumomab tiuxetan

^aDunleavy 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.

^bJaffe 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.

^cQuintanilla-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.

^dEvens AM, Kanakry JA, Sehn LH, et al. Gray zone lymphoma with features intermediate between classical Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: Characteristics, outcomes, and prognostication among a large multicenter cohort. Am J Hematol 2015;90:778-783.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

双重打击淋巴瘤*

定义

- **双重打击（双重重排）：**
 - ▶ 除 BCL2 和 / 或 BCL6 外还有 MYC 重排（按照 FISH 或标准细胞遗传学检测）的 DLBCL 或 HGB-NOS（介于 DLBCL 和 BL 之间）被称为“双重打击”淋巴瘤（如果所有这三种均重排，则称为“三重打击”淋巴瘤）。
 - ▶ 绝大多数是生发中心 B 细胞样淋巴瘤

临床表现

- 通常表现出预后参数不良，如 LDH 升高、骨髓和中枢神经系统受累以及较高的 IPI 评分。

治疗

- 推荐参加临床试验。
- 虽然尚未确立标准治疗方案，但 NCCN 成员机构已采用以下方案：
 - ▶ DA-EPOCH-R
 - ▶ RHyperCVAD（环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替）+ 利妥昔单抗
 - ▶ R-CODOX-M/R-IVAC（环磷酰胺、长春新碱、多柔比星联合甲氨蝶呤 / 异环磷酰胺、依托泊苷和阿糖胞苷）
- RCHOP 常伴不良结局。
- 考虑以大剂量化疗联合自体干细胞解救来巩固治疗。虽然其作用尚未确定，但已在一些 NCCN 成员机构得到采用。
- 这些患者的中枢神经系统 (CNS) 受累的风险较高（[请参见 BCEL-A 2/2](#)）；根据机构标准考虑 CNS 预防。

*利妥昔单抗和透明质酸酶人体注射用于皮下使用可以在患者通过静脉输注接受第一次全剂量的利妥昔单抗后替代利妥昔单抗，该替代不能用于组合使用的利妥昔单抗与 ibritumomab tiuxetan

参考文献：

- Petrich A, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood* 2014;124:2354-2361.
- Dunleavy K, Fanale M, LaCasce A, et al. Preliminary report of a multicenter prospective phase II study of DA-EPOCH-R in MYC-rearranged aggressive B-cell lymphoma [abstract]. *Blood* 2014: Abstract 395.
- 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.
- 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.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

原发皮肤弥漫大 B 细胞淋巴瘤（腿型）*

分期^a

初始治疗

次要治疗

局部单发，T1-2
(安阿伯 IE 期)

RCHOP^b + 局部放疗
或
局部放疗^c
或
临床试验

CR^d → 观察→ 复发^d

PR

RCHOP (若未曾用过)
或
[按 BCEL-6 治疗](#)
或
以前未辐照肿瘤行局部放疗

广泛性疾病
(仅皮肤病变)，T3

RCHOP^b + 局部放疗
或
临床试验

CR → 观察

→ 复发^d

PR

[按 BCEL-6 治疗](#)
或
局部放疗缓解症状
或
放射免疫疗法

皮肤外病变

[按 BCEL-3 治疗](#)

请参见单克隆抗体和病毒再激活
([NHODG-B](#))

*利妥昔单抗和透明质酸酶人体注射用于皮下使用可以在患者通过静脉输注接受第一次全剂量的利妥昔单抗后替代利妥昔单抗，该替代不能用于组合使用的利妥昔单抗与ibritumomab tiuxetan

^a 皮肤淋巴瘤 TNM 分期 (MF/SS 除外) (请参见 NCCN T 细胞淋巴瘤和皮肤 B 细胞淋巴瘤指南)。

^b 对不能耐受蒽环类药物患者，请参见 [BCEL-C](#) 关于左室功能低下患者的治疗方案。

^c 用于不能耐受化疗的患者。

^d PET/CT (强烈建议) 或治疗结束后 C/A/P 增强 CT 以评估缓解。如临床上怀疑有疾病进展，可重复。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

推荐治疗方案 ^{a,*} (按英文字母顺序排序)

一线治疗

- RCHOP (利妥昔单抗、^b 环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、强的松) (1 类推荐)
- RCHOP 14 剂量密集方案 ^b (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、多柔比星) + 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 ^{c,d,e}

- 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、多柔比星脂质体、长春新碱、强的松)
- DA-EPOCH^f (依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星) + 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)
- RGCVP (利妥昔单抗、吉西他滨、环磷酰胺、长春新碱、强的松)

年龄 >80 岁并有合并症的患者 ^e

- R-mini-CHOP
- RGCVP (利妥昔单抗、吉西他滨、环磷酰胺、长春新碱、强的松)

一线巩固方案 (可选)

- 对 60-80 岁的患者行来那度胺维持治疗 (2B 类推荐)
- 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)

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 3 g/m² 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 (3-3.5 g/m²)。

*利妥昔单抗和透明质酸酶人体注射用于皮下使用可以在患者通过静脉输注接受第一次全剂量的利妥昔单抗后替代利妥昔单抗, 该替代不能用于组合使用的利妥昔单抗与 ibritumomab tiuxetan

^a 请参见方案的参考文献 ([BCEL-C 3/4](#) 和 [BCEL-C 4/4](#))。

^b 在 RCHOP-14 和 RCHOP 21 方案中, >60 岁的男性可考虑将利妥昔单抗的剂量增加至 500 mg/m²。

^c 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。

^d 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。

^e 采用这些方案治疗早期疾病的数据有限; 但是, I-II 期疾病的短期化疗 + 放疗已在 NCCN 的成员机构中得到实践。

^f 若需要提高剂量, 应当维持多柔比星的基础剂量, 不得提高。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。

请参见二线治疗 ([BCEL-C 2/4](#))。

注意预防肿瘤溶解综合征
([请参见 NHODG-B](#))

请参见单克隆抗体和病毒再激活
([NHODG-B](#))



NCCN 指南 2017 年第 5 版

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

推荐治疗方案^{a,*} (按英文字母顺序排序)

二线和后续治疗^{c,g,h} (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、强的松龙、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^{c,g,h} (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、强的松、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、强的松) ± 利妥昔单抗
- DA-EPOCH ± 利妥昔单抗
- GDP ± 利妥昔单抗或 (吉西他滨、地塞米松、卡铂) ± 利妥昔单抗
- GemOx ± 利妥昔单抗
- 吉西他滨、长春瑞滨 ± 利妥昔单抗 (3 类推荐)
- 来那度胺 ± 利妥昔单抗 (非 GCB DLBCL)
- 利妥昔单抗

请参见一线治疗 ([BCEL-C 1/4](#))。

注意预防肿瘤溶解综合征 ([请参见 NHODG-B](#))

请参见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))

*利妥昔单抗和透明质酸酶人体注射用于皮下使用可以在患者通过静脉输注接受第一次全剂量的利妥昔单抗后替代利妥昔单抗，该替代不能用于组合使用的利妥昔单抗与 ibritumomab tiuxetan

^a 请参见方案的参考文献 ([BCEL-C 3/4](#) 和 [BCEL-C 4/4](#))。

^c 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。

^g 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。

^h 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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

推荐治疗方案 参考文献

一线治疗

CHOP (环磷酰胺、多柔比星、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、多柔比星、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.

CHOP 14 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、多柔比星) + 利妥昔单抗

Purroy N, Bergua J, Gallur L, et al. Long-term follow-up of dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor prognosis large B-cell lymphoma. A phase II study conducted by the Spanish PETHEMA Group. *Br J Haematol* 2015;169:188-198.

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、多柔比星脂质体、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.

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.

RGCVP (利妥昔单抗、吉西他滨、环磷酰胺、长春新碱和强的松龙)

Fields PA, Townsend W, Webb A, et al. De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: a United Kingdom National Cancer Research Institute trial. *J Clin Oncol* 2014;32:282-287.

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.

一线巩固治疗

Thieblemont C, Tilly H, Gomez da Silva M, et al. First Analysis of an International Double-Blind Randomized Phase III Study of Lenalidomide Maintenance in Elderly Patients with DLBCL Treated with R-CHOP in First Line, the Remarc Study from Lysa [abstract]. *Blood* 2016;128:Abstract 471.

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.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
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。因此特别鼓励患者参与临床试验。

[接下页](#)



NCCN 指南 2017 年第 5 版

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

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

Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood* 2015;125:1394-1402.

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、强的松龙、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 multicenter 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.

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.

吉西他滨、长春瑞滨、利妥昔单抗

Papageorgiou ES, Tsirigotis P, Dimopoulos M, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a phase-II trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Eur J Hematol* 2005;75:124-129.

Xiros N, Economopoulos T, Valsami S, et al. Rituximab in combination with vinorelbine/gemcitabine chemotherapy in patients with primary refractory or early relapsed T cell rich B cell lymphoma. A pilot study. *Leuk Res* 2003;27:1097-1099.

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.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

伯基特淋巴瘤

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。
- 确诊所需的充分免疫表型^{c,d,e}
 - ▶ IHC 抗原谱：CD45、CD20、CD3、CD10、Ki-67、BCL2、BCL6、TdT 有或无
 - ▶ 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 重排^f

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
- 血生化全项
- 尿酸
- C/A/P 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，[请参见 AIDS-1](#)）
- 乙型肝炎检测^g
- 如果需要蒽环类或蒽二酮为基础的方案，行超声心动图或 MUGA 扫描
- 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗或放疗）

某些情况下有助于诊断的检查：

- 颈部增强 CT
- 讨论生育问题和精子储存
- 增强及非增强脑部 MRI
- 全身性 PET/CT 扫描^h

[请参见风险评估和诱导治疗 \(BURK-2\)](#)

^aWHO2008 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：slg+、CD10+、Cd20+、TdT-、Ki-67+（≥ 95%）、BCL2-、BCL6+、伴 MYC 重排的单纯核型异常。

^d[请参见免疫表型 / 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 \(NHODG-A\)](#)。

^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存在一种不常见的 BL 变异型，无 MYC 重排但有 11q 畸变。这种罕见亚型的最佳治疗尚不明确，尽管通常以对待典型 BL 的方式进行。

^g要求进行乙型肝炎病毒的检查是因为免疫疗法 + 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不应为了进行 PET/CT 扫描而延迟初始治疗。

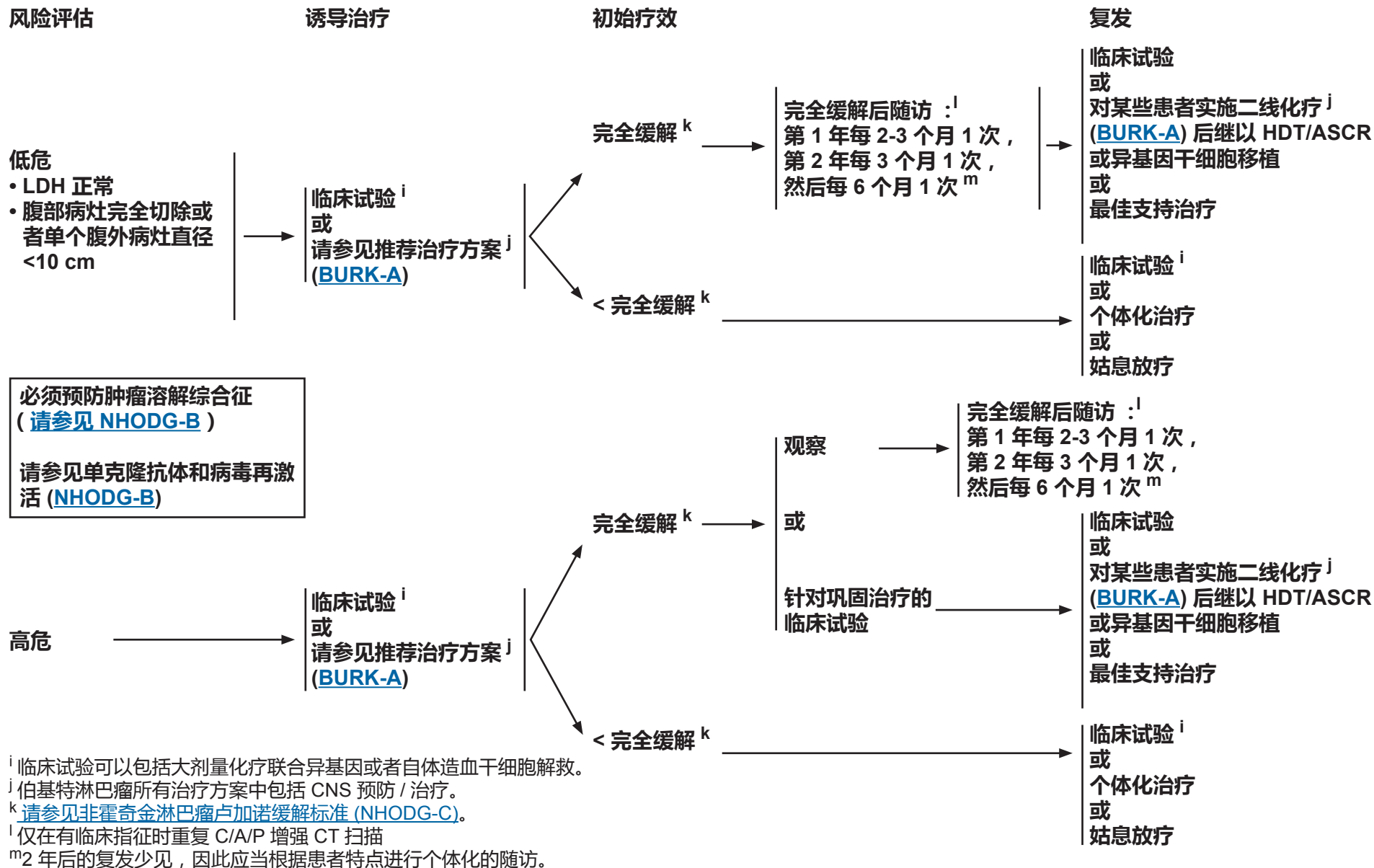
注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

伯基特淋巴瘤



注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

伯基特淋巴瘤

推荐治疗方案^{a,b,*}
(按英文字母顺序排序)

必须预防肿瘤溶解综合征(请参见
[NHODG-B](#))

请参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;大剂量甲氨蝶呤、亚叶酸、长春新碱、地塞米松 + 多柔比星或依托泊苷或阿糖胞苷;或鞘内三联治疗[甲氨蝶呤、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、多柔比星、长春新碱,鞘内注射甲氨蝶呤 + 阿糖胞苷,继以大剂量全身甲氨蝶呤治疗) ± 利妥昔单抗(3 周期)
- 剂量调整的 EPOCH(依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星) + 利妥昔单抗(至少 3 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蝶呤)(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、多柔比星、地塞米松)与大剂量甲氨蝶呤 + 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;大剂量甲氨蝶呤、亚叶酸、长春新碱、地塞米松 + 多柔比星或依托泊苷或阿糖胞苷;或鞘内三联治疗[甲氨蝶呤、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、多柔比星、长春新碱,鞘内注射甲氨蝶呤 + 阿糖胞苷,继以大剂量全身甲氨蝶呤治疗)与 IVAC(异环磷酰胺、阿糖胞苷、依托泊苷及鞘内注射甲氨蝶呤)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、多柔比星) + 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蝶呤)(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、多柔比星、地塞米松)与大剂量甲氨蝶呤 + 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、多柔比星) + 利妥昔单抗(至少 3 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蝶呤)(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);鞘内注射甲氨蝶呤(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

*利妥昔单抗和透明质酸酶人体注射用于皮下使用可以在患者通过静脉输注接受第一次全剂量的利妥昔单抗后替代利妥昔单抗,该替代不能用于组合使用的利妥昔单抗与 ibritumomab tiuxetan

^a 请参见方案的参考文献 ([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:所有推荐均为 2A 类,除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



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、多柔比星、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.

Evens AM, Carson KR, Kolesar J, et al. A multicenter phase II study incorporating high-dose rituximab and liposomal doxorubicin into the CODOX-M/IVAC regimen for untreated Burkitt's lymphoma. Ann Oncol 2013;24:3076-3081.

剂量调整的 EPOCH + 利妥昔单抗 (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、多柔比星、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

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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版 与艾滋病相关的 B 细胞淋巴瘤

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。
- 确诊所需的充分免疫表型和^a亚型（DLBCL、伯基特淋巴瘤、浆母细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤 [PEL]）
 - ▶ IHC 抗原谱：CD45、CD20、CD3、CD10、BCL2、BCL6、Ki-67、CD138、κ/λ、HHV8、PEL 的 CD30 有或无
 - ▶ 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
- EBER-ISH

→ [请参见检查
\(AIDS-2\)](#)

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；BCL2；BCL6；MYC 重排
- 细胞遗传或 FISH：BCL2；BCL6；MYC

^a [请参见免疫表型 / 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 \(NHODG-A\)](#)。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版 与艾滋病相关的 B 细胞淋巴瘤

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
- 血生化全项
- 尿酸，磷酸盐
- C/A/P 诊断质量增强 CT 和 / 或全身性 PET/CT 扫描
- 骨髓活检 ± 穿刺涂片
- CD4 计数
- 腰椎穿刺，除 PEL 和早期 DLBCL
- HIV 病毒载量
- 乙型肝炎检测^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，行超声心动图或 MUGA 扫描
- 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗或放疗）

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
- 颈部增强 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
- 脑部增强 MRI 或者头部增强 CT
- EBV 病毒载量
- 免疫球蛋白定量

伯基特淋巴瘤

[请参见治疗
\(AIDS-3\)](#)

• 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤
• HHV8 阳性 DLBCL, NOS
• 原发渗出性淋巴瘤

[请参见治疗
\(AIDS-3\)](#)

浆母细胞淋巴瘤

[请参见治疗
\(AIDS-4\)](#)

原发中枢神经系统淋巴瘤

[请参见治疗
\(AIDS-4\)](#)

^b 要求进行乙型肝炎病毒的检查是因为免疫疗法 + 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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

与艾滋病相关的 B 细胞淋巴瘤

治疗^{d,*}

抗逆转录病毒药物 (ARV) 在化疗时可安全使用，但与 HIV 专家或药师会诊对最佳配合度至关重要。随着新型 ARV 的不断发展，现有的 ARV 会影响化疗的代谢或分解毒性，因此通常可以为患者提供有效的替代药物。总的来说，强烈建议避免齐多夫定、可比司他和利托那韦治疗。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 (按英文字母顺序排序)
 - ▶ CDE (环磷酰胺、多柔比星、依托泊苷) + 利妥昔单抗
 - ▶ CODOX-M/IVAC (改良)：环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、大剂量甲氨蝶呤与异环磷酰胺、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、多柔比星) + 利妥昔单抗^f
 - ▶ HyperCVAD (环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替) ± 利妥昔单抗
- 如果 CD4 <50，最大化支持治疗
- GCSF 适用于所有患者

- 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤
- HHV8 阳性 DLBCL, NOS
- 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^f (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)^g
- 如果 CD20-，不宜用利妥昔单抗。
- 如果 CD4 <50，最大化支持治疗

复发，[请参见 BCEL-6](#)

注意预防肿瘤溶解综合征 ([请参见 NHODG-B](#))

请参见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))

*利妥昔单抗和透明质酸酶人体注射用于皮下使用可以在患者通过静脉输注接受第一次全剂量的利妥昔单抗后替代利妥昔单抗，该替代不能用于组合使用的利妥昔单抗与 ibritumomab tiuxetan

^d [请参见支持治疗 \(AIDS-A\)](#)。

^e 请参见方案参考文献 ([AIDS-B](#))。

^f 对于剂量调整 EPOCH + 利妥昔单抗给药，请参见 Sparano J, et al. Blood 2010;115:3008-3016。

^g 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蝶呤。在其他 NCCN 成员机构中，患者只在某些特定情况下 (按照预后模型的 4-6 个因素、HIV 淋巴瘤、睾丸、双重打击淋巴瘤) 接受鞘内注射甲氨蝶呤。[请参见 CNS 疾病风险评估的预后模型 \(BCEL-A 2/2\)](#)。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

与艾滋病相关的 B 细胞淋巴瘤

治疗^d

抗逆转录病毒药物 (ARV) 在化疗时可安全使用，但与 HIV 专家或药师会诊对最佳配合度至关重要。随着新型 ARV 的不断发展，现有的 ARV 会影响化疗的代谢或分解毒性，因此通常可以为患者提供有效的替代药物。总的来说，强烈建议避免齐多夫定、可比司他和利托那韦治疗。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^h

- 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、多柔比星和地塞米松，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，请参见 [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性治疗患者的姑息治疗
- 最佳支持治疗 (请参见 [NCCN 姑息治疗指南](#))

请参见单克隆抗体和病毒再激活
([NHODG-B](#))

^d 请参见支持治疗 ([AIDS-A](#))。

^e 请参见方案参考文献 ([AIDS-B](#))。

^h 该治疗方式也适于 HIV 阴性浆母细胞淋巴瘤。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
 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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版 与艾滋病相关的 B 细胞淋巴瘤

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：
 - ▶ 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。
 - ▶ 抗逆转录病毒药物 (ARV) 在化疗时可安全使用，但与 HIV 专家或药师会诊对最佳配合度至关重要。随着新型 ARV 的不断发展，现有的 ARV 会影响化疗的代谢或分解毒性，因此通常可以为患者提供有效的替代药物。总的来说，强烈建议避免齐多夫定、可比司他和利托那韦治疗。
- 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
 - ▶ PJP 预防：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：应该在通过 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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版 与艾滋病相关的 B 细胞淋巴瘤

推荐治疗方案 参考文献

CODOX-M/IVAC (环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、大剂量甲氨蝶呤与异环磷酰胺、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.

Noy A, Lee JY, Cesarman E, et al. AMC 048: modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma. *Blood* 2015;126:160-166.

剂量调整的 EPOCH (依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星)

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.

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.

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、多柔比星、地塞米松与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替) + 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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版 淋巴瘤母细胞淋巴瘤^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。
- 确诊所需的充分免疫表型^c
 - ▶ IHC 抗原谱：CD45、CD19、CD20、CD79a、CD3、CD2、CD5、CD7、TdT、CD1a、CD10、细胞周期蛋白 D1 有或无
 - ▶ 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
- 血生化全项
- 尿酸，磷酸盐
- C/A/P 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
- 乙型肝炎检测^d
- 如果需要蒽环类或蒽二酮为基础的方案，行超声心动图或 MUGA 扫描
- 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗或放疗）

某些情况下有助于诊断的检查：

- 脑部增强 MRI
- 讨论生育问题和精子储存
- β2-微球蛋白
- 全身性 PET/CT 扫描^e

→ 请参见 [NCCN 急性淋巴细胞白血病指南](#)

^a 淋巴瘤母细胞白血病 (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测是因为免疫疗法 + 化疗所带来的病毒再激活的危险。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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

移植后淋巴细胞增殖性疾病

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，有或无
 - ▶ 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
- 通过 EBV-LMP1 或 EBER-ISH 评测 EB 病毒（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
- 乙型肝炎检测^b
- C/A/P 增强 CT 和 / 或全身性 PET/CT 扫描
- 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗或放疗）

某些情况下有助于诊断的检查：

- 如果所使用方案包括含蒽环类或含蒽醌类药物，行超声心动图 / MUGA 扫描
- 骨髓评估
- 增强及非增强脑部 MRI
- EBV PCR
- CMV PCR
- 原发对比再激活的 EBV 血清学检查

PTLD 亚型

早期病变^c多形性^c单形性^c

经典霍奇金淋巴瘤

T 细胞 PTLD

[请参见一线治疗 \(PTLD-2\)](#)
[请参见 NCCN 霍奇金淋巴瘤指南](#)

- 除免疫抑制治疗减量 (RI) 外，尚无成熟治疗方法。
- 可考虑多药 T 细胞治疗方案；但是可能不宜行自体移植。

^aBCL6 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疗法 + 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参考 B 细胞移植后淋巴瘤。

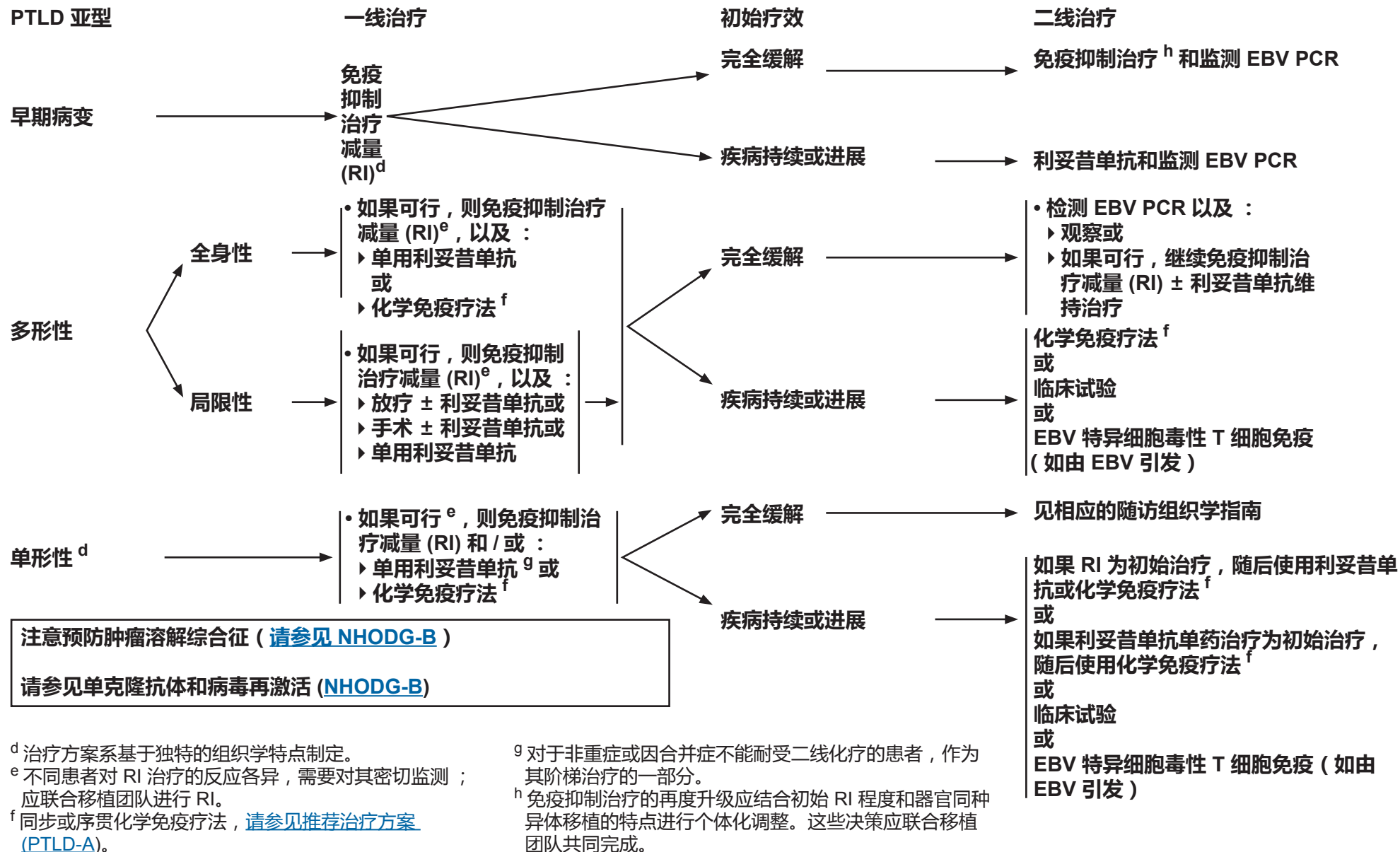
注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

移植后淋巴细胞增殖性疾病



注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
 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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



推荐治疗方案* (按英文字母顺序排序)

同步化学免疫疗法

- RCHOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、强的松)
- 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：^a
 - ▶ RCVP (利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、强的松)
 - ▶ RCEPP (利妥昔单抗、环磷酰胺、依托泊苷、强的松、丙卡巴肼)
 - ▶ RCEOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱、强的松)

序贯化学免疫疗法

- 利妥昔单抗 (每周给予 375 mg/m²，共 4 剂)^b
 - ▶ 采用 PET/CT 扫描再分期
 - ◇ 如果 PET/CT 扫描为阴性，利妥昔单抗每 3 周 375 mg/m²，共 4 周期
 - ◇ 如果 PET/CT 扫描为阳性，CHOP-21 每 3 周重复，共 4 周期

- 对于 CD20 阴性单形性 T 细胞移植后淋巴瘤，针对 B 细胞移植后淋巴瘤推荐的上述方案不含利妥昔单抗。

注意预防肿瘤溶解综合征 ([请参见 NHODG-B](#))

请参见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))

*利妥昔单抗和透明质酸酶人体注射用于皮下使用可以在患者通过静脉输注接受第一次全剂量的利妥昔单抗后替代利妥昔单抗，该替代不能用于组合使用的利妥昔单抗与 ibritumomab tiuxetan

^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。

^b 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.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

Castleman 病

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 个为含淋巴细胞增殖性疾病组织的石蜡块）。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。
- 确诊所需的充分免疫表型
 - ▶ IHC 抗原谱：κ/λ、CD20、CD3、CD5、CD138、HHV8
 - ▶ 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，^dCD10、BCL2、BCL6、细胞周期蛋白 D1、CD21 或 CD23、CD38、IRF4/MUM1、PAX5
- 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^e

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^f
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- 血生化全项
- LDH、CRP、ESR
- B-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，乙型肝炎检测，^g PCR 测定 EBV DNA 滴度
- 全身性 PET/CT 扫描（首选）或 C/A/P 诊断质量增强 CT
- 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗或放疗）

某些情况下有助于诊断的检查

- 如果 HHV8 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
- 如果需要蒺环类或蒺二酮为基础的方案，行超声心动图或 MUGA 扫描
- sIL-6、sIL10、VEGF、尿酸、铁蛋白^h
- 丙型肝炎检测
- 讨论生育问题和精子储存

单中心
CD

请参见
[CD-2](#)

多中心
CD

请参见
[CD-3](#)

^aCastleman 病相关的艾滋病相关淋巴瘤，[请参见 AIDS-1](#)。非 HIV 患者中与 CD 相关的 DLBC，[请参见 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。

^e如果并发多发性和单克隆浆细胞病，建议检查 POEMS 综合征。

^f[请参见活动性病变标准 \(CD-A\)](#)。

^g要求进行乙型肝炎病毒的检查是因为免疫疗法 + 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急相反应物的测量可能有助于治疗监测。

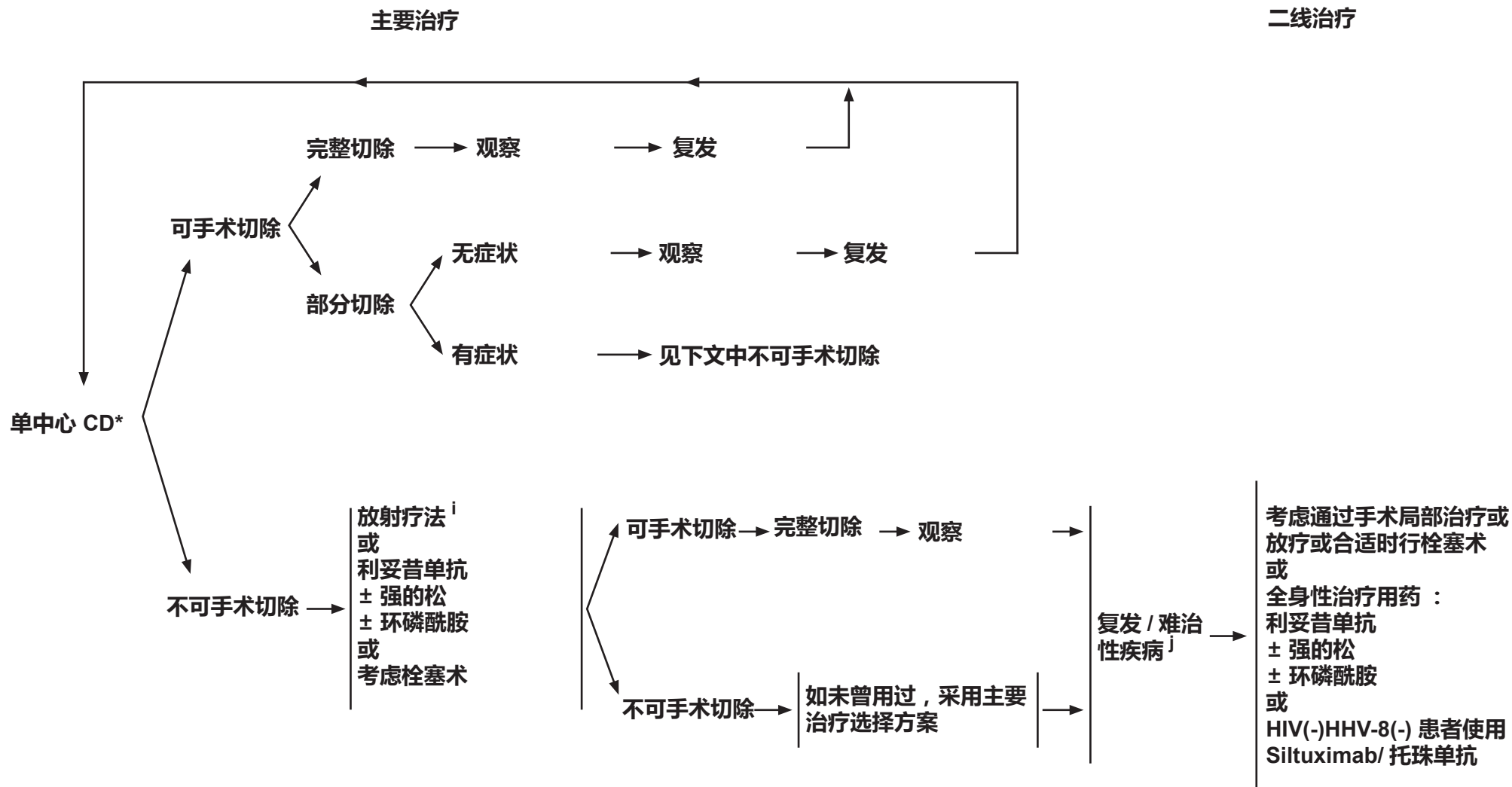
注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

Castleman 病



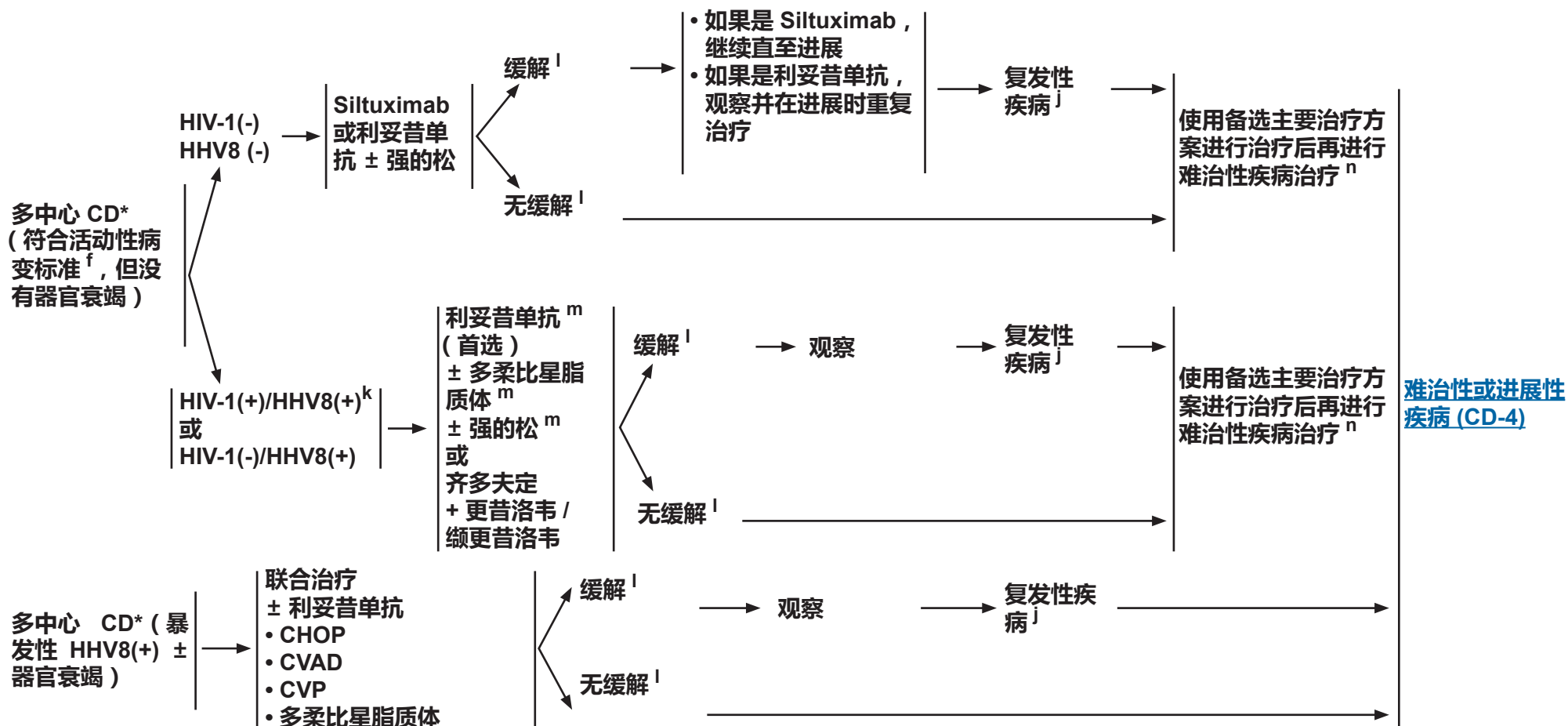
*利妥昔单抗和透明质酸酶人体注射用于皮下使用可以在患者通过静脉输注接受第一次全剂量的利妥昔单抗后替代利妥昔单抗, 该替代不能用于组合使用的利妥昔单抗与ibritumomab tiuxetan

ⁱ 非巨块型病变患者放疗后可行观察。

^j 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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。

NCCN 指南 2017 年第 5 版
Castleman 病**主要治疗*****复发性疾病**

*利妥昔单抗和透明质酸酶人体注射用于皮下使用可以在患者通过静脉输注接受第一次全剂量的利妥昔单抗后替代利妥昔单抗, 该替代不能用于组合使用的利妥昔单抗与 ibritumomab tiuxetan

^f 请参见活动性病变标准 (CD-A)。

^j 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。

^k 所有 HIV 阳性患者应联合抗逆转录病毒治疗 (cART)。

^l 使用了检查时所实施的影像学方法的缓解评估 (C/A/P 增强 CT 或 PET/CT)。

^m 隐匿性卡波西肉瘤 (KS) 普遍存在于 HIV/HHV8+ MCD, 在利妥昔单抗或强的松治疗后可能复燃。考虑基线影像学 and 直接显像来筛查肺 ± GI KS, 以及行同步作用于 KS 的治疗 (即加用多柔比星脂质体)。

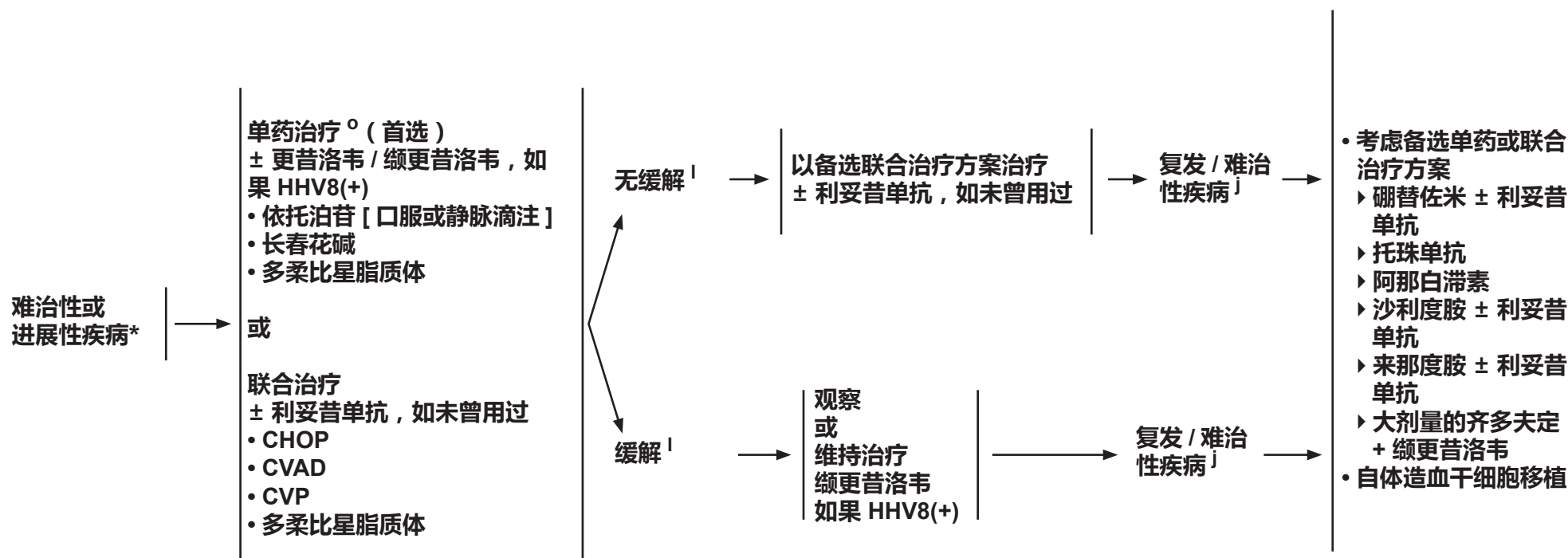
ⁿ 如果利妥昔单抗完成后 ≥6 个月时出现进展, 则可重复利妥昔单抗 ± 强的松, 无任何限制。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



难治性或进展性疾病



*利妥昔单抗和透明质酸酶人体注射用于皮下使用可以在患者通过静脉输注接受第一次全剂量的利妥昔单抗后替代利妥昔单抗, 该替代不能用于组合使用的利妥昔单抗 与 ibritumomab tiuxetan

¹ 使用了检查时所实施的影像学方法的缓解评估 (C/A/P 增强 CT 或 PET/CT)。

² 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。

° 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。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



活动性病变标准^a

- 发热
- 无任何其他病因的情况下血清 C 反应蛋白水平升高 >20 mg/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

^aGérard 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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



免疫表型 / 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^a (使用时应该结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。

[接下页 \(NHODG-A 2/11\)](#)

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B 细胞淋巴瘤

免疫表型 / 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^a (使用时应该结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
 - ▶ 幼稚的 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、PD1/CD279
 - ▶ 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

[请参见初步形态学、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: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。

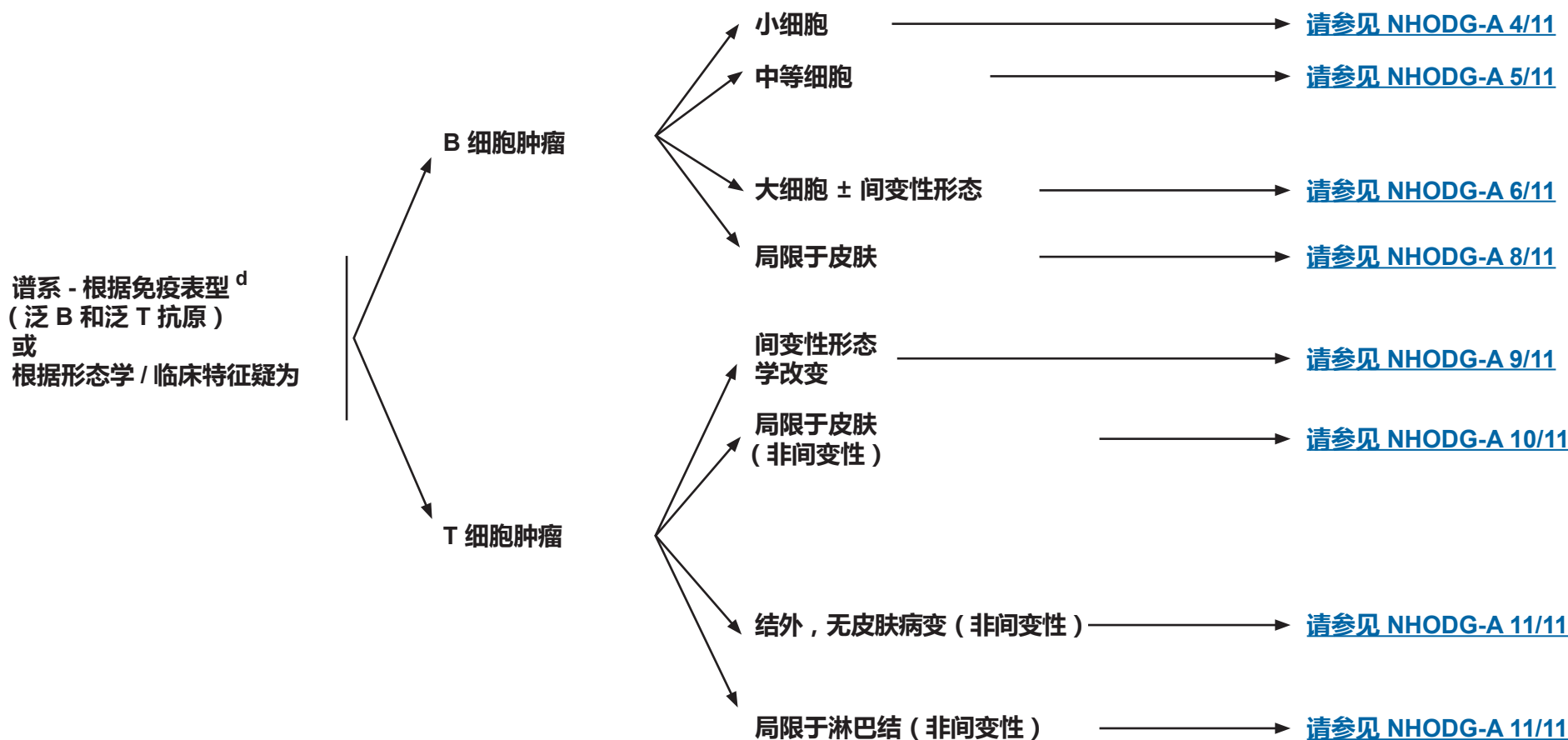


NCCN 指南 2017 年第 5 版

B 细胞淋巴瘤

免疫表型 / 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^a
 (使用时应该结合临床和形态学表现)

初始形态学、临床以及免疫表型分析

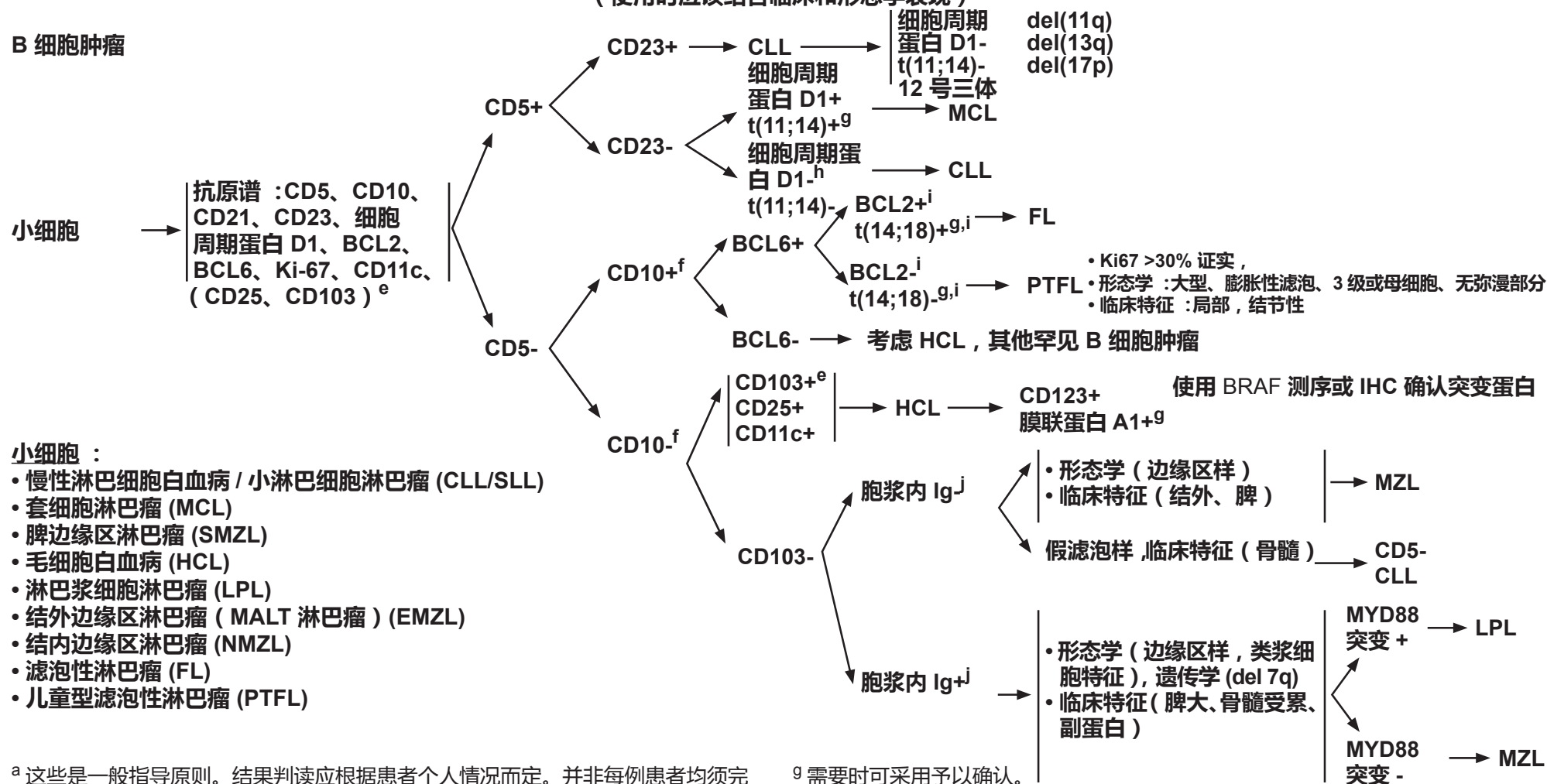


^a 这些是一般指导原则。结果判读应根据患者个人情况而定。并非每例患者均须完成所有检查。

^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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。

NCCN 指南 2017 年第 5 版
B 细胞淋巴瘤免疫表型 / 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^a
(使用时应该结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。

^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: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。

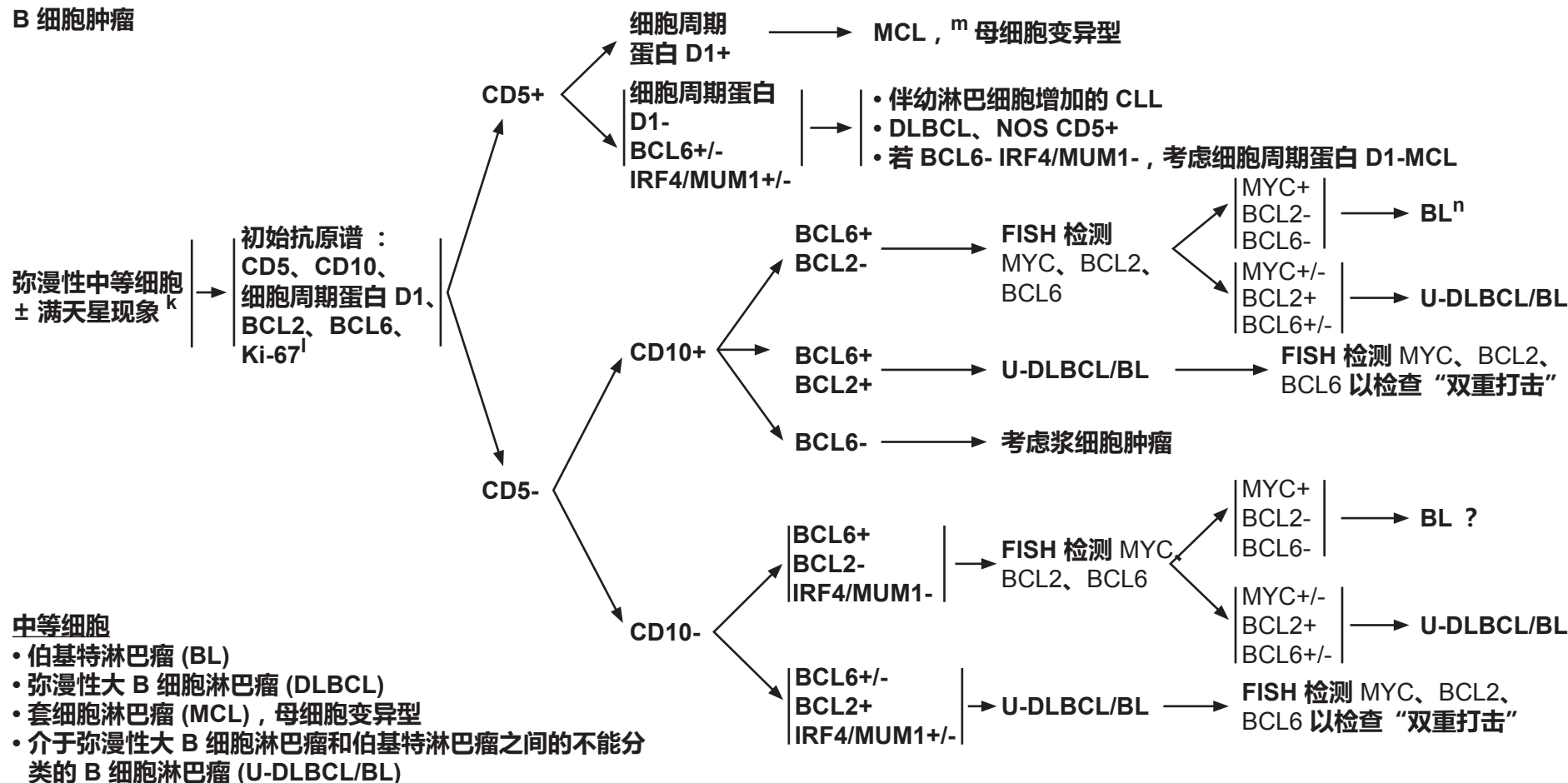


NCCN 指南 2017 年第 5 版

B 细胞淋巴瘤

免疫表型 / 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^a
(使用时应该结合临床和形态学表现)

B 细胞肿瘤



^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 是一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 重排或分类并无帮助。

^m 极少 MCL 可呈细胞周期蛋白 D1-。

ⁿ 极少 BL 可检查不出 MYC 基因重排。联系形态和临床特征非常重要。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。

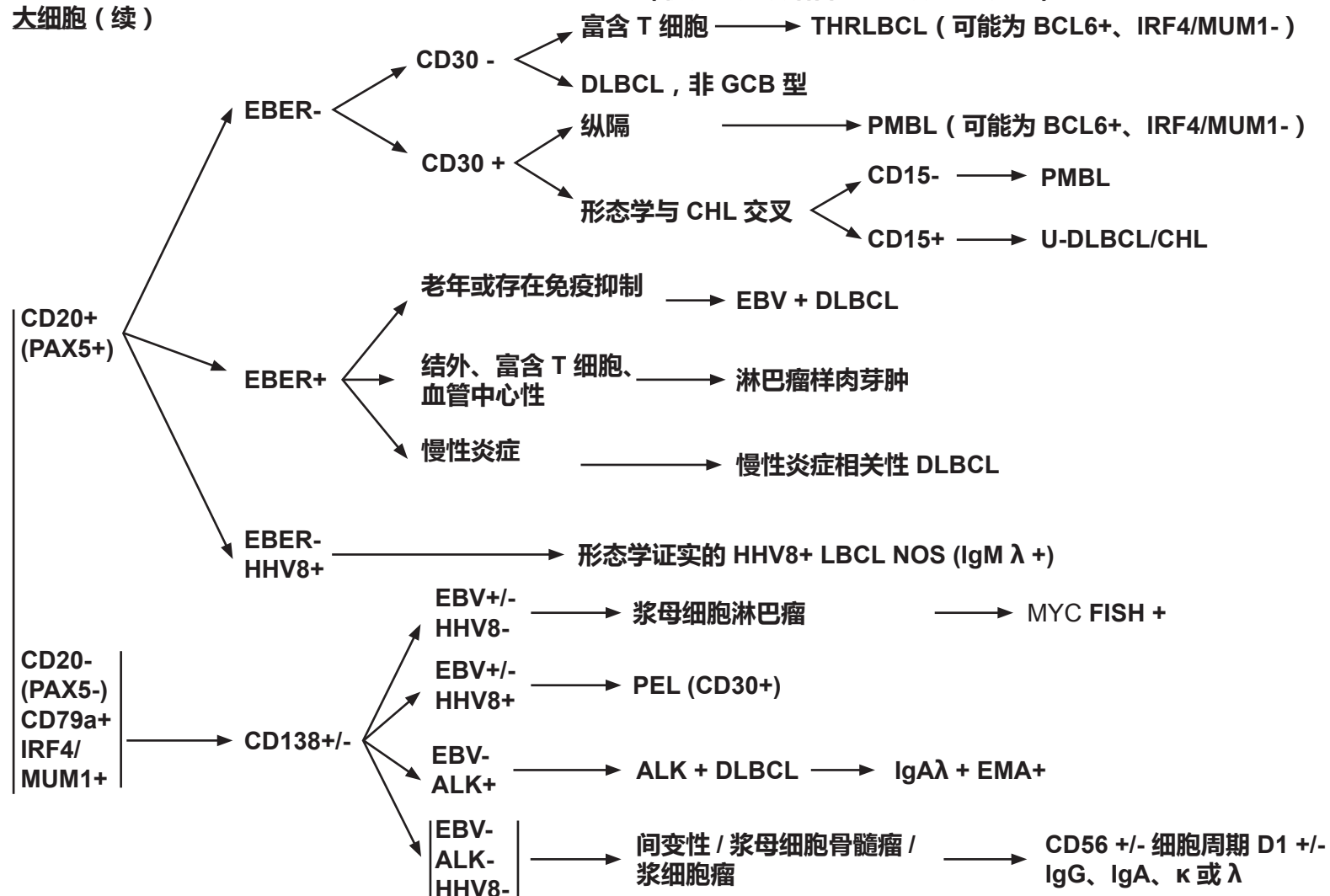


NCCN 指南 2017 年第 5 版

B 细胞淋巴瘤

免疫表型 / 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^a
 (使用时应该结合临床和形态学表现)

大细胞 (续)



^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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。

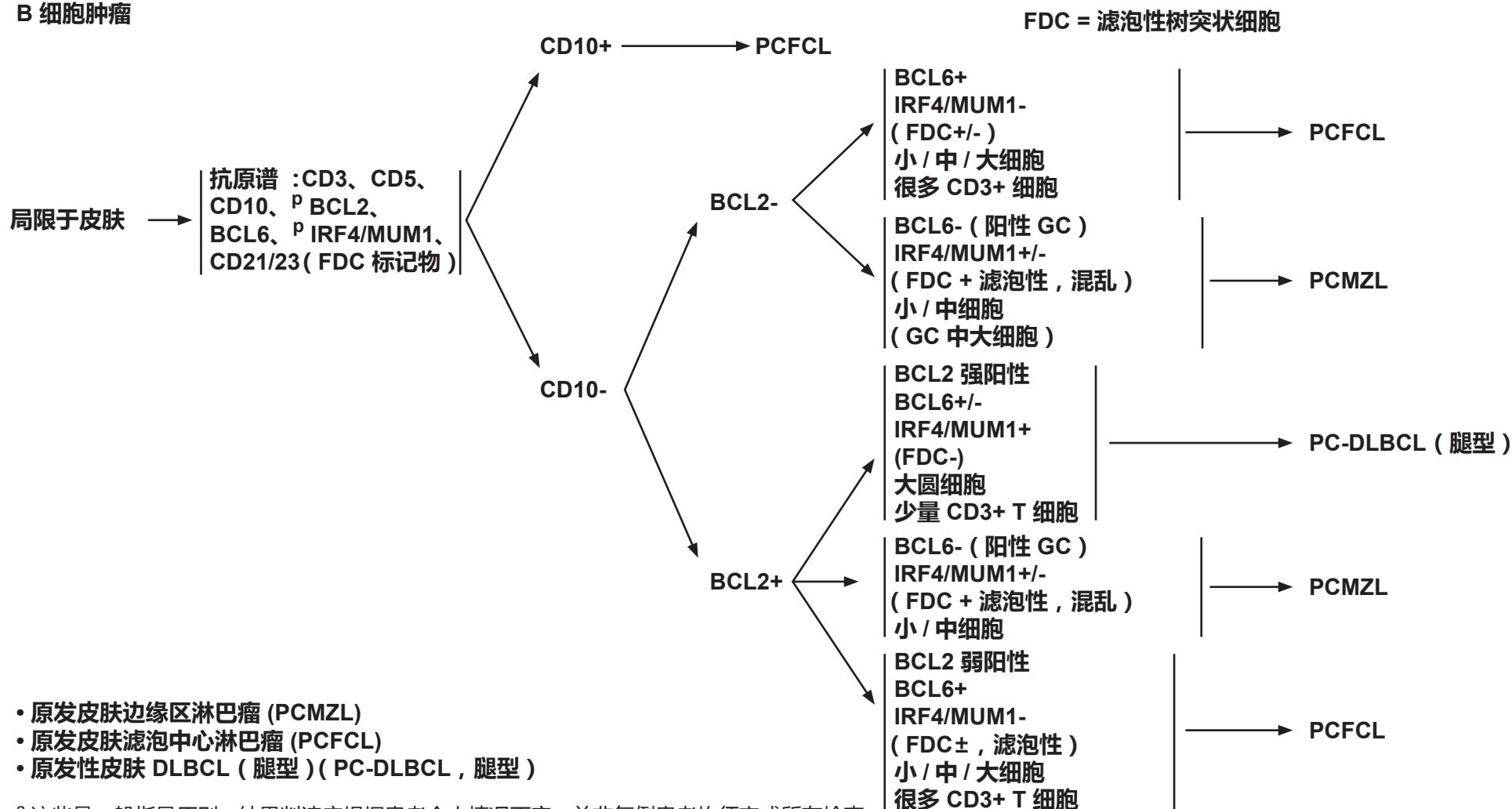


NCCN 指南 2017 年第 5 版

B 细胞淋巴瘤

免疫表型 / 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^a
 (使用时应该结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)
- 原发性皮肤 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: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

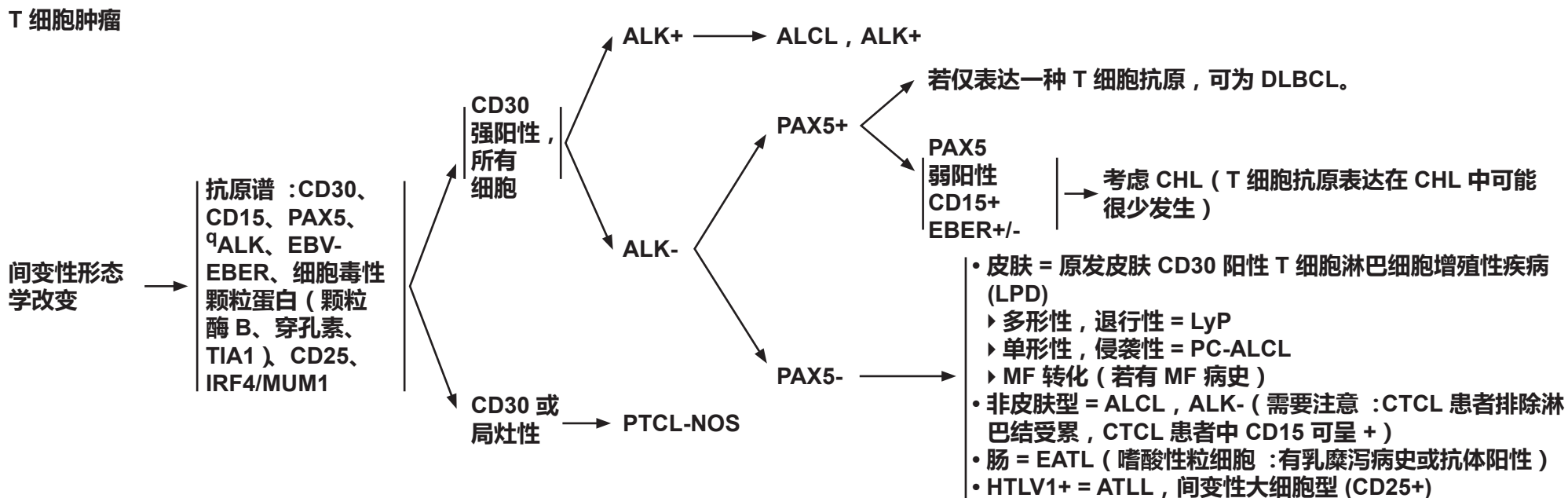
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B 细胞淋巴瘤

免疫表型 / 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^a
 (使用时应该结合临床和形态学表现)



间变性形态学改变

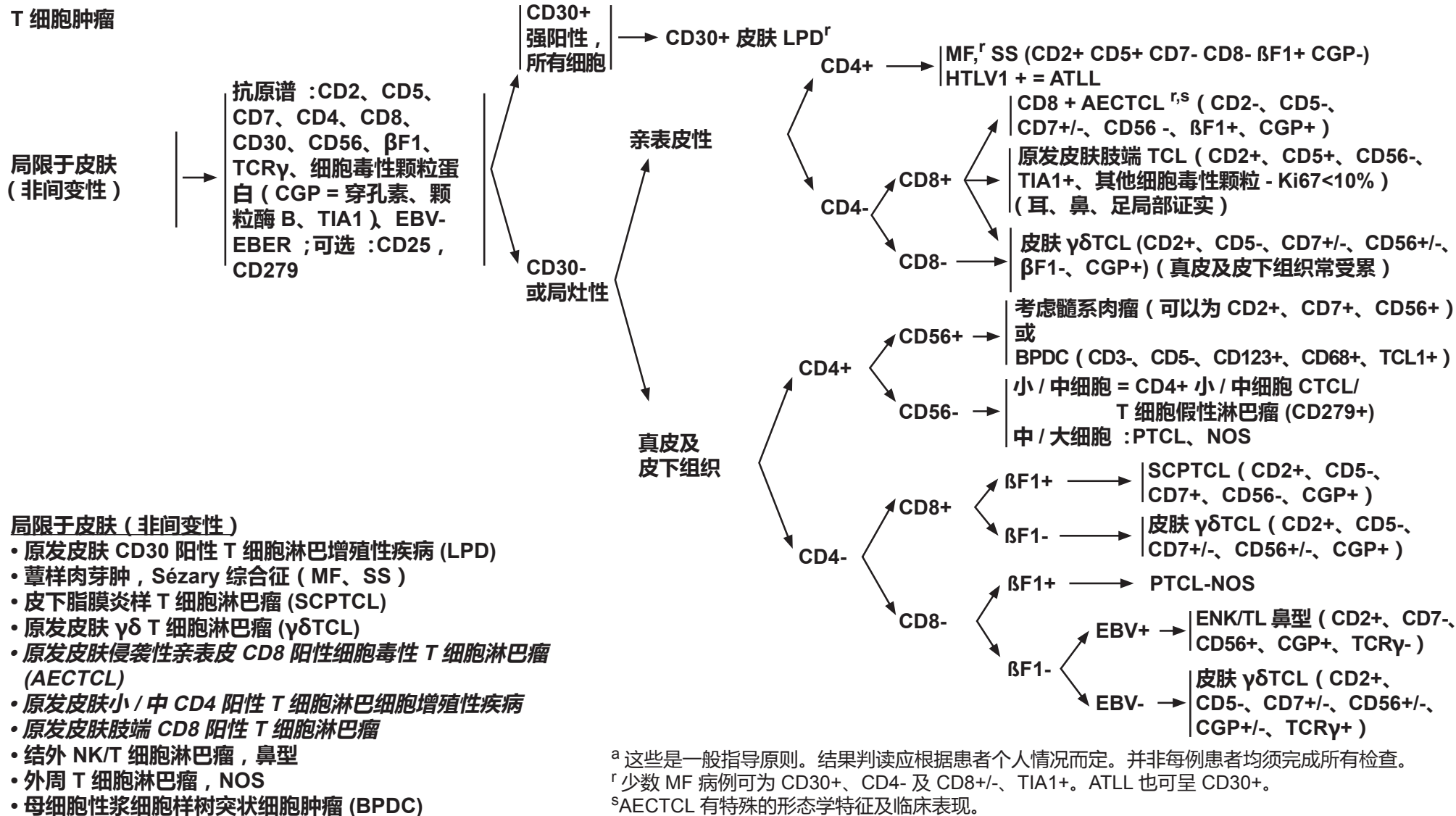
- 间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL), ALK 阳性
- 间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL), ALK 阴性
- 成人 T 细胞白血病 / 淋巴瘤 (ATLL), 间变性大细胞型
- 肠病相关性 T 细胞淋巴瘤 (EATL)
- 原发皮肤 CD30 阳性 T 细胞淋巴细胞增殖性疾病
 - ▶ 淋巴瘤样丘疹病 (LyP)
 - ▶ 原发皮肤间变性大细胞淋巴瘤 (PC-ALCL)

^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, 和其他谱系中仅 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。

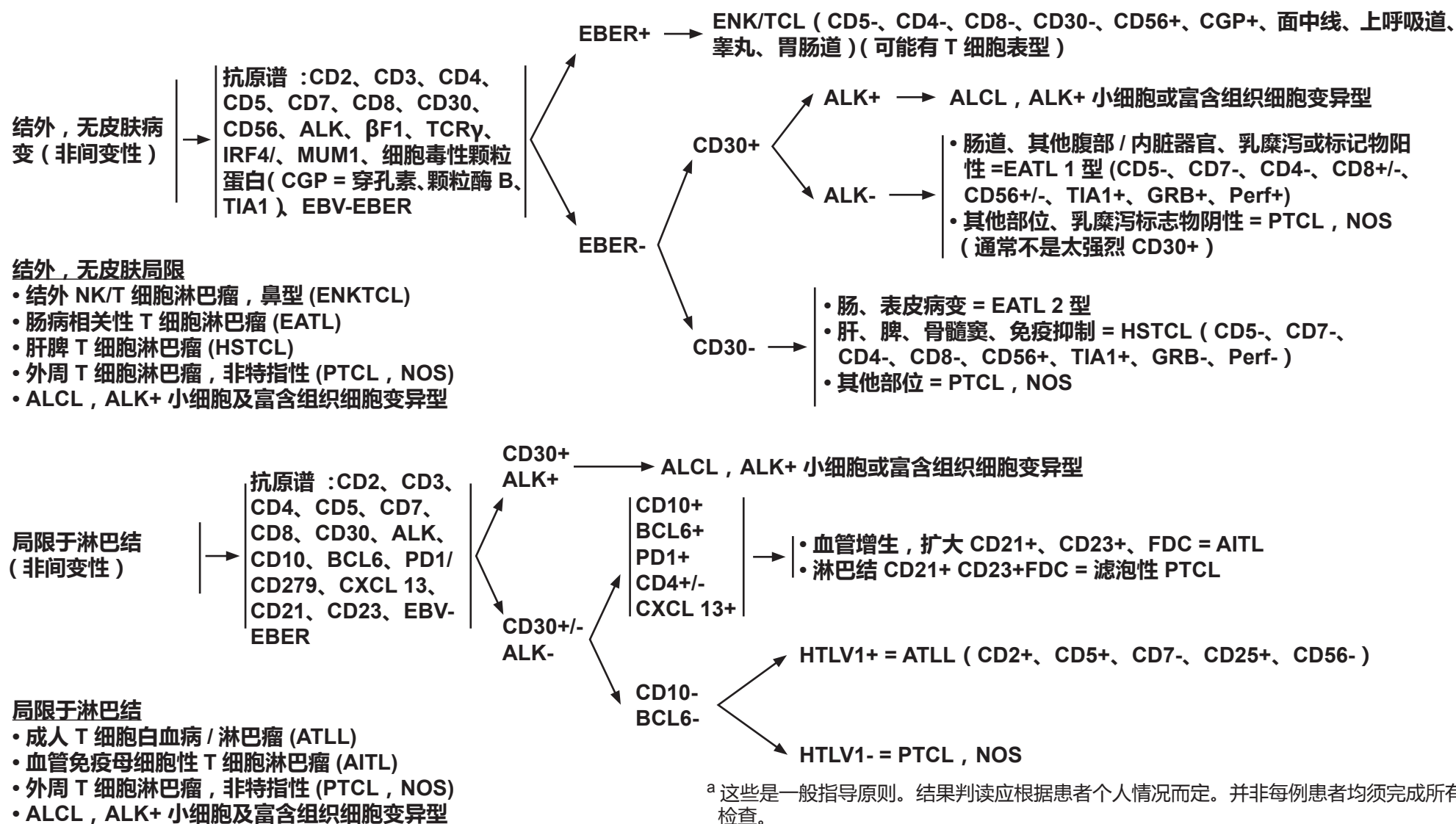
注 : 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。

NCCN 指南 2017 年第 5 版
B 细胞淋巴瘤免疫表型 / 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^a
(使用时应该结合临床和形态学表现)

注 : 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。

NCCN 指南 2017 年第 5 版
B 细胞淋巴瘤**免疫表型 / 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^a**
(使用时应该结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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。

**B 细胞淋巴瘤支持治疗****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
 - ◇ 治疗高尿酸血症
 - ◇ 严密监测电解质，积极纠正电解质紊乱
- ▶ 高尿酸血症一线治疗及再治疗
 - ◇ 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已足够。3-6 mg 剂量通常是有效的。^a 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。

^a 有数据支持固定剂量的拉布立酶对成年患者非常有效。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
 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。因此特别鼓励患者参与临床试验。

[支持治疗接下页](#)



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B 细胞淋巴瘤

B 细胞淋巴瘤支持治疗

如需了解其他免疫抑制情况，[请参见 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 呈阳性，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。
 - ▶ Entecavir is preferred based on Huang YH, et al. J Clin Oncol 2013;31:2765-2772; Huang H et al. JAMA 2014;312:2521-2530.
 - ▶ 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 NCCN NHL 指南，患者应初始采用化学免疫疗法方案。
 - ◇ 在化学免疫疗法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。

[支持治疗接下页](#)

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



B 细胞淋巴瘤支持治疗

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。[请参见 NCCN 癌症相关感染的预防和治疗指南。](#)

单克隆抗体治疗的罕见并发症

- 罕见并发症如粘膜皮肤反应，包括副肿瘤性天疱疮、史蒂芬强森症候群、苔藓样皮炎、水泡性皮炎和中毒性表皮坏死松解可能发生。推荐对皮肤病进行专家咨询。

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）。

与甲氨蝶呤相关的肾功能不全

- 若出现明显肾功能不全以及甲氨蝶呤水平 >10 microM 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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B 细胞淋巴瘤

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） ^b 中为 1、2 或 3 分 ^a ，伴有或不伴残余肿块 ^c	以下所有： 靶淋巴结/淋巴结肿块必须恢复到病灶最长横径（LDi）≤1.5 cm 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。 中期的这些结果表明疾病缓解。 治疗结束时的这些结果可能表明残余病变。	以下所有： 最多 6 个可测量靶淋巴结和结外部位病灶 SPD 降低 ≥50% 若病灶过小，在 CT 上无法测量，则指定 5mm x 5mm 为默认值。不再可见时为 0x0 mm 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	残留摄取高于正常骨髓中摄取但与基线相比缩小（允许与化疗不同的反应弥散性摄取）。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。© 2014 American Society of Clinical Oncology. 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](#)

[接下页](#)

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B 细胞淋巴瘤

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 F DG 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
进展性疾病	单独的靶淋巴结/淋巴结肿块 结外病灶	评分 4 分或 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 FOG 亲和性局灶 ^e	需要以下至少一个 PPO 进展：单个淋巴结/病灶必须异常并具有以下特点：LOi >1.5 cm 及 与 PPD 最低点相比增加 ≥50%，且 与最低点相比，LOi 或 SOi 增长 0.5 cm（≤2 cm 病灶） 1.0 cm（>2 cm 病灶） 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%。如果既往无脾大，必须有高于基线至少 2cm 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。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 任何径长 >1.5 cm 的新发淋巴结 任何径长 >1.0 cm 的新发淋巴结外部位；如果任何径长 <1.0 cm，其必须明确存在并必须归因于淋巴瘤 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 亲和性局灶	新病灶或者复发病灶

经许可转载。© 2014 American Society of Clinical Oncology. 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](#)

[接下页](#)

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



脚注

非霍奇金淋巴瘤的卢加诺缓解标准

- ^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 请参见 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 摄取明显高于肝脏和 / 或新病灶
- X 新的摄取区域不太可能与淋巴瘤相关

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。© 2014 American Society of Clinical Oncology. 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：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
 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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



放射治疗原则^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，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。

[接下页](#)

^a 请参见参考文献 ([NHODG-D 4/4](#))。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



放射治疗原则^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 DLBCL 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。
- ▶ 治疗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。

[接下页](#)

^a 请参见参考文献 ([NHODG-D 4/4](#))。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



放射治疗原则^a

常用剂量指南：

- 滤泡性淋巴瘤：24-30 Gy
- 边缘区淋巴瘤：
 - 胃：30 Gy
 - 其他结外部位：24-30 Gy
 - 淋巴结 MZL：24-30 Gy
- 早期套细胞淋巴瘤：30-36 Gy
- FL、MZL、MCL 姑息治疗 / 局部控制：2 Gy x 2，可根据需要重复

- DLBCL
 - 化疗 CR 后巩固治疗：30-36 Gy
 - PR 后补充：40-50 Gy
 - 难治或不适合化疗患者以放疗作为主要治疗：40-55 Gy
 - 联合干细胞移植：20-36 Gy，取决于病变部位和既往放疗暴露

^a 请参见参考文献 ([NHODG-D 4/4](#))。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
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。因此特别鼓励患者参与临床试验。

**放射治疗原则****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. *J Clin Oncol* 2014;32:1112-1118.
- Held G et al., Impact of rituximab and RT on outcome of aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement. *J Clin Oncol* 2013;31:4115-4122.
- Hoppe RT. Treatment strategies in limited stage follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 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, Díez 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 Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014 1;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.
- 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. Influence 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:Abstract 6521.
- 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.
- 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.
- Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, et al. Modern Radiation Therapy for Extranodal Lymphomas: Field and Dose Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:11-31.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B 细胞淋巴瘤

使用小分子抑制剂（依鲁替尼和 Idelalisib）的特别注意事项^{1,2,3}

依鲁替尼

- 剂量
 - ▶ MCL：依鲁替尼的推荐剂量为每日 560 mg 口服，连续服用，并应持续到出现进展时。
- 淋巴细胞增多
 - ▶ 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。依鲁替尼在小外科手术前后应暂停 3 天，大外科手术前后应暂停 7 天。依鲁替尼不应与法华林同时给予。
- 新发房颤的报告见于 6%–9% 的患者，与依鲁替尼用药相关。²
 - ▶ 考虑非华法林抗凝
 - ▶ 细致监测
 - ▶ 考虑切换为替代治疗
 - ▶ 不可药物控制的房颤复发患者应改用 idelalisib。
- 与依鲁替尼相关的高血压不常被作为停药的依据报道，应根据实际情况通过降压药物处理。仅在高血压不可控制时才应停用依鲁替尼。

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 x ULN [正常上限]），缓解后可重新减量服用（100 mg 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。中断 Idelalisib。
 - ▶ 肠穿孔：如果怀疑肠穿孔，中断 Idelalisib。
- 巨细胞病毒 (CMV)：检测每份机构指南或就传染病进行咨询。

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。可见于：http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205552s001lbl.pdf。

3. Idelalisib 包装说明书。可见于：http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205858lbl.pdf。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



使用小分子抑制剂（依鲁替尼和 Idelalisib）的特别注意事项^{1,2,3}

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。可见于：http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205552s001lbl.pdf。

3. Idelalisib 包装说明书。可见于：http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205858lbl.pdf。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

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。因此特别鼓励患者参与临床试验。



分类

表 1**成熟 B 细胞、T 细胞、NK 细胞肿瘤 WHO 分类 (2017 年)****成熟 B 细胞肿瘤**

- 慢性淋巴细胞白血病 / 小淋巴细胞淋巴瘤
- 单克隆 B 淋巴细胞增多症
- 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
- 意义不明的单克隆丙种球蛋白病 (MGUS), IgM
- μ 重链病
- γ 重链病
- α 重链病
- 意义不明的单克隆丙种球蛋白病 (MGUS), IgG/A
- 浆细胞骨髓瘤
- 孤立性骨浆细胞瘤
- 骨外浆细胞瘤
- 单克隆免疫球蛋白沉积病
- 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
 - ▶ 原位滤泡性肿瘤
 - ▶ 十二指肠型滤泡性淋巴瘤
- 儿童型滤泡性淋巴瘤
- *伴 IRF4 重排大 B 细胞淋巴瘤*
- 原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤
- 套细胞淋巴瘤
 - ▶ 原位套细胞肿瘤
- 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤, 非特指性 (DLBCL, NOS)
 - ▶ 生发中心 B 细胞型
 - ▶ 活化 B 细胞型
- 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 (CNS) DLBCL
- 原发性皮肤 DLBCL (腿型)
- EBV 阳性 DLBCL, NOS
- *EBV 阳性皮肤粘膜溃疡 **
- 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
- 原发渗出性淋巴瘤
- *HHV8 阳性 DLBCL, NOS **
- 伯基特淋巴瘤
- *伯基特样淋巴瘤伴 11q 畸变 **
- 高级别 B 细胞淋巴瘤伴 MYC 和 BCL2 和 / 或 BCL6 重排
- 高级别 B 细胞淋巴瘤, NOS
- 特征介于 DLBCL 和经典霍奇金淋巴瘤之间的不能分类的 B 细胞淋巴瘤

* 临时类型以斜体字表示。

[接下页](#)



分类

表 1 (续)

成熟 B 细胞、T 细胞、NK 细胞肿瘤 WHO 分类 (2017 年)

成熟 T 细胞和 NK 细胞肿瘤

- 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 细胞淋巴细胞增殖性疾病 *
- 侵袭性 NK 细胞白血病
- 儿童系统性 EBV 阳性 T 细胞淋巴瘤
- 水疱痘疮样淋巴细胞增殖性疾病
- 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
- 单形性上皮性肠道 T 细胞淋巴瘤 *
- 胃肠道惰性 T 细胞淋巴细胞增殖性疾病 *
- 肝脾 T 细胞淋巴瘤
- 皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤
- 蕈样肉芽肿
- Sézary 综合征
- 原发皮肤 CD30 阳性 T 细胞淋巴细胞增殖性疾病
 - ▶ 淋巴瘤样丘疹病
 - ▶ 原发皮肤间变性大细胞淋巴瘤
- 原发皮肤 $\gamma\delta$ T 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 *
- 原发皮肤肢端 CD8 阳性 T 细胞淋巴瘤 *
- 原发皮肤 CD4 阳性小 / 中 T 细胞淋巴细胞增殖性疾病 *
- 外周 T 细胞淋巴瘤，NOS
- 血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤
- 滤泡性 T 细胞淋巴瘤 *
- 结外周 T 细胞淋巴瘤伴 TFH 表型 *
- 间变性大细胞淋巴瘤，ALK 阳性
- 间变性大细胞淋巴瘤，ALK 阴性
- 乳房植入物相关间变性大细胞淋巴瘤 *

霍奇金淋巴瘤

- 结节性淋巴细胞为主型的霍奇金淋巴瘤
- 经典霍奇金淋巴瘤
 - ▶ 结节硬化型经典霍奇金淋巴瘤
 - ▶ 富含淋巴细胞型经典霍奇金淋巴瘤
 - ▶ 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

移植后淋巴细胞增殖性疾病 (PTLD)

- 浆细胞增生性 PTLD
- 传染性单核细胞增多症样 PTLD
- 鲜红滤泡增生 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 PTLD

组织细胞和树突状细胞肿瘤

- 组织细胞肉瘤
 - 朗格汉斯细胞组织细胞增生症
 - 朗格汉斯细胞肉瘤
 - 未定类树突状细胞肿瘤
 - 指突状树突细胞肉瘤
 - 滤泡树突状细胞肉瘤
 - 纤维母细胞性网状细胞肿瘤
 - 播散性幼年性黄色肉芽肿
 - 脂质肉芽肿样增生
- * 临时类型以斜体字表示。

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2017 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2017;127:2375-2390.



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	累及横膈同侧的两组或多组淋巴结	I 或 II 期结节范围，限制性连续结外受累
II 期巨块型**	同上述 II 期，但有“巨块型”病变	不适用
晚期 III 期	淋巴结在横膈两侧 淋巴结在横膈上方，伴脾受累	不适用
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。© 2014 American Society of Clinical Oncology. 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

本讨论进行了更新以符合新近更新的算法。最近一次更新日期为 2016 年 5 月 3 日。

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

概述.....	1
分类.....	1
放射治疗原则.....	5
诊断.....	6
检查.....	7
支持治疗.....	8
滤泡性淋巴瘤.....	26
边缘区淋巴瘤.....	51
套细胞淋巴瘤.....	69
弥漫性大 B- 细胞淋巴瘤.....	88
伯基特淋巴瘤.....	119
AIDS 相关 B- 细胞淋巴瘤.....	127
移植后-淋巴细胞增殖性疾病.....	134



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

概述

非-霍奇金淋巴瘤 (NHL) 是一组多样化的淋巴细胞增殖性疾病，起源于 B-淋巴细胞、T-淋巴细胞或自然杀伤 (NK) 细胞，NK/T-细胞淋巴瘤非常罕见。在 2015 年，估计有 71,850 人将会被诊断出患上 NHL，大约 19,790 人将死于这种疾病；慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 的病例单独估计。¹NHL 居男性和女性新发癌症病例的第七位，占新发癌症病例的 4% 和癌症相关死亡¹的 3%。美国国家癌症数据库一份前瞻性地收集的数据中，弥漫性大 B- 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 占 32.5%，慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL) 占 18.6%，滤泡性淋巴瘤 (FL) 占 17.1%，边缘区淋巴瘤 (MZL) 占 8.3%，套细胞淋巴瘤 (MCL) 占 4.1%，及外周 T-细胞淋巴瘤 - 非-特-指性 (PTCL-NOS) 占 1.7%，是美国 1998 年至 2011 年间所诊断出 NHL 病例的主要亚型。²

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。³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®) 由多学科 NHL 专家组通过会议讨论进行制定，旨在为诊断性检查、治疗及监测策略提供检查推荐，以及对 NHL 所用的分期系统及支持治疗问题进行一般性的讨论。

下方列出了这些 NCCN 指南中所涵盖的最常见 B 细胞淋巴瘤亚型：

- ◆ 滤泡性淋巴瘤 (FL)
- ◆ 边缘区淋巴瘤 (MZL)

- 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
- ◆ 移植后-淋巴细胞增殖性疾病
- ◆ Castleman 病

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。^{4,5}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。⁶⁻⁸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。⁹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。¹⁰此外，在发表这种分类方法之后，又发现的许多新疾病是 IWF 分类方法没有包括在内的。

修订的欧美淋巴瘤系肿瘤分类

在 1994 年，国际淋巴瘤研究组 (ILSG) 提出了修订的欧美淋巴瘤系肿瘤分类 (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。¹¹1997 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。^{12,13}NHL 诊断在其中的 1,378 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。^{14,15}2001 年 WHO 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。^{14,15}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 1,314 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 1,153 例患者的 PTCL 或 NKTCL (88%) 诊断被确

认。最常见的亚型是 PTCL-非特指型 (NOS; 25.9%)、血管免疫母细胞性淋巴瘤 (18.5%)、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%)。¹⁶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。¹⁷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特定的 NHL 亚型中所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

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视为疾病结局的临床预测因素。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 级的 FL 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 分层为 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 病史的患者中均有出现。^{21,25,26} FLIS 在一般人群中的发病似乎很罕见。

原发性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外的部位。PC-FCL 患者 *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性的患者）。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，以纳入无法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 (PMBL) 或结节硬化型经典霍奇金淋巴瘤 (NSCHL) 的病例。*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，以纳入生发中心 B- 细胞 (GCB) 亚型、活化 B- 细胞 (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) 被用于确定 DLBCL 的不同亚型：GCB 亚型、ABC 亚型、PMBL 及包含不属于 GCB、ABC 或 PMBL 亚型病例的 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*、*FOXP1* 和 *LMO2* 的组合区分 GCB 和 ABC 这两种亚型。³⁴⁻³⁶ 与非- GCB 亚型相比，GCB 亚型具有更

好的结局。³⁶⁻³⁸ 然而，目前 GCB 与非 GCB 两种亚型的前期护理标准仍相同。

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，使用形态学、免疫表型和基因异常的当前标准来区分 BL 和 DLBCL 没有可靠的重现性。^{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，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在形态学上介于 BL 和 DLBCL 之间的，有提示 BL (CD10- 阳性、BCL6- 阳性、BCL2- 阴性及 IRF4/MUM1- 阴性或弱阳性) 的免疫表型的淋巴瘤，以及在形态学上类似于 BL 但具强 BCL2- 阳性的淋巴瘤，还包括除 BCL2 和/或 BCL6 外还有 MYC 重排 (按照 FISH 或标准细胞遗传学检测) 的 (“双重打击”) 及复杂核型淋巴瘤。

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 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 和 CD15。相比 CHL 或 PBML，这些淋巴瘤有更具侵袭性的疾病过程和更差的结局。

原发性皮肤 DLBCL，腿型 (PC-DLBCL)

PC-DLBCL (腿型) 是 DLBCL 中一种少见的类型，由大转化 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，特别是中枢神经系统。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 (N=60) 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%)。

⁴⁷PC-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

PET 检查的作用

疗效评估

国际工作组 (IWG) 在 1999 年发表了淋巴瘤缓解标准指南。⁴⁹ 这些缓解标准根据 CT 检查的肿大淋巴结缩小程度，以及使用骨髓穿刺、活检所确定的骨髓受累程度制定。⁴⁹ 2007 年，国际协调项目对此指南进行了修订，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。⁵⁰ 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完全缓解 (CRu) 的概念。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)。

2014 年，引入修订版缓解标准，即“卢加诺标准”，用于使用 PET-CT 扫描进行分期和疗效评估。^{51,52}PET-CT 推荐用于所有 FDG-avid 淋巴瘤的初始分期。推荐使用 5-分量表 (5-PS) 用于 PET-CT 扫描的解读与报告。5-PS 是基于受累部位 FDG 摄取量（相对于纵隔和肝脏）的肉眼评估。⁵³⁻⁵⁵1 分表示 FDG 亲和性无异常，而 2 分代表摄取量低于纵隔。3 分表示摄取量高于纵隔但低于肝脏，而 4 分和 5 分则分别表示摄取量高于肝脏，以及摄取量高于肝脏并出现新的病灶。不同临床试验认为 1-2 分或 1-3 分为 PET 阴性，而 4-5 分被普遍认为是 PET 阳性。如果 FDG 亲合性从初始分期下降，再分期扫描治疗中期和末期 4 分的分数可能与部分缓解一致，而 5 分表示疾病进展。

然而，PET-CT 在疗效评估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，修订版缓解标准迄今只适用于 DLBCL 及霍奇金淋巴瘤。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，卢加诺缓解标准可能不适用于 NCCN 指南中的某些肿瘤亚型。指南中包括每种肿瘤的特异性缓解标准信息：慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL)、毛细胞白血病 (HCL)、蕈样肉芽肿/Sézary 综合征 (MF/SS)、成人 T-细胞白血病/淋巴瘤 (ATLL)，以及 T-细胞幼淋巴细胞白血病 (T-PLL)。

分期

PET-CT 扫描目前用于大多数 NHL 患者进行初始分期、再分期及治疗结束时的疗效评估。⁵⁶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。⁵⁷在进行霍奇金淋巴瘤、DLBCL 以及滤泡性淋巴瘤的诊断时，PET 几乎普遍呈阳性结果，在大约 ⁵⁸90% 的 T 细胞淋巴瘤以及 ⁵⁹淋巴结 MZL 中呈阳性，但对结外 MZL7 的敏感性较差。⁶⁰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 的病灶无法可靠显示。在诊断中，虽然 PET 扫描可能检测出其他病灶，但仅改变了 15%-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 扫描现在几乎总是用作联合型 PET-CT 扫描。

与单独使用全剂量诊断 CT 或 PET 相比，PET-CT 在疾病分期和再分期过程中有明确的优势。^{61,62}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。⁶²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 相关性良好。⁶¹基于上述的 5-PS，PET-CT 在考虑行 RT 前在分期中有着极其重要的作用，PET-CT 基线可帮助解读治疗后疗效评估。⁵²

PET-CT 推荐用于 FDG-avid 淋巴瘤的初始分期。PET 应配合诊断性增强 CT 完成。分期 CT 成像推荐用于最低限度的 FDG-avid 淋巴瘤（CLL/SLL、边缘区淋巴瘤、HCL、原发性皮肤 B 细胞淋巴瘤、MF/SS、CD30+ 皮肤淋巴瘤及 T 细胞大颗粒淋巴细胞白血病），某些情况下除外。FDG-avid 淋巴瘤的缓解应通过 PET-CT 使用 5-PS 评估。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。

放射治疗原则

放射治疗 (RT) 可采用光子、电子或质子进行，具体取决于临床状况。先进的放疗技术强调严格适形的剂量和正常组织旁的陡峭梯度。因此，靶区确定和勾画及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帮助靶区确定。单机构研究初步结果显示，通过先进放疗规划和设施技术，如四维

CT (4D-CT) 模拟、调强放疗 (IMRT)、图像引导放疗、呼吸门控或深呼吸屏气，可以实现重要危及器官 (OAR，如肺、心、乳房、肾、脊髓、食道、颈动脉、骨髓、胃、肌肉、软组织和唾液腺) 接受剂量的显著降低。⁶³⁻⁶⁶ 这些技术在特定情况下提供了显著和临床相关的优势，以保护 OAR，降低正常组织损伤和后期影响的风险，同时又不会影响局部肿瘤控制的首要目标。⁶⁷⁻⁷⁰ 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。

检验这些概念的随机前瞻性研究不大可能完成，因为这些技术的设计初衷是降低迟发反应，这通常在治疗结束后 10 年以上才出现。因此，指南建议应考虑以临床可行的方式最大程度降低危及器官 (OAR) 的剂量、同时又不损失靶区覆盖的最佳放疗实施技术。

受累野放疗 (ISRT) 目的是在化疗后淋巴结肿大消退时使附近未受累器官 (如肺、骨、肌肉或肾脏) 减少放射暴露，从而尽量减少潜在长期并发症。扩大野放疗 (EFRT) 和受累野放疗 (IFRT) 技术现已被 ISRT 取代，旨在缩小放疗野体积。^{71,72} ISRT 的目标是出现即可检出的最初受累淋巴结和节外部位。^{71,72} 对于局限期惰性 NHL，常常通过单纯放疗来治疗，应考虑更大的放射野。⁷¹

制定 ISRT 治疗计划需要使用基于 CT 的模拟。结合其他成像技术如 PET 和 MRI，常可促进治疗计划的制定。应对危及器官 (OAR) 进行勾画，以优化治疗计划决策。治疗计划的设计需使用传统 3D 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。⁷¹

淋巴结和结外病变的 ISRT 原则相似。活检、化疗或手术前使用放射成像确定的大体肿瘤体积 (GTV) 可为确定临床靶体积 (CTV) 提供基础。⁷³ 呼

吸运动可能引起的目标范围移动 (由 4D-CT 或透视确定) 也可影响最终 CTV。可疑亚临床病变和在原始成像精度或局部定位方面不确定性的表现，可造成 CTV 范围扩大。计划治疗体积 (PTV) 是对 CTV 的额外扩展，仅用于设置变动时。

对于淋巴结外病变，尤其是惰性淋巴瘤，在大多数情况下，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。

NHL 病例亚型常用剂量指南已列于本指南“放疗原则”部分。

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 (按肿瘤亚型) 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。^{74,75} 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。⁷⁶⁻⁷⁸

NCCN 指南中，单用 FNA 不适用于 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，具体选择哪种方式取决于抗原、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。⁷⁹ 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 分类发表之后，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学家提供指导，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。请参见指南中的 *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、肝脏和脾脏的大小、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（见下文）、血生化全项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。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“乙型肝炎再激活”）。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。

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。⁸⁰

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。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。⁸¹ 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。⁸² 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。⁸² 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 PCMZL 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选定病例。

83,84

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。

⁸⁵ 如果考虑使用放射免疫治疗，则推荐进行双侧空芯针活检。

支持治疗

支持治疗仍然是治疗 NHL 患者的重要组成部分，尤其在积极治疗期间。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。⁸⁶ 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，⁸⁷ 尤其对于那些采用抗 CD20 单克隆抗体的患者（如利妥昔单抗和奥法木单抗）。⁸⁶ 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。⁸⁶

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。⁸⁸⁻⁹⁷ 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。

⁹⁸ 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。^{95,99} 采用含利妥昔单抗方案治疗的 B- 细胞淋巴瘤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。^{90,96,97} 最近的一项关于淋巴细胞增殖性疾病患者 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。⁸⁹ 对于 HBV 阴性患者（即 HBsAg、HBsAb 及 HBcAb 阴性）应强烈考虑接种 HBV 疫苗。^{95,100}

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。⁹⁵ 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。^{87,101-104} 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）。¹⁰¹ 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）。¹⁰⁴

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。¹⁰⁵⁻¹⁰⁷

一项随机对照试验的结果表明，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。¹⁰⁵ 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% ($P = 0.019$)。在另一项比较恩替卡韦 ($n = 61$) 和拉米夫定 ($n = 60$) 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，恩替卡韦与明显更低的 HBV 再激活率 (6.6% 对 30.0%, $P = 0.001$)、HBV 相关肝炎 (0% 对 13.3%, $P = .003$) 和化疗中断 (1.6% 对 18.3%, $P = 0.002$) 相关。¹⁰⁷

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。¹⁰⁸⁻¹¹² 已经评估了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。¹¹³ 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，在这种情况下可作为首选药物；然而，关于该药用于癌症患者的资料十分有限。¹¹⁴ 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。^{115,116}

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。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。¹¹⁷

建议 HBsAg 阳性并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。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，并在治疗结束后每 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。⁹⁵

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，B- 细胞淋巴瘤尤其是如此。¹¹⁸⁻¹²⁶ 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。^{120,121,124,126} 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% vs. 0%; $P = 0.016$ ）。¹²⁷ 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。¹²⁷ 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。¹²⁸⁻

¹³⁴ 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%。¹³³ 此外, 对抗病毒制剂达 SVR 的患者中无一复发 (n=0, 共 8), 而对抗病毒制剂无应答患者中有 29% (n=5, 共 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 80% 接受一线抗病毒制剂的患者获 HCV-RNA 的清除 (n=100), 并可使 67% 初始治疗失败后以抗病毒药物作为二线治疗的患者获 HCV-RNA 的清除 (n=34)。

¹³⁴ 对于此分析中的患者, 不需对其淋巴瘤进行立即治疗。一线治疗中接受抗病毒治疗的患者 ORR 为 77% (44% CR 及 33% PR), 二线治疗中接受抗病毒治疗的患者 ORR 为 85% (56% CR 及 29% PR)。以抗病毒药物为一线治疗的患者组中, 血液学缓解率与获 HCV-RNA 的清除显著相关。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) 作为初始治疗好像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。^{128,130,132,134,135} 对于侵袭性 NHL 患者, 一项来自 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。¹³⁶ 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。^{137,138} 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。

随着新型抗病毒药物问世, 慢性 HCV 感染的治疗得到改善, 尤其针对 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) 联用标准抗病毒药 (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。¹³⁹⁻¹⁴² 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。¹⁴³

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, 并最常发生于开始治疗后 3-6 周 T- 细胞计数达最低时。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。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 (口服或静脉注射), 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。

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。专家组推荐阿仑单抗治疗期间和阿仑单抗治疗完成后 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 多瘤病毒导致的罕见但严重、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 例淋巴细胞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。¹⁴⁴ 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%。¹⁴⁴ 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。¹⁴⁵ 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。使用含利妥昔单抗方案抗淋巴瘤治疗前或过程中，伴低 CD4+ T-细胞的患者可能特别易患 PML。^{144,146,147} NHL 患者接受其他抗 CD20 单克隆抗体奥法木单抗，或抗¹⁴⁸ CD30 抗体药物共轭 brentuximab vedotin 治疗时，可能也存在发生 PML 的潜在风险。¹⁴⁹⁻¹⁵¹

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。¹⁴⁴ 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。目前没有治疗前评估能够预测 PML 的后续发生。

肿瘤溶解综合征

肿瘤溶解综合征 (TLS) 是抗癌治疗中的一种潜在严重并发症，其特征是抗癌治疗使细胞分解，引起细胞内容物突然释放至外周血而导致代谢和电解质异常。通常在开始化疗后的 12-72 个小时内观察到这种并发症。¹⁵² 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%。¹⁵³ 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。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。淋巴瘤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。

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。TLS 治疗的核心措施是输液和对高尿酸血症的管理。别嘌呤醇（黄嘌呤氧化酶抑制剂）和拉布立酶（尿酸氧化酶）对高尿酸血症的管理十分有效。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。¹⁵⁴ 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

NCCN 指南 2017 年第 5 版
B- 细胞淋巴瘤

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蝶呤的清除。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。

¹⁵⁵ 在一项化疗过程中伴 TLS 风险患者的国际体恤使用试验中 (N=280 参加)，拉布立酶 (0.20mg/kg/日，静脉输注 1-7 日) 使所有被评估患者的高尿酸血症缓解 (n=219; 成人, n=97)。¹⁵⁵ 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。在伴 TLS 风险的成年患者 (但无基线高尿酸血症; n=70) 中，平均尿酸水平由 4.8mg/dL 降至 0.4mg/dL。

¹⁵⁵ GRAAL1 试验评估了拉布立酶 (0.20 mg/kg/日，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 的成年高尿酸血症患者 (N=100) 预防和治疗的效果和安全性。¹⁵⁶ 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。¹⁵⁶

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。¹⁵⁷ 患者随机接受单药拉布立酶 (0.20mg/kg/日，第 1 - 5 天静脉输注; n=92)，或拉布立酶联用别嘌呤醇 (拉布立酶 0.20mg/kg/日，第 1 - 3 天静脉输注; 别嘌呤醇 300mg/日，第 3 - 5 天口服; n=92)，或单药别嘌呤醇 (300mg/日，第 1 - 5 天口服; 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 ≤7.5 mg/dL) 为 87%，拉布立酶联用别嘌呤醇组为 78%，别嘌呤醇组为

66%。¹⁵⁷ 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。¹⁵⁷ 报告称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%；而该实验中没有过敏反应或 4 级超敏反应的报告。¹⁵⁷ 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) ^{158,159} 或单一基于体重剂量的拉布立酶 (0.05-0.15mg/kg) ^{160,161} 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。最近一项 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 (0.15 mg/kg，必要时继以附加天数治疗) 或采用 5 天拉布立酶 (0.15 mg/kg/日) 的疗效。¹⁶² 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)。¹⁶² 拉布立酶单一剂量给药组中，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。在伴高风险单一给药患者组中，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。¹⁶²

应该在化疗开始之前给予别嘌呤醇。如果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可能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。

NCCN 指南推荐别嘌醇或拉布立酶作为高尿酸症一线治疗及再治疗。

化疗开始前 **2-3** 天开始给予别嘌醇，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）；需立即治疗的巨块型病变；
充分的输液不可能；别嘌醇无效；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



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015;65:5-29. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26096944>.
2. Al-Hamadani M, Habermann TM, Cerhan JR, et al. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. Am J Hematol 2015;90:790-795. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26096944>.
3. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10922409>.
4. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13356265>.
5. Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. In: Atlas of Tumor Pathology Series (ed I). Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1966.
6. Bennetta MH, Farrer-Brown G, Henry K, et al. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. Lancet 1974;2:405-408. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4136882>.
7. Lennert K. Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease. New York: Springer-Verlag 1978.
8. Lennert K, Feller A. Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphomas (ed 2nd Edition). Berlin: Springer-Verlag; 1992.
9. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6896167>.
10. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. Reproducibility of major classification systems. NCI non-Hodgkin's Classification Project Writing Committee. Cancer 1985;55:91-95. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3965089>.
11. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8068936>.
12. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166827>.
13. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704731>.
14. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10577857>.
15. 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.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

16. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18626005>.

17. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4th ed). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; ; 2008.

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. 可见于: <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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15277222>.

20. Lorbach RB, Shay-Seymore D, Moore J, et al. Clinicopathologic analysis of follicular lymphoma occurring in children. *Blood* 2002;99:1959-1964. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于: <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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17353548>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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. 可见于:
<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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3546419>.

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. 可见于:
<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. 可见于: <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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19706817>.

36. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21135273>.

37. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17299093>.

38. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18662967>.

39. Ferry JA. Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. Oncologist 2006;11:375-383. 可见于:
<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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16760443>.

41. Hummel MI, 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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16224207>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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. 可见于:
<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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16492713>.

49. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561185>.

50. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-586. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17242396>.

51. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113771>.

52. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and

non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-3068. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113753>.

53. Barrington SF, Qian W, Somer EJ, et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1824-1833. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20505930>.

54. Meignan M, Gallamini A, Haioun C, Polliack A. Report on the Second International Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8-9 April 2010. *Leuk Lymphoma* 2010;51:2171-2180. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21077737>.

55. Meignan M, Gallamini A, Itti E, et al. Report on the Third International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 26-27 September 2011 and Menton 2011 consensus. *Leuk Lymphoma* 2012;53:1876-1881. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22432519>.

56. Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood* 2007;110:3507-3516. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17709603>.

57. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16047335>.

58. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21747087>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

59. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/20651187>.

60. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12759529>.

61. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17015900>.

62. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15273335>.

63. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21470789>.

64. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22386373>.

65. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674315>.

66. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23245279>.

67. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16169675>.

68. Nieder C, Schill S, Kneschaurek P, Molls M. Influence of different treatment techniques on radiation dose to the LAD coronary artery. *Radiat Oncol* 2007;2:20. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17547777>.

69. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674367>.

70. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24766684>.

71. 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 Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:49-58. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24725689>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

72. Yahalom J, Illidge T, Specht L, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:11-31. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25863750>

[http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(15\)00050-4/pdf](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(15)00050-4/pdf).

73. Hoskin PJ, Diez P, Williams M, et al. Recommendations for the use of radiotherapy in nodal lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25:49-58. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22889569>.

74. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22:3046-3052. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284254>.

75. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10800402>.

76. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11353059>.

77. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9659258>.

78. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14968418>.

79. Dunphy CH. Applications of flow cytometry and immunohistochemistry to diagnostic hematopathology. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:1004-1022. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15335254>

80. Howell SJ, Shalet SM. Fertility preservation and management of gonadal failure associated with lymphoma therapy. *Curr Oncol Rep* 2002;4:443-452. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12162920>.

81. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1694234>.

82. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668272>.

83. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17339420>.

84. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18422781>.

85. Juneja SK, Wolf MM, Cooper IA. Value of bilateral bone marrow biopsy specimens in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pathol*



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

1990;43:630-632.可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2401730>.

86. 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.可见于:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM369436.pdf>.

87. 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.可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990649>.

88. 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.可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20002298>.

89. 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.可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115603>.

90. 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.可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561036>.

91. 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.可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20491883>.

92. 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.可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19899164>.

93. 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.可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17338776>.

94. 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.可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11895763>.

95. 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.可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19144986>.

96. 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.可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20597091>.

97. 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.可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075267>.

98. 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.可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2981408>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

99. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9753342>.

100. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17256718>.

101. Lau GKK, Yiu HHY, Fong DYT, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003;125:1742-1749. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14724827>.

102. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11722410>.

103. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14513286>.

104. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19454492>.

105. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775967>.

106. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23910494>.

107. Huang H, Li X, Zhu J, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2521-2530. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25514302>.

108. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9620341>.

109. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10558928>.

110. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16937392>.

111. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14607759>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

112. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17368969>.

113. Peters MG, Hann HW, 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14699491>.

114. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19052126>.

115. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17909201>.

116. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19065670>.

117. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20576011>.

118. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071937>.

119. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22956970>.

120. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18387498>.

121. Engels EA, Chatterjee N, Cerhan JR, et al. Hepatitis C virus infection and non-Hodgkin lymphoma: results of the NCI-SEER multicenter case-control study. *Int J Cancer* 2004;111:76-80. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15185346>.

122. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14724825>.

123. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12714514>.

124. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17087949>.

125. Scholkopf C, Smedby KE, Hjalgrim H, et al. Hepatitis C infection and risk of malignant lymphoma. *Int J Cancer* 2008;122:1885-1890. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18271005>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

126. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17935132>.

127. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18060923>.

128. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12110736>.

129. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284859>.

130. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15087696>.

131. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15771751>.

132. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15659492>.

133. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18678434>.

134. Arcaini L, Vallisa D, Rattotti S, et al. Antiviral treatment in patients with indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: a study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol* 2014;25:1404-1410. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799461>.

135. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22125661>.

136. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418500>.

137. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823454>.

138. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22736295>.

139. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21449784>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

140. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21696307>.

141. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403902>.

142. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21449783>.

143. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21898493>.

144. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264918>.

145. FDA Prescribing Information for Rituxan® (rituximab). 2013. 可见于:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103705s5414lbl.pdf.

146. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19052987>.

147. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18855101>.

148. Arzerra (ofatumumab) Injection: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). September 2013. 可见于:

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm372685.htm>.

149. von Geldern G, Pardo CA, Calabresi PA, Newsome SD. PML-IRIS in a patient treated with brentuximab. Neurology 2012;79:2075-2077. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23115213>.

150. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22424602>.

151. Carson KR, Newsome SD, Kim EJ, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with brentuximab vedotin therapy: a report of 5 cases from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR) project. Cancer 2014;120:2464-2471. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24771533>.

152. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18509186>.

153. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol 2004;127:3-11. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15384972>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

154. Krakoff IH, Meyer RL. Prevention of hyperuricemia in leukemia and lymphoma: use of allopurinol, a xanthine oxidase inhibitor. . JAMA 1965;193:1-6. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14297704>.

155. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12942574>.

156. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581437>.

157. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20713865>.

158. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16716134>.

159. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20841516>.

160. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19250141>.

161. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20332174>.

162. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22015451>.

Discussion
update in
progress

本讨论进行了更新以符合新近更新的算法。最近一次更新日期为 2014 年 10 月 28 日。

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 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。滤泡性淋巴瘤具有的特征性免疫表型包括 CD20+、CD10+、BCL2+、CD23+/-、CD43-、CD5-、CCND1-和 BCL6+。在罕见的 FL 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 52.5% 到 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直径、 β -2 微球蛋白水平以及骨髓受累。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用于治疗方案的选择。最近，一种仅纳入基线血清 β 2- 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 FI（在其他部位）患者、以及没有已知 FL 病史的患者中均有报道。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} 对于无已知 FL 患者，恶性 FLIS 的意义和潜在风险尚不明确。这些病例可能潜在代表带 t(14;18) 的循环 B- 细胞的组织对应物，或者代表非常早期的带 t(14;18) 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，但是报告反映出应评估患者别的部位是否存在 FL，以及可能需要密切随访。

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所有这些不伴 *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。与此相反，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。在一个独立的成年患者队列中也发现惰性儿童型 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，初始检查应包括：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。实验室检测应包括 CBC 和白细胞分类、血生化全项以及血清乳酸脱氢酶 (LDH) 水平和血清 β-2 微球蛋白水平。患者考虑使用免疫治疗方案时，由于病毒再激活的风险增加，建议进行乙肝病毒 (HBV) 检测。尿酸检测和丙型肝炎相关检测可能在某些情况下有用。

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。

绝大多数 NCCN 成员机构常规进行胸部、腹部、盆腔 CT 检查，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。在看来是局限性病变的患者中，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。²⁶PET 不能代替可以对诊断进行验证的组织学检查；但是，如果有的部位有异常高 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。

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 I、II 期低级别 FL 患者，初始治疗使用受累野或扩大野放疗，中位总体生存期 (OS) 约 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% 的患者患 I 期疾病。影响 15 年 PFS 结局的因素包括疾病分期（疾病 I 期为 66% 对疾病 II 期为 26%）和最大肿瘤直径（肿瘤 < 3cm 为 49% 对肿瘤 ≥ 3cm 为 29%）。扩大野放疗和 IFRT（分别是 49% 对 40%）间，OS 率没有显著差异。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 I 期疾病，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。在最新一项研究中，对限制期 FI（1 期至 3A 期）患者使用 IFRT 或缩野 IFRT（仅受累淋巴结放疗），结果显示 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 患者中也对放疗联合化疗（序贯）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，结果显示 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 一项小型前瞻性随机研究在 I 期低或中等级别的 NHL 患者 (n=44) 中，对单独放疗与 CHOP 辅助放疗进行了比较，结果显示在早期低级别 NHL 患者中，CHOP 辅助 RT 没有改善无复发生存期 (RFS) 或 OS。³³

基于美国 National LymphoCare 研究患者的一项前瞻性分析，在 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）中评估了不同一线治疗方案的疗效。³⁴ 一线治疗方案包括：仅采用观察治疗（“观察等待”）占 17%，仅采用放疗占 27%，利妥昔单抗单药治疗占 12%，利妥昔单抗联合化疗（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，单纯放疗组中位 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。巨块型病变存在于 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（单一 RT 组 19%，单一化疗组 23%，放疗联合化疗组 26%，

及单一观察组 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

II 期（巨块型）及 III-IV 期疾病治疗决策

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 III 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，评估利妥昔单抗即刻治疗是否对二线治疗的时间有影响。

在 ECOG 进行的一项较新的随机 III 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）。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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 III 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的时间，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)，使得 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 III 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 期临床研究在初治、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；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 II 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 期随机临床试验 (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%) 或 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。

基于氟达拉滨的化学免疫治疗方案可能不是一线治疗中的理想治疗方案，因为这些方案具有干细胞毒性，以及增加继发恶性肿瘤的风险。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，它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 III 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可被评估患者中 (N=419), BR 组的 CR 率 (由一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%), 但发生输注相关反应几率较 R-CHOP/R-CVP 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 (<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% (41% 获 CR)。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 (52% 获 CR)。⁶⁴FL 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, 结果显示 ORR (在 n=60 位可评估的患者) 为 88% (53% 获 CR)。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) 士 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 II 期试验中, 单药来那度胺对复发/难治性惰性 NHL 患者 (n=43, 中位 3 次既往治疗) 的 ORR 率为 23% (CR/CRu 占 7%)。⁷¹FL 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合利妥昔单抗 (CALGB 50401 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% (13% 获 CR), 联合治疗方案组为 75% (32% 获 CR)。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)。⁷³FL 患者亚组 (n=46) 中 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- 替伊莫单抗⁷⁴⁻⁷⁸ 和 ¹³¹I- 托西莫单抗⁷⁹⁻⁸² 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。一项国际 II 期试验中, ⁹⁰Y- 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% (41% 获 CR, 15% 获 CRu)。⁷⁸中位随访约 31 个月, 中位 PFS 为 26 个月, 中位 OS 未达

到。⁹⁰Y- 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（48%；4 级占 7%）和中性粒细胞减少（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 在一项随机 III 期研究中，复发或难治性低分级、滤泡性或转化性淋巴瘤（n=143）患者采用 ⁹⁰Y- 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 率（80% 对 56%）和 CR 率（30% 对 16%）。⁷⁵ 中位随访 44 个月，⁹⁰Y- 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。⁷⁵

采用一周疗程的 ¹³¹I- 托西莫单抗单药治疗作为初始治疗可诱发晚期 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 位 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 ¹³¹I- 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 ¹³¹I- 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（150 mg 口服，每日 2 次）治疗至疾病进展或患者从研究退出。⁸⁷ 绝大多数患者（89%）患有 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%（6% 的 CR 和 50% 的 PR）。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（150 mg 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

多个 II 期研究对一线化疗后继以 ⁹⁰Y- 替伊莫单抗⁸⁹⁻⁹² 或 ¹³¹I- 托西莫单抗⁹³⁻⁹⁶ RIT 的疗效进行了评估。

在国际 III 期临床试验（一线惰性试验；FIT）中，一线诱导治疗有效的晚期 FL 患者（n=414）被随机分组，接受 ⁹⁰Y- 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，⁹⁰Y- 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，⁹⁰Y- 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。

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，预计 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 II 期研究中，初治 FL 患者 (n=30) CVP 化疗后使用 ¹³¹I- 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 ¹³¹I- 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 R-CHOP 的一线治疗组和 6 周期 CHOP 继以 ¹³¹I- 托西莫单抗组 (CHOP-RIT)。⁷ 中位随访 4.9 年后，估计 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 级血小板减少几率较高（18% 对 2%），但发生发热性

中性粒细胞减少较低（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 S-0801) 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 III 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 III 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，前瞻性地评价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和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 有着最好的复发后生存，5 年时为 90%。异基因 HSCT 导致高治疗相关

死亡 (TRM) 率 (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 有着相近的 TRM 率，但是非清髓性异基因 HSCT 与更高的疾病进展风险相关。¹¹³

FL 的影像学检查

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。在选定的 FL 患者中，在检查或治疗后评估过程中，使用 PET-CT 被认为是可选或有用的项目。虽然 PET-CT 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 结果存在关联。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 成像比 CT 成像更准确。¹²⁰ 治疗后 PET/CT 阴性常表现为更优的 PFS 结果；PET/CT 阴性组的中位 PFS 为 48 个月，而阳性组为 17 个月 ($P<0.001$)。¹²⁰ 基于来自 PRIMA 试验 (FL 患者) 的资料，针对诱导治疗后 PET/CT 扫描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) 和观察组。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 分别为 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 状态也能很好地预测 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 成像对一线治疗采用 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 扫描, 并集中审阅了扫描结果。PET 阳性定义为 Deauville 4 分或更高。接受中期 PET 检查的患者 (n=111) 中, 76% 患者呈 PET 阴性。接受终末 PET 检查的患者 (n=106) 中, 78% 患者呈 PET 阴性。¹²² 治疗结束时, 几乎所有获得 CR (根据 IWC) 的患者 (98%) PET 也呈阴性。中期 PET 结果与较高 2 年 PFS 显著相关 (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%; $P=0.013$) 均显著相关。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。关于治疗中期和/或终末 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。据报道, 显示惰性淋巴瘤转化患者中的 PET 标准 FDG 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

现只有极少资料显示随访监测性影像学检查在检测惰性 NHL 复发中存在潜在价值。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 扫描。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 (n=78) 的队列中, 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 扫描无异常的患者中, 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, 受累部位放疗 (ISRT; 24-30 Gy, 对于某些伴巨块型病变患者另加 6 Gy) 是首选治疗。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 RT 增加化疗后，无复发生存期并没有出现改善，因此化疗联合 RT 在 NCCN 指南中的推荐级别为 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。

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，在临床实践中，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；巨块型病变（单个肿块 >7 cm 或有 3 个或更多肿块 >3 cm），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

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性治疗。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 (4 Gy) 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 患者的一线治疗均为 1 类推荐。由于缺乏显示 R-CHOP 和 R-CVP 谁的 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 方案的毒性较小，并且 PFS 较好；但两种方案的 OS 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。来自一个患者亚组的有限数据表明 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发现。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/HSCR），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性治疗，那么可以考虑使用 ISRT (4 - 30 Gy) ± 全身性治疗缓解患者症状。

利妥昔单抗单药治疗是老年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^{91,97} (RIT) 被建议用于接受一线化疗的患者（1 类推荐）。

从 2014 年 2 月起，¹³¹I-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）。

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，对复发或进展疾病的治疗是基于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，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，作为二线治疗选择。

从 2014 年 2 月起，¹³¹I-托西莫单抗不再可供 FL 患者的治疗使用。

二线巩固或维持治疗

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。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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（ISRT 单用或包括利妥昔单抗在内的单药单疗程治疗）或没有接受过化疗，蒽环类为基础的化疗 + 利妥昔单抗 ± 放疗是一种可选治疗方案。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



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

progress, but precedes follicular lymphoma, is associated with other overt lymphomas and mimics follicular lymphoma in flow cytometric studies. *Haematologica* 2013;98:1571-1580. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1640726>.

19. Lorbach RB, Shay-Seymore D, Moore J, et al. Clinicopathologic analysis of follicular lymphoma occurring in children. *Blood* 2002;99:1959-1964. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21462303>.

24. Bain BJ. Bone marrow trephine biopsy. *J Clin Pathol* 2001;54:737-742. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于: <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



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

of patients treated at Stanford University. J Clin Oncol 1996;14:1282-1290. 可见于:
<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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11728680>.

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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060552>.

38. Ardeschna 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12932382>.

39. Ardeschna 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:Abstract 6. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23008294>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:268-276. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104:3064-3071. 可见于:

<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. 可见于: <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. 可见于:

<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. 可见于:

<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-naïve, 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 Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). *Cancer* 2010;116:4299-4308. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20549824>.

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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于: <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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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*



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

Clin Oncol 2008;26:204-210. 可见于:

<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.

可见于: <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. 可见于:

<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. 可见于:

<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.

可见于: <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. 可见于:

<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 Lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:5404-5409. 可见于: <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. 可见于:

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. 可见于:

<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. 可见于: <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. 可见于:

<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. 可见于:

<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



NCCN 指南 2017 年第 3 版

B- 细胞淋巴瘤

593. 可见于:

<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. 可见于: <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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22908014>.

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. 可见于:

<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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24450858>.

88. Full prescribing information for idelalisib. 2014 可见于:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/206545lbl.pdf.

89. Hainsworth JD, Spiegel 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. 可见于:

<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



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

2008;14:7088-7094.可见于:

<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.可见于:

<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.可见于:

<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.可见于:

<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.可见于:

<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.可见于:

<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.可见于:

<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.可见于:

<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.可见于:

<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.可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20697092>.

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.可见于:

<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.可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15657401>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893748>.

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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18215784>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于：
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506163>.

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. 可见于：
<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. 可见于：
<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. 可见于：
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401459>.

Discussion
update in
progress

本讨论进行了更新以符合新近更新的算法。最近一次更新日期为 2014 年 10 月 28 日。

边缘区淋巴瘤

边缘区淋巴瘤 (MZLs) 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 种不同亚型的 MZL，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

因为 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 最近的研究已证实，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，相比之下患者脾 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，存在浆细胞分化时，应考虑 MYD88 突变分析将 MZL 与 WM/LPL 区分开。

以下部分对 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 MALT 淋巴瘤的 50%），其中胃是最常见的原发部位（占胃 MALT 淋巴瘤的 80-80%）。^{4,15,16} MALT 淋巴瘤受累的常见非胃部位包括眼眶（712%）、肺（814%）和皮肤（912%）。¹⁵⁻¹⁷ MALT 淋巴瘤倾向于惰性发病，报告称胃与非胃亚型具有相似的远期结局。一项对 MALT 淋巴瘤患者 (N=108) 进行的回顾性分析显示，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 MALT 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 MALT 淋巴瘤患者 (N=98) 的一项最新的回顾性研究显示，胃 MALT 淋巴瘤患者的 3 年无进展生存率 (PFS) 高于非胃 MALT 淋巴瘤患者（95% 对 82%）。¹⁸ 在另一项对非胃 MALT 淋巴瘤患者 (N=180) 进行的回顾性研究中，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

MALT 淋巴瘤的发病机制中牵涉了各种各样的染色体易位。²⁰t(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 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。²⁴t(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。²⁶t(14;18) 和 t(3;14) 的临床意义尚不明。

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、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 感染在胃 MALT 淋巴瘤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 510% 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的治疗方案的患者，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 机构在初始检查和随访时，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



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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。

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 I₁ 期中，浸润深度限于粘膜 ± 粘膜下层受累，而在 I₂ 期，浸润深度达到固有肌层、浆膜或两者均达到。II 期是指疾病从原发胃肠道部位扩散到腹腔；在 II₁ 期，局部（胃周）淋巴结受累，在 II₂ 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选择

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。幽门螺旋杆菌感染在某些胃 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。长期随访研究显示，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旋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 30-35 Gy) 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 25-35 Gy) 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 预期的 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) 的结局较好，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临床研究中，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%、



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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、放疗或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 30 Gy，继以 10 Gy 补量），在中位观察时间为 42 个月，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 30 Gy；范围 28.543.5 Gy）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、继以放疗的患者 ($n=35$) 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 大部分患者 (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 米托蒽醌、苯丁酸氮芥和强的松 (MCP) 的联合化疗方案在原发晚期 MALT 淋巴瘤患者 ($N=15$ ；胃淋巴瘤，仅 $n=5$) 中得到了回顾性评估。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、多柔比星（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，所有患者均存活，其中 22 名患者获得持续缓解。⁵⁵ 一项 II 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)。⁵⁷ORR 为 81%, 58% 的患者达到 CR。中位随访 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。联合方案组有更高的 CR 率 (78% 对 65%) 和 5 年 EFS (68% 对 50%; $P=0.002$), 但 ORR (90% 对 87%), 5 年 PFS (71% 对 62%) 和 OS 率 (两组均为 89%) 之间未存在显著差异。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。⁶⁰3 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 试验对比了根治幽门螺旋杆菌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-阳性而言, 建议进行抗生素和阻断胃酸分泌的质子泵抑制剂的联合治疗。幽门螺旋杆菌-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, 应考虑按所述对这些患者进行针对淋巴瘤幽门螺旋杆菌-阴性患者的淋巴瘤的替代治疗。ISRT 是幽门螺旋杆菌阴性 (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再分期。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, 如果出现临床症状, 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。*幽门螺旋杆菌*持续存在且淋巴瘤消退或稳定的患者，应进行二线抗生素治疗。最后，*幽门螺旋杆菌*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再分期。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。

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放疗（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。对于获得 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 的指南进行全身性治疗。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 期疾病的建议

在晚期疾病患者（较不常见）中，治疗与所述的晚期 FL 患者治疗相似。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 (30 Gy)。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 (1826%)、皮肤 (1226%)、结膜/眼眶 (714%)、头颈部 (11%)、肺 (89%)、甲状腺 (6%) 和乳腺 (23%)。^{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，⁴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。

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、血生化全项和血清乳酸脱氢酶 (LDH) 水平。对于多病

灶患者，骨髓活检 ± 穿刺涂片可能有助于诊断。此外，在某些病例中，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。对于因化学免疫疗法病毒再激活风险增加而考虑含利妥昔单抗的治疗方案的患者，应进行乙肝病毒检测。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，单独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 25-35 Gy；眼眶剂量为 25 Gy）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

化疗（单独或联合放疗）或手术（单独或联合放疗和/或化疗）等其他治疗方式也得到了评估。在一项回顾性研究中，非胃 MALT 淋巴瘤患者（N=180；27% 为安阿伯 IV 期）进行化疗（n=78；± 放疗）、单独放疗（n=41）或手术（n=68；± 放疗和/或化疗）。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 EFS 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 例非胃 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 II 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 在原发性非胃 MALT 亚组中 (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 在原发性非胃 MALT 亚组中 (n=19), ORR 为 74%, 37% 患者获 CR。其 CR 率低于原发性胃 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, 两个治疗组中原发性胃和非胃淋巴瘤患者之间在 CR 率、EFS、PFS 和 OS 率方面没有显著差异。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, 原发性非胃淋巴瘤患者亚组 (n=35) 的 CR 率为 64%。⁶⁰

NCCN 建议

对于 I-II 期病变的患者, 宜行 ISRT (24-30 Gy)。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, 以及放疗或全身性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, 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) 也一样。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)。

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。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。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，但其他结外部位也常受累。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。对于因化学免疫疗法病毒再激活风险增加而考虑含利妥昔单抗的治疗方案的患者，应进行乙肝病毒检测。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 NHL NCCN 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；^{2,5} 约三分之一的脾 MZL 患者出现胸部或腹部淋巴结受累。^{8,66} 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。-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 的诊断需要通过骨髓 ± 外周血中出现小淋巴细胞确定，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 强表达和 CD23 表达多变，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，所以脾 MZL 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，还应对身体状态进行评估。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。应进行血清蛋白电泳 (SPEP) 和/或免疫球蛋白定量测定。如果检出免疫球蛋白或单克隆免疫球蛋白水平升高，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。初始检查必须包括丙型肝炎病毒 (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。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} 最近一项回顾性临床研究在大量 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%，其中 78% 的患

者取得持续的病毒学缓解。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（绝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% -



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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优于嘌呤类似物单独治疗。在一小群接受利妥昔单抗联合化疗治疗的患者 (n=6) 中，CR/CRu 率为 33%，3 年 FFS 和 OS 率均为 100%。⁸² 一项回顾性研究对脾 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 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 率和预期 6 年 OS 率分别为 67% 和 89%。⁸⁰ 最近一项回顾性研究评估了利妥昔单抗（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) 的 CR (30%)。而且，单用利妥昔单抗组的 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 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适当的抗病毒治疗。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方针对 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。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于:
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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23355535>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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. 可见于: <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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9193362>.

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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9509264>.

28. Isaacson PG, Spencer J. Gastric lymphoma and Helicobacter pylori. Important Adv Oncol 1996;111-121. 可见于: <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



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

2003;101:2547-2550.可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12517817>.

30. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestreaux 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.可见于:

<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.可见于:

<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.可见于:

<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* 1997;113:1087-1090.可见于:

<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.可见于:

<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.可见于:

<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.可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19193705>.

37. Steinbach G, Ford R, Globler G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:88-95.可见于:

<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.可见于:

<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.可见于:

<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.可见于:

<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.可见于: <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.可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15937928>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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. 可见于:

<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.

可见于: <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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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 study (GIT NHL 02/96). *J Clin Oncol* 2005;23:7050-7059. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17220639>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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. 可见于:
<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 Medikamentöse Tumortherapie. *Haematologica* 2013;98:264-268. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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 international randomised LY03 trial. *Br J Haematol* 2009;144:367-375. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12141954>.

68. Franco V, Florena AM, Iannitto E. Splenic marginal zone lymphoma. *Blood* 2003;101:2464-2472. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12446449>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15659492>.

76. Arcaini L, Vallisa D, Merli M, et al. Hematological 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. 可见于: 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. 可见于: <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 J Gastroenterol* 2009;15:4009-4015. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19825880>.

81. Iannitto E, Minardi V, Calvaruso G, et al. Deoxycoryformycin (pentostatin) in the treatment of splenic marginal zone lymphoma (SMZL) with or without villous lymphocytes. *Eur J Haematol* 2005;75:130-135. 可见于: <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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700034>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

[NCCN 指南索引](#)
[目录](#)
[讨论](#)

83. Bennett M, Sharma K, Yegena S, et al. Rituximab monotherapy for splenic marginal zone lymphoma. *Haematologica* 2005;90:856-858. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23016878>.

Discussion
update in
progress

本讨论进行了更新以符合新近更新的算法。最近一次更新日期为 2014 年 10 月 28 日。

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 可以很容易地与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, 但是非常罕见 (<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 (CLL) 的 FISH 常规检查有助于诊断。此外, 初步诊断性检查的免疫组化 (IHC) 检测应包括 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。

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中, 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非常罕见。^{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, 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 MCL 诊断。

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。对于最新诊断的 MCL，初始检查应包括：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，应评估出现自发性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。患者考虑使用免疫治疗方案时，病毒再激活的风险增高，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} Salar 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选择

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，但这些方案皆无法治愈晚期患者。

在一项单中心队列 (n=111) 的数据库分析中，Martin 等报告经包括 R-CHOP 或 R-CVP 在内的方案治疗后，取得的生存率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 MCL 患者 (n=167) 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) 的 MCL 患者中，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 R-CHOP。³⁰

高强度的一线治疗

利妥昔单抗联合 hyper-CVAD（分割环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松与大剂量甲氨蝶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，R-hyper-CVAD 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%；65 岁或较年轻患者中，相应生存率分别为 52% 和 68%。

在意大利研究（60 例可评估患者）中，R-hyper-CVAD 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 R-hyper-CVAD 治疗后，58% 的患者获 CR/CRu。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%。

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进行了评估。一项 StIL（惰性淋巴瘤研究组）开展的随机 III 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，它比较了 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 位可评估患者，18% 的患者具有 MCL 的组织学特征）中的疗效。³⁷ 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%； $P=0.021$ ）。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； $P<0.0001$ ）。各治疗组间的 OS 结局无显著差异。在具有 MCL 组织学特征的患者亚组中，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（19% 对 29%）、3-4 级血液学毒性发生率较低。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 位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



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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 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试验中，初治患者 (n=26) 经克拉曲滨单药治疗后，ORR 和中位 PFS 分别为 81% (42% 获 CR) 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 和中位 PFS 分别为 66% (52% 获 CR) 和 12 个月。³⁹ 一项小型试验中，初治和经治 MCL 患者 (n=12) 采用单药克拉曲滨治疗的 ORR 为 58% (25% 获 CR)，中位至进展时间为 19 个月。⁴⁰ 在最近对初治 MCL 患者 (n=31) 进行的一项回顾性研究中，克拉曲滨联合利妥昔单抗治疗后，ORR 为 87% (61% 获 CR/CRu)，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，大部分缓解患者曾进行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 患者有效的蛋白酶体抑制剂⁴²⁻⁴⁴，目前已获批准用于该适应症。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、多柔比星和强的松 (VR-CAP) 与 R-CHOP 的安全性和疗效。⁴⁵ 在这项研究中，487 名患者被随机分到 R-CHOP 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%) 改善相关。⁴⁵ 中位缓解持

续时间 (CR + Cru) 分别为 42 个月和 18 个月。VR-CAP 的 4 年 OS 率更高 (64% 对比 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、多柔比星和强的松) 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

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，晚期 MCL 患者 (年龄 ≤65 岁，n=122) 进行类 CHOP 的化疗，达到缓解后被随机分组，分别接受 HDT/ASCR 或干扰素 α 维持治疗。⁴⁹ 在该研究中，HDT/ASCR 的中位 PFS 显著优于干扰素 α 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 MD 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 MD 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



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

(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

一项小型前瞻性研究评估了 R-hyper-CVAD 继以 HDT/ASCR 对初治 MCL 患者 (n=13; 12 名患者进行移植) 的疗效，发现两个终点的 3 年 EFS 和 OS 率均为 92%。⁵⁰R-hyper-CVAD 的这些结果相对优于使用 R-CHOP 的诱导治疗。

在一项 II 期研究中，MCL 初治患者 (n=87; 进行移植的患者，n=61) 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，MCL 患者进行 hyper-CVAD 或 CHOP (± 利妥昔单抗，在任一方案中) 治疗，首次缓解 (n=36) 后继以 HDT/ASCR，3 年 PFS 和 OS 率分别为 63% 和 93%。⁵³hyper-CVAD 诱导方案的 3 年 PFS 率优于 CHOP 方案 (81% 对 44%)，尽管不存在统计学显著差异。3 年 OS 率在两诱导治疗方案间相似 (分别为 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，非随机研究显示，对于首次缓解中进行移植的患者，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^{16,55,56}的治疗，或联合克拉屈滨为基础的化疗，⁵⁷⁻⁵⁹并继以 HDT/ASCR。

在 Nordic MCL 试验中，对初治 MCL 患者 (年龄 ≤65 岁，n=160) 进行利妥昔单抗和强化剂量的 CHOP (maxi-CHOP) 与大剂量阿糖胞苷交替

治疗，结果显示 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 (CALGB 59909 试验) 报告称，在新诊断的 MCL 患者 (n=78) 中，利妥昔单抗 + 甲氨蝶呤及强化 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 例可评估患者) 中，序贯化疗 (CHOP 继以 ICE) ± 利妥昔单抗继以 HDT/ASCR 巩固治疗的 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% 的患者中，HDT/ASCR 的 PFS 优于 RIT-CHOP (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 (使用清髓性放疗) 有更高的缓解率。⁵⁷中位随访 27 个月，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



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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 (N=455 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, R-CHOP/R-DHAP 组的中位 TTF 显著长于 R-CHOP 组 (88 个月对 46 个月; $P=0.038$)。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的方案可改善结局, 并提示这些方案继以 HDT/ASCR 可能会确立 MCL 年轻患者 (年龄 < 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%, 57% 患者获 CR。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 R-hyper-CVAD 方案 (不含甲氨蝶呤或阿糖胞苷, 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) 的改良 R--hyper-CVAD (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%, 68% 患者获 CR。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)。在中位随访 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 的诱导治疗的疗效; 同时进行第二次随机分组, 对利妥昔单抗 (每 2 月一次) (直至复发; 因此, 未设定利妥昔单抗维持治疗期限) 与干扰素 α (两组均给药至发生进展时) 维持治疗进行比较。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: 分别为 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 诱导方案发生 3-4 级血液学毒性的几率更高。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干扰素 α (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% 对干扰素 α 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）显著长于干扰素 α 组（未达到对 64 个月；4 年 OS: 87% 对 63%； $P=0.005$ ）。此外，干扰素 α 诱导治疗的 3-4 级血液学毒性的几率更高。利妥昔单抗发生 1-2 级感染的几率更高。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。

复发或难治性病变

二线治疗

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 位可评估患者) 进行的硼替佐米治疗的枢纽性 II 期 PINNACLE 临床试验的数据，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% (8% 获 CR)，中位缓解持续时间为 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：中位随访 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 R-hyper-CVAD，±（如上讨论）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 和中位 PFS 分别为 46% (21% 获 CR) 和 5 个月。³⁹

研究显示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 患者中也具有疗效。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 III 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

StiL 进行的一项 III 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 (仅 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，两治疗组的中位 OS 无差异。

NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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侵袭性淋巴瘤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 FR，其 ORR 为 83.5%（38.5% 获 CR），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 位可评估患者；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%（52% 获 CR），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%（20% 获 CR）。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，MCL 患者（n=54）的子集分析显示 43%（17% 获 CR）的类似结果。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%（12% 获 CR/CRu）。⁸⁰ 由研究者评估的 ORR 为 44%（21% 获 CR/CRu）。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（包括对有反应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%（CR/CRu 为 7.5%）。⁸² 所有患者曾行含利妥昔单抗方案治疗，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，28%-30% 出现血小板减少）。^{80,82} 来那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）使用来那度胺和利妥昔单抗的联合方案的 I/II 期研究中，ORR 为 53%（31% 获 CR）。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%（36% 获 CR）；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%（16% 获 CR）。⁸⁵ 中位 PFS 约为 14 个月。MCL 患者亚组（n=9）中，7 名患者发生缓解，包括 3 名 CR 患者。依鲁替尼治疗的耐受性良好（即使长时间给药，> 6 个月），无限制剂量毒性及无明显

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 560 mg 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 期剂量确定为每日 560 mg。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，每天 560 mg）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%，21% 获 CR。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%，23% 获 CR。延长治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。已知使用依鲁替尼会引起初始瞬时淋巴细胞增多；开始依鲁替尼用药 8 周的中位时间后该症状解除。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

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 一项多中心回顾性研究在复发/难治性低级 NHL 患者 (n=73) 中对 RIC 异基因 SCT 进行了评估，结果显示 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} 复发性 MCL 患者进行 RIC 异基因 SCT 治疗 (n=18) 后，3 年 PFS 和预期 3 年 OS 率分别为 82% 和 85.5%。在该研究中，大部分患者 (89%) 为化疗敏感型。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 年无疾病生存率和 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，复发/难治性患者 (n=35) 经 RIC 异基因 SCT 治疗后，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）。该分析报告的中位 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独放疗 (30-36 Gy) 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。

对于获得临床 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。

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

因为缺乏晚期疾病患者的标准治疗，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 患者的治疗过程常表现为高度个体化。大部分 MCL 患者为疾病晚期，需要全身性治疗。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的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
- 利妥昔单抗和甲氨蝶呤 + 强化 CHOP（CALGB 方案）⁵⁶
- 序贯 R-CHOP 和 R-ICE¹⁶
- R-CHOP 和 R-DHAP 交替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、多柔比星和强的松 (VR-CAP)⁴⁵
- 克拉曲滨 + 利妥昔单抗^{39,41}
- CHOP + 利妥昔单抗 (R-CHOP)^{29,36}
- 改良的 Hyper-CVAD 加利妥昔单抗维持治疗用于 65 岁以上的患者⁶¹

对于一线治疗后 CR 的患者，如果符合资格，建议参加临床试验或进行 HDT/ASCR 治疗（详见下文）。对于获得临床 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，可能需要考虑附加治疗（详见下文的二线治疗方案），以提高缓解质量。如果患者经附加治疗后取得 CR（或 PR 改善），如上文所述，符合资格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。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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）。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



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166827>.
2. Fisher RI, Dahlborg 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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18077791>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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.

可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19170236>.

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.

可见于: <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.可见于:

<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.可见于:

<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.可见于:

<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.可见于:

<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.可见于:

<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.可见于:

<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.可见于:

<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.可见于:

<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.可见于:

<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.可见于:

<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.可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595744>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

28. Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, et al. Limited-stage mantle-cell lymphoma. Ann Oncol 2003;14:1555-1561. 可见于: <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. 可见于: <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 the NCCN NHL Database. Blood 2012;119:2093-2099. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

Cancer Treatment Group. Cancer 2008;113:108-116. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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 Group trial IND.150. Ann Oncol 2007;18:116-121. 可见于: <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. 可见于:
<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. 可见于:
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/15_suppl/8500.

46. Khouiri 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9850025>.

47. Khouiri 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. 可见于: <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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17089127>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于: <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. 可见于:
<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 lymphoma: CALGB 59909. *J Clin Oncol* 2009;27:6101-6108. 可见于: <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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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*



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

2011;155:190-197. 可见于:

<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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20735402>.

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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/856>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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. 可见于:
<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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239695>.

77. Wiernik PH, Lossos IS, Tusciano JM, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008;26:4952-4957. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24002500>.

83. Wang L, Fayad L, Hagemester FB, et al. A phase I/II study of lenalidomide in combination with rituximab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 2719. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23782157>.

87. Full prescribing information for ibrutinib. 2013. 可见于:
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



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

patients with refractory or recurrent indolent non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2003;14:737-744. 可见于：
<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. 可见于：
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893748>.

90. Bertz H, Illerhaus G, Veelken H, Finke J. Allogeneic hematopoietic 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. 可见于：
<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. 可见于：
<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. 可见于：
<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. 可见于：
<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. 可见于：
<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. 可见于：
<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. 可见于：
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18338745>.

Discussion
Update in
progress

本讨论进行了更新以符合新近更新的算法。最近一次更新日期为 2016 年 5 月 3 日。

弥漫性大 B- 细胞淋巴瘤

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 32.5%。¹ 非特指型 DLBCL、滤泡性淋巴瘤（仅 3 级）、DLBCL 与各种低级淋巴瘤（例如滤泡性淋巴瘤、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、老年患者 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 (GEP) 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 等免疫组化标记物可以简洁重复基因表达谱 (GEP)，将 DLBCL 划分为两种不同亚型：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 请参见指南中“免疫表型/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, 第 6 页)”。除 CD10、BCL6 以及 IFR4/MUM1 外，免疫组化算法包括 GCET1、FOXP1 以及 LMO2 亦已提出。^{4,5} 研究报告 5-8% 的 DLBCL 患者出现 MYC 基因重排，并且经常与 GCB 表型相关。⁶⁻⁸ 进行 R-CHOP 治疗的患者中，与非- GCB 亚型相比，GCB 亚型具有更好的结局。持续随机临床试验正在探究是否向 R-CHOP 添加新的靶向药物将选择性地改善非 GCB DLBCL 患者的结局。^{9,10} 目前，GCB 与非 GCB 两种亚型的前期护理标准仍相同。

文献检索标准和指南更新方法

在更新此版本的 NCCN Guidelines® for NonHodgkin's Lymphomas (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 2014 年 6 月至 2015 年 10 月之间在“弥漫性大 B 细胞淋

巴瘤”方面发表的关键文献，搜索使用下面的术语：diffuse large Bcell lymphoma、aggressive Bcell lymphoma、primary mediastinal B cell lymphoma、doublehit lymphoma、gray zone lymphoma。之所以选择 PubMed 数据库，是因为它一直都是应用最广泛的医学文献资源，而且仅索引同行评审的生物医学文献。¹¹

通过选择以英文发表的人体研究缩小检索结果范围。结果限制为以下文章类型：临床试验，II 期；临床试验，III 期；临床试验，IV 期；指南；随机对照试验；荟萃分析；系统性回顾；以及验证研究。

PubMed 检索获得 108 条引文，并检查其潜在的相关性。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，其推荐基于专家组对低水平证据和专家意见的审核。

NCCN 指南的所有编写和更新详情请参阅 NCCN [网页](#)。

诊断

诊断及鉴别 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。患有 GCB 样免疫表型以及经 IHC 证实伴有 MYC 和 BCL2 或 BCL6 表达的患者应进行 FISH 或染色体核型检测，看是否有 MYC、BCL2 以及 BCL6 基因重排。在某些情况下，其他的标记物，如 CD138、CD30、细胞周期蛋白 D1、ALK1、SOX11、EBV 和 HHV-8 可能对于确定亚型是有用的。SOX11 阳性可能有助于将罕见的阴性多形性细胞周期蛋白 D1 或母细胞样 MCL 与 CD5 阳性 DLBCL 区分开来。^{12,13}

检查

对于最新诊断的 DLBCL 患者，初始检查应包括：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 (PS) 和全身症状。实验室检测应包括 CBC 和白细胞分类、血生化全项以及检测血清乳酸脱氢酶 (LDH) 水平等常规血液检验。对于高肿瘤负荷和 LDH 升高的患者，应评估出现自发性肿瘤溶解综合征 (TLS) 的风险，包括检测尿酸、钾、磷、钙和肾功能水平。建议进行乙肝病毒检测（表面抗原、表面抗体和核心抗体），尤其是由于病毒再激活的风险增加而考虑使用基于利妥昔单抗的治疗方案时，¹⁴ 尽管无利妥昔单抗单独化疗后又对病毒再激活进行了描述。HIV 检查及血清 β 2 微球蛋白水平将有助于选定的患者。

与其他淋巴组织肿瘤相比，PET-CT 扫描的作用在选定的 DLBCL 患者中更为明确。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。在疗效评估中，PET 扫描可以鉴别残存肿块为纤维化或仍有存活肿瘤组织。¹⁵ 推荐 PET-CT 扫描 ± 胸/腹/盆腔具有诊断质量的增强 CT 用于初始检查。由于 PET 扫描已被列入缓解标准，需要进行基线 PET 扫描，以实现治疗后 PET 扫描的最佳解释。据报道，PET-CT 准确且对骨髓活检有补充作用，用于检测新诊断的 DLBCL 患者的骨髓受累。^{16,17} 如果 PET-CT 显示明确阳性的骨髓摄取，则不需要骨髓活检。除非发现另一种淋巴瘤亚型(不一致的低级淋巴瘤)对治疗决定很重要，否则在分期 PET/CT 扫描中不存在任何骨骼摄取的情况下骨髓活检也可以省略。

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。国际预后指数 (IPI) 鉴别经标准治疗后更可能或更不可能被治愈的患者。^{18,19} IPI 评分基于患者年龄、病变分期、血清 LDH 水平、体能状态以及结外部位数目。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。Zhou 等人最近报道了一种

增强 IPI (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（低等，低-中等，高-中等和高等）。²⁰ 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。较之 IPI，NCCN-IPI 更好地区分出低危和高危亚组的患者（NCCN-IPI：5 年 OS 率为 96% 对 33%，IPI：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。虽然 IPI、修订 IPI (R-IPI) 和 NCCN-IPI 以高精度预测临床结果，R-IPI 和 NCCN-IPI 也可以鉴别具有非常好预后的特定患者亚组（3 年无进展生存率 [PFS] 和总生存率 [OS] 为 100%）。²¹

LDH 升高、≥2 结外病变和特定部位受累（睾丸、鼻窦、骨髓）与发生中枢神经系统 (CNS) 复发的风险增加相关。²²⁻²⁴ 德国高级别非霍奇金淋巴瘤研究组 (DSHNHL) 最近提出了一种预后模型来预测 CNS 复发风险，纳入 5 个临床因素（年龄 > 60 岁、LDH 高于正常水平、III 期或 IV 期、ECOG PS >1，以及肾或肾上腺受累），而且该模型由 Savage 等人在 1597 例患者的独立队列得到验证。^{25,26} 这一预后模型根据 2 年来中枢神经系统疾病的发病率将患者分为三个风险类别：低危组（0 或 1 个危险因素；CNS 发病率 ≤1%），中危组（2 或 3 个因素；CNS 发病率 2-10%）和高危组（4 或 5 个因素；CNS 发病率 17.0%）。在这两个数据集中，肾或肾上腺受累与 CNS 复发密切相关。在 DSHNHL 预后模型中鉴定出 4-6 例危险因素（出现 ≥2 个结外病变及 LDH 水平升高、睾丸受累、HIV 相关淋巴瘤或双重打击淋巴瘤）的患者应考虑腰椎穿刺。对脑脊液进行流式细胞术分析，能够提高诊断率。

治疗

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 SWOG 8736 研究中，与 8 周期单纯 CHOP 相比，使用 CHOP（3 周期）继以受累野放疗（IFRT）使得局限性侵袭性 NHL 患者的无进展生存期（PFS，5 年预期 PFS：77% 对单纯 CHOP 组 64%）和 OS（82% 对单纯 CHOP 组的 72%）明显提高；²⁷但继续随访时，该差异消失。

CHOP（3 周期）继以 IFRT 对局限期 DLBCL（小于等于 60 岁，无不良危险因素）患者的作用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%）。²⁸另一项随机临床试验（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（CR）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%）。²⁹然而，在 GELA 研究（LNH 93-4）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）没有显著差异（分别为 61% 和 64%），5 年预期 OS 率也没有区别，分别为 68% 和 72%。³⁰但是，在这项研究中，放疗明显被推迟，且在放疗组中有 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）+ IFRT 的疗效。SWOG 0014 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、ECOG 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，4 年 PFS 为 88%，中位随访 5 年后，相应 4 年 OS 率为 92%。³¹

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%）。一项 III 期试验（MabThera 国际临床试验 [MInT]）对 6 周期 CHOP 类似化疗与 6 周期 CHOP 类似化疗 + 利妥昔单抗进行了比较。^{32,33}所有患者年龄均小于 60 岁，且具有 0-1 个 IPI 危险因素。四分之三的患者患有局限期病变，对所有结外部位或 >7.5 cm 的病变部位进行放疗。试验发现基于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%（ $P = 0.0004$ ）。化疗 + 利妥昔单抗组患者的 6 年 EFS 率（74.3% 对 55.8%； $P < 0.0001$ ）和 PFS 率（80.2% 对 63.9%； $P < 0.0001$ ）亦显著高于单纯化疗组患者。³³

与单独使用 6-8 个周期的 R-CHOP 相比，短程 R-CHOP 联合放疗也与短期毒性降低相关。一项大型 III 期 DLBCL 老年患者的 SEER 医疗保险数据库分析证实，3 周期 RCHOP 联合放疗与 68 周期单独 RCHOP 具有相似的 OS；然而，使用 3 周期 RCHOP 联合放疗后，二线治疗风险显著降低、中性粒细胞减少症（包括需要住院治疗的中性粒细胞）发病率降低。³⁴此研究表明，使用短程 RCHOP 联合放疗，能更好地进行前期疾病的控制并且毒性更小。

在两项 GELA 研究中，发现对低危早期疾病患者使用高强度化疗 [ACVBP（多柔比星、环磷酰胺、长春地辛、博来霉素、强的松）继以甲氨蝶呤 + 依托泊苷 + 异环磷酰胺 + 阿糖胞苷巩固治疗] \pm 利妥昔单抗方案优于 CHOP \pm 利妥昔单抗（3 周期）联合放疗。^{35,36}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）的结果显示，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。³⁷⁻³⁹ 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。⁴⁰ 这些发现已经另外三项随机试验证实，其中包括 MInT（6 个周期的 R-CHOP 或 CHOP），该试验将结果扩展至具有 0 或 1 个根据 IPI 的危险因素的年轻患者）。^{32,33} 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。^{41,42} ECOG/CALGB 9703 研究还显示，利妥昔单抗维持治疗在首次完全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。⁴²

DSHNHL 研究证实，在利妥昔单抗使用之前，剂量密集型 CHOP（CHOP-14）6 周期方案作为一线治疗优于 CHOP-21 6 周期方案。⁴³⁻⁴⁵ 在 RICOVER 60 临床试验中，老年患者（年龄 61-80 岁）随机接受 6 或 8 周期 CHOP-14 联合或不联合 8 周期利妥昔单抗治疗。^{46,47} 对初始巨块发病部位进行放疗 ± 结外受累。与单用 CHOP-14 方案相比，6 或 8 周期的 CHOP-14 联合利妥昔单抗（R-CHOP-14）显著改善临床结局。在中位观察时间为 82 个月时，与 CHOP-14 相比，使用 R-CHOP-14 后 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。⁴⁷ 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。

在 RICOVER-noRTh 试验（RICOVER-60 试验修正案）中评估了 IFRT 继以 CR（由 CT 标准评估）对 $\geq 7.5\text{cm}$ 的初始巨块型病变部位或结外受累的作用。⁴⁸ 此研究中，164 名伴有 III-IV 期病变的患者接受 6 周期的 R-CHOP-14 治疗（RICOVER-60 试验最优组），但不对巨块型病变部位或结外受累进行放疗。与 RICOVER-60 试验中接受巨块型病变部位

相同化学免疫治疗联合放疗治疗的患者的相应生存率相比，3 年 PFS 和 OS 率显著更低。⁴⁸ 此研究因此终止。同样，MInT 和 RICOVER-60 试验亚组分析显示，骨骼受累患者显著受益于对骨骼受累部位进行放疗的疗法。⁴⁹ 虽然回顾性亚组分析可能会受选择偏倚的影响，但是放疗益处在这两项研究中都是多变量分析，可以考虑。

两项随机试验现已将 R-CHOP-21 和剂量密集 R-CHOP-14 进行了对比。^{50,51} 一项涉及 1080 名新诊断 DLBCL 患者的大型 III 期随机试验发现，在中位随访 46 个月后，两种方案的 PFS 或 OS 均无显著差异。⁵⁰ R-CHOP-14 组和 R-CHOP-21 组的 2 年 OS 率分别为 82.7% 和 80.8%（ $P = 0.3763$ ）。相应的 2 年 PFS 率分别为 75.4% 和 74.8%（ $P = 0.5907$ ）。两方案毒性相似，除了 R-CHOP-14 组发生 3 或 4 级中性粒细胞减少几率较低（31% 对 60%），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 组未接受初级预防这一事实。⁵⁰ 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。III 期 LNH03-6B GELA 研究在 602 例未接受 DLBCL 治疗的老年患者（60-80 岁）中，将 8 周期 R-CHOP-14 与 R-CHOP-21 进行了对比。中位随访 56 个月后，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。⁵¹ 3 或 4 级中性粒细胞减少症在 R-CHOP-14 组（74%，相比 R-CHOP-21 组的 64%）更频繁，尽管接受 G-CSF 患者的比率（90%）相比高于 CHOP-21 组（66%）。

密集 R-CHOEP 试验结果显示，使用 8 x CHOEP-14 施用的利妥昔单抗（375 mg/m²）输注次数（6-12）翻倍未能使患有 DLBCL 的 aalPI2 患者的 EFS 和 OS 得到显著改善。⁵² 中位随访 24 个月后，2 年 EFS 和 OS 率分别为 69% 和 82%。在 RMegaCHOEP 研究中接受 8 x CHOEP-14 联

合 6 次利妥昔单抗输注治疗的患者的相应生存率分别为 71% 和 85%。⁵³ 生存率改善缺乏可归因于侵袭性的化疗 (CHOP 对 CHOEP)、不同时间的利妥昔单抗输注, 以及年轻和老年患者的药代动力学特征的差异。aaIPI 3 患者的 EFS 和 OS 率有所改善; 然而, 由于该组仅有 11 例患者, 所以无统计学意义。

总体而言, 以上研究显示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 仍是新诊断的 DLBCL 患者的标准治疗。

多项随机试验 (RICOVER 60、NHLB2、MInT 和 MegaCHOEP 试验) 证实了女性相对于男性的更优结局; 尤其是老年女性相对于老年男性更能从联合利妥昔单抗疗法中受益。⁵⁴ 这可以解释为老年女性利妥昔单抗的清除率较低。基于这些数据, 一项前瞻性非随机试验对在患有 DLBCL 的 60 岁以上的老年男性中使用 RCHOP 联合 500 mg/m² 剂量的利妥昔单抗进行了评估, 并证实与接受剂量为 375 mg/m² 的利妥昔单抗治疗的老年男性的历史数据相比, 血清水平和 OS 率有所提高, 与接受剂量为 375 mg/m² 的利妥昔单抗治疗的老年女性相似。⁵⁵ 根据这些数据, 可以考虑在接受 R-CHOP 治疗的老年男性 (80 岁以下) 中使用 500 mg/m² 剂量的利妥昔单抗。一项随机临床试验正在进行。

剂量调整 EPOCH (依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺和多柔比星) 加利妥昔单抗 (DA-EPOCH-R) 在初治 DLBCL 患者中有明显的疗效。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 48 名 DLBCL 患者) 的疗效。⁵⁶ 19% 患者有中高危 IPI 评分, 21% 患者有高危 IPI 评分。中位随访 62 个月后, 所有患者 5 年 TTP 为 81%, OS 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% ($P<0.001$)。⁵⁶ GCB 表型亚组的 TTP 率显著高于非 GCB 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 $\geq 60\%$) 常伴有显著降低的 TTP 和 OS 率, 不过仅适用于非 GCB 表型亚组。发热性中性粒细胞减少出现于 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%)。⁵⁶ 在另一个多机构研究中, 评估 DA-EPOCH-R 在未经治疗的大 B- 细胞淋巴瘤患者和预后不良的患者的安全性和有效性 (IPI > 1 ; n = 81; DLBCL, n = 68; 原发性纵隔 DLBCL, n = 6) 和 3b 级滤泡性淋巴瘤, n = 7), DA-EPOCH-R 可使完全缓解率达 80.2%。⁵⁷ 中位随访 64 个月后, 10 年 EFS 和 OS 率分别为 47.8% 和 63.6%。⁵⁷

一项正在进行的 III 期随机研究 (CALGB 50303) 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 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、双重打击淋巴瘤, 以及原发性纵隔 B- 细胞淋巴瘤 (PMBL)。

在 R-CHOP 的前瞻性临床试验中并未纳入年龄超过 80 岁的患者, 他们通常不适合进行全剂量治疗。为解决这个问题, 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。⁵⁸ 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%。⁵⁹ ≥ 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。R-miniCHOP 作为年龄超过 80 岁的患者的治疗选择纳入指南。

HDT/ASCR 的作用

在一项随机 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。⁶⁰ 尽管在本试验中没有观察到结局差异，但 aalPI 高/中或高危患者 (n=236) 的回顾性亚组分析发现，与序贯化疗相比，HDT/ASCR 在中高/高危亚组中的 8 年无病生存率 (55% 对 39%; $P=0.02$) 和 8 年 OS 率 (64% 对 49%; $P=0.04$) 方面结局获得显著改善。⁶⁰ 该研究在基于利妥昔单抗诱导化学免疫治疗之前进行。

在 SWOG 9704 试验中，253 名中高危/高危 IPI DLBCL 患者经过 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。⁶¹ HDT/ASCR 组的 2 年 PFS 率显著高于单用化学免疫治疗 (69% 对 55%; $P=0.005$)，但是 2 年 OS 率无显著差异 (分别为 74% 对 71%; $P=0.30$)。在一项探索性亚组分析中，HDT/ASCR 与高危患者的 OS 获益相关。在此亚组中，对于使用 HDT/ASCR 和化学免疫治疗的患者而言，2 年 OS 率分别为 82% 和 63%。值得注意的是，此研究中，三分之一的患者没有接受利妥昔单抗作为其诱导方案的一部分。

前期 HDT/ASCR 的作用也在前瞻性研究中进行了评估。^{53,62,63} 在法国 GOELAMS 075 研究中，年龄 ≤60 岁的 DLBCL 患者 (N=286 位可供评估的患者) 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。⁶² 3 年 PFS 率和 OS 率分别为 76% 和 83%，各治疗组间没有显著差异。⁶² 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 位可供评估的患者) 接受 8 个周期的 CHOEP-14 (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、依托泊苷和强的松) 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)。⁵³ 未发现 R-CHOEP-14 组和 R-MegaCHOEP 组在 PFS (3 年率：分别

为 74% 对 70%) 或 OS 结局 (3 年率：分别为 85% 对 77%) 方面存在显著差异。在伴高/中危 aalPI (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。⁵³

在意大利淋巴瘤基金会进行的一项随机 DLCL04 试验中，年龄 ≤65 岁的 DLBCL 患者，399 位患者被随机分为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。⁶³ HDT/ASCR 组的 3 年 PFS 率显著高于无 HDT/ASCR 组 (70% 对 59%; $P=0.010$)，但是两组间 3 年 OS 率无显著差异 (分别为 81% 和 78%; $P=0.556$)。此外，在 2 个以利妥昔单抗为基础的一线方案间，3 年 PFS 率无显著差异。

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，除高危 IPI 患者外，前期 HDT/ASCR 无优势，但是这仍然存在争议，因为这一发现仅在涉及少数患者的回顾性亚组分析中才出现。当前，一线 HDT/ASCR 巩固治疗仅被建议用于选定高危患者 (2B 类推荐) 或临床试验中。

NCCN 建议

R-CHOP (3 周期) + ISRT 或 R-CHOP (6 周期) ± ISRT 被建议用于非巨块型病变 (<7.5 cm) 的 I 或 II 期患者。^{31,33} 巨块型病变 (≥ 7.5 cm) 患者，R-CHOP (6 周期) ± 局部区域放疗可能更为有效 (1 类推荐)。³³ 关于加入放疗，考虑 RICOVER-noRTh 试验结果很重要，该结果显示对 ≥7.5cm 的初始巨块型病变部位加入放疗的显著优势。

⁴⁸R-mini-CHOP 可以作为替代品用于 80 岁以上的患者，以改善化疗耐受性，而对于不适合任何化疗的患者，建议单独使用 ISRT。请参阅 ISRT 剂量建议指南中的“放射治疗原则”。

III-IV 期患者，建议进行总计 6 个周期的 R-CHOP-21 治疗（1 类推荐）。^{33,41,42} 在选定患者中，对巨块型病变部位放疗可能有益（2B 类推荐）。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 (TLS)。由于毒性更低，总计 6 个周期的 R-CHOP-21 是首选方案。也可使用类似的以蒽环类药物为基础的方案。推荐替代方案包括 DA-EPOCH-R（2B 类推荐）^{56,57} 或剂量密集 R-CHOP-14（3 类推荐）。^{50,51} 如果可能，推荐参加临床试验。

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。基于有限的已发表文献，NCCN 各成员机构将以下方案用于非常虚弱的患者或左室功能不全的患者的一线 DLBCL 治疗。

- R-miniCHOP（用于年龄超过 80 岁的虚弱患者）^{58,59}
- 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、多柔比星脂质体、长春新碱，以及强的松）⁶⁴⁻⁶⁶
- DA-EPOCH-R^{56,57}
- RCEOP（利妥昔单抗、环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱，以及强的松）⁶⁷
- RGCVP（利妥昔单抗、吉西他滨、环磷酰胺、长春新碱和强的松龙）⁶⁸

为了伴实质受累的中枢神经系统 (CNS) 疾病的并发表现，全身甲氨蝶呤 ($\geq 3 \text{ g/m}^2$) 应纳入治疗计划。鞘内注射甲氨蝶呤/阿糖胞苷和/或 3 - 3.5 g/m^2 全身甲氨蝶呤应纳入伴脑膜炎受累的中枢神经系统疾病并发表现治疗计划。脑膜炎患者应考虑植入脑部注射留置装置。当服用高剂量甲氨蝶呤时，患者必须用尿液水化和碱化进行预处理，然后在甲氨蝶呤注射后前 24 小时接受亚叶酸解救。必须监测肾功能和肝功能。在开始下一周期 R-CHOP 前必须确定血球计数已充分恢复。

伴有 CNS 受累的危险因素的患者（年龄 > 60 岁、LDH 升高、III 期或 IV 期、ECOG PS > 1、结外病变 > 1、肾或肾上腺受累）应考虑 CNS 预防。²²⁻²⁶ 给予预防的方法存在争议。每个全身性治疗周期内至少一次鞘内甲氨蝶呤给药的方法已经使用了很多年。更多近期回顾性研究表明，基于高剂量 IV 甲氨蝶呤的预防可能与更低的中枢神经系统复发发生率相关。⁶⁹⁻⁷² 全身甲氨蝶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 天进行甲氨蝶呤给药。⁶⁹ 然而，其他报告表明 CNS 预防不足以防止 CNS 复发。^{73,74} NCCN 指南当前建议使用鞘内注射 4 - 8 个剂量的甲氨蝶呤和/或阿糖胞苷，或 3-3.5 g/m^2 的全身甲氨蝶呤治疗进行 CNS 预防。

疗效评估

进行中期再分期用于鉴别其疾病对诱导治疗没有反应或获得进展的患者。多个研究显示，2 - 4 个周期诱导治疗之后的 PET 扫描阴性提示较好结局。⁷⁵⁻⁷⁸ 在经一线基于蒽环类药物诱导化学免疫治疗 + 利妥昔单抗（41% 的患者）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) 的患者与 PET 扫描阳性 (n=36) 的患者相比，2 年 EFS 率（82% 对 43%； $P < 0.001$ ）和 OS 率（90% 对 61%； $P = 0.006$ ）均显著增高。⁷⁷ 在另一项研究中，侵袭性淋巴瘤患者 (N=103) 使用一线 CHOP 或类似 CHOP 方案（49% 例患者使用利妥昔单抗），4 周期诱导治疗后的 PET 扫描呈阴性的患者 (n=77) 的 5 年 EFS 率显著高于 PET 扫描呈阳性的患者 (n=22)（80% 对 36%； $P < 0.0001$ ）。⁷⁸

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。一项前瞻性研究在 DLBCL 患者中，评估了中期 PET 扫描（在 4 个周期的加速 R-CHOP 后）的意义，在 37 位中期 PET 扫描呈阳性的患者中，仅有 5 位的活检显示疾病持续；中期 PET 扫描呈阳性、活检呈阴性的患者的 PFS 结局与中

期 PET 扫描呈阴性患者相同。⁷⁹ 一项关于 88 例接受 6-8 周期 R-CHOP 治疗的新诊断为 DLBCL 的患者的回顾性分析也报道了中期 PET 扫描呈阳性和中期 PET 扫描呈阴性的患者的 2 年 PFS 率仅有微小差异；2 年 PFS 率分别为 72% 和 85% ($P = 0.0475$)。⁸⁰ 相反，PET 扫描治疗末期能很好地预测 PFS；最终 PET 扫描呈阳性的患者 2 年 PFS 率为 64%，而最终 PET 扫描呈阴性的患者为 83% ($P < 0.001$)。

最近有更多报告证实了接受 R-CHOP 治疗的 DLBCL 患者的中期 PET 扫描的预后价值有局限。⁸¹⁻⁸⁴ 一项前瞻性研究评估了 2 个周期 R-CHOP 后中期 PET 扫描在 138 名可评估患者中的预后价值，PET 扫描呈阳性的患者的 2 年 EFS 率显著低于 PET 扫描呈阴性的患者（48% 对 74%； $P = 0.004$ ）；然而，两组 2 年 OS 率没有显著差异（88% 对 91%； $P = 0.46$ ）。⁸³

因此，不建议中期 PET 影像学用于指导治疗的变更。如果基于中期 PET 扫描结果考虑治疗调整，则应强烈考虑在附加治疗之前对残余病灶再次活检以确认 PET 阳性结果。如果活检呈阴性，应行推荐用于 PET 阴性指南的既定疗程。患者在接受放疗之前应进行评估（包括所有的阳性结果）。如果未计划放疗，适合在 3-4 个周期的 R-CHOP 后进行中期再分期以确认疗效。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，再行复查 PET 扫描。

PET-CT 的疗效评估应根据 5 分量表 (5-PS) 进行。^{16,85} 采用 5 分量表来确定受累部位 FDG 摄取量（相对于纵隔和肝脏）。⁸⁶⁻⁸⁸ 1 分表示 FDG 亲和性无异常，而 2 分代表摄取量低于纵隔。3 分表示摄取量高于纵隔但低于肝脏，而 4 分和 5 分则分别表示摄取量高于肝脏，以及摄取量高于肝脏并出现新的病灶。不同临床试验认为 1-2 分或 1-3 分为 PET 阴性，而 4-5 分被普遍认为是 PET 阳性。如果 FDG 亲合性从初始分期下降，

再分期扫描治疗中期和末期的 4 分分数可能与部分缓解一致，而 5 分表示疾病进展。

随访

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。虽然阳性扫描可以帮助鉴别早期无症状疾病复发患者，但假阳性病例仍然普遍存在且存在问题，并可能导致患者不必要的放射暴露以及增加医疗费用。在一项评估 DLBCL 患者使用监测 CT 扫描的研究中，（化疗完成后 3 个月和 12 个月），在诱导化疗后获得 CR 的 117 例患者中，35 例复发，无症状患者中随访 CT 扫描检测到仅 6% 的复发；86% 的复发病例与新症状或复发迹象进展相关。⁸⁹ 研究者因此得出结论，常规 CT 监测对检测诱导治疗后获 CR 患者的早期复发的价值十分有限。一项回顾性研究在初始化疗后取得 CR 的复发侵袭性淋巴瘤患者 (N=108) 中，对影像学监测的作用进行了评估，结果显示无症状患者中影像学检查出 20% 的复发。⁹⁰ 剩余 80% 的患者，通过临床体征和/或症状确定复发。此外，通过影像学检测到的复发病例更有可能代表复发时基于经年龄调整的 IPI 低风险病变患者人群。⁹⁰ 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。

一项前瞻性研究在诱导治疗淋巴瘤后取得 CR 的患者中，对 PET 扫描（诱导治疗完成后 6、12、18 和 24 个月）的作用进行了评估，发现使用 PET 扫描的监测有助于早期复发的检出。⁹¹ 在本研究的侵袭性淋巴瘤患者队列 (n=183) 中，后续 PET 扫描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%；错误阳性扫描率非常低，约为 1%（包括惰性和侵袭性 NHL 患者队列）。⁹¹ 183 例中有 8 例 (4%) 为无结果的 PET 扫描，其中 6 例根据活检评估确定为复发。另一项回顾性研究在诱导后取得 CR 的 DLBCL 患者 (N=75) 中，对后续 PET/CT 扫描的疗效进行了评估，后续 PET/CT 检出 27 例复发，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。

⁹² 此研究中，患者年龄 (>60 岁) 和存在复发临床体征均为疾病复发的重要预测因素。

来自最近的回顾性研究的数据还表明，伴 PET/CT 扫描的常规监测在大多数 DLBCL 患者的复发检测中的作用有限。⁹³⁻⁹⁵ 一项比较单独接受 CHOP 和 R-CHOP 治疗的 DLBCL 患者的监测性 PET 扫描表现的研究发现，接受 R-CHOP 治疗的患者的假阳性结果较高 (77% 对 26%； $P < 0.001$)。⁹³ 另一项研究报道了监测 PET-CT 扫描在 IPI 评分 <3 的患者的阳性预后值为 56%，而 IPI 评分 ≥ 3 的患者为 80%，表明原发性治疗后，监测 PET-CT 在大多数 CR 患者中的作用非常有限。⁹⁴ 另一项多机构回顾性研究评估了两组接受基于蒽环类抗生素化学免疫疗法的独立的前瞻性队列 DLBCL 患者的监测扫描效用。⁹⁵ 在一个队列中 ($n = 680$ ；552 例患者进入治疗后观察)，治疗后监测扫描在计划随访期间仅在 1.6% 的患者 (9/552 名患者) 中检测到临床表现之前的 DLBCL 复发。在另一队列中 ($n = 261$ ；222 例患者进入治疗后观察)，影像学监测仅在 1.8% 的患者 (4/222 名患者) 中检测到无症状复发。丹麦和瑞典淋巴瘤患者基于人口的研究注册数据同样显示，基于影像学的监测策略对 DLBCL 患者首次完全缓解的生存率无影响。⁹⁶

一项多机构回顾性研究评估了两组接受基于蒽环类抗生素化学免疫疗法的独立的前瞻性队列 767 名 DLBCL 患者的 24 个月 EFS (EFS24)。⁹⁷ 获得 EFS24 的患者具有相当与年龄匹配和性别匹配的一般人口的 OS ($P = 0.25$)。这也在另外一个数据集中得到证实，其中包括来自 GELA LNH2003B 计划的 820 名患者和法国基于医院的注册数据 ($P = 0.71$)。这些数据表明，EFS24 应该有助于后期治疗监测、患者咨询和作为 DLBCL 患者临床研究的终点的发展策略。

在没有证据表明常规影像学监测复发能够改善结局的情况下，NCCN 指南不建议使用 PET 或 CT 对已经获得初始治疗 CR 的 I-II 期疾病患者进行常规监测。对于获得初期治疗缓解的 III-IV 期疾病患者，NCCN 指南建议治疗完成后 2 年内 (之后没有进行的常规影像学监测)，最多每六个月进行一次 CT 扫描，除非有临床指征。当进行影像学检测时，对于大多数患者而言，CT 扫描优于 PET/CT。PET/CT 可能是主要伴有骨骼表现的患者的最优方案，需要注意的是，骨重塑也可能是 FDG-avid，因此推荐在进行二线治疗之前使用活检用于 PET 阳性部位。

I-II 期患者治疗中期和治疗结束时的疗效评价

当治疗计划包括放疗时，应在放疗开始前完成一线化学免疫治疗后进行再分期，因为放疗的剂量将受到结果的影响 (见指南中的“放疗原则”部分)。如果中期再分期显示 CR (PET 阴性)，相同放疗剂量的既定疗程完成。如果中期再分期显示 PR (PET 阳性)，推荐加大放疗剂量 (见《指南》中的“放疗原则”部分)。对于中期 PR 患者，纳入临床试验是合适的方案。目前，没有数据表明 3 周期后持续 PET 阳性获 PR 的患者应改变疗法。如果 6 周期 RCHOP 后 PET 扫描呈阳性，则患者可以进行二线治疗，继以 HDT/ASCR 伴或不伴放疗。原发难治性或进展性疾病的患者按难治性或复发疾病治疗。治疗结束时再分期后，建议对达到完全缓解 (CR) 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)。仅当有临床指征时，推荐在这些患者中进行随访 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。姑息性放疗建议用于选定的不适宜化学免疫疗法的患者。

III-IV 期患者治疗中期和治疗结束时的疗效评价

如果中期分期 (2 - 4 个周期 R-CHOP-21 后) 表现出 CR 和 PR，总计 6 个周期 R-CHOP 既定疗程完成。在治疗完成时，对患者进行治疗结束再

分期。治疗结束时再分期后，达到完全缓解的患者首选进行观察。考虑对选定高危患者初始巨块型病变实施放疗（2B 类推荐）或实施 HDT/ASCR 一线巩固治疗。^{60,61} 对于 CR 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 个月进行一次后续影像学 CT 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。姑息性放疗建议用于选定的不适宜化学免疫疗法的患者。

复发或难治性病变

一项国际大型随机 III 期试验（PARMA 研究）显示 HDT/ASCR 对复发或难治性病例具有较好疗效。⁹⁸ 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）治疗有效的 DLBCL 患者（N=109）被随机分为额外 DHAP 化疗 + 放疗，或放疗 + HDT/ASCR 两个治疗组。移植组中的 5 年 EFS 率（46% 对 12%； $P=0.001$ ）和 5 年 OS 率（53% 对 32%； $P=0.038$ ）均显著高于非移植组。⁹⁸ 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。⁹⁹ 该分析中 25% 患者在 ASCR 前曾接受基于利妥昔单抗治疗。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； $P<0.001$ ）。⁹⁹

可使用二线年龄调整的 IPI 对二线治疗的疗效进行预测。^{100,101} 此外，移植前 PET 扫描已确认为 HDT/ASCR 后的预测因素。^{102,103} 移植前 PET 阳性和化疗耐药的出现意味着结局较差。^{104,105} 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。¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

利妥昔单抗单药治疗对于复发或难治性 DLBCL 具有中度活性，仅适用于年老体弱的患者。¹⁰⁹ 多种化疗方案（± 利妥昔单抗）例如 DHAP（地塞米松、顺铂、阿糖胞苷）、ESHAP（依托泊苷、甲基强的松龙、阿糖胞苷、顺铂）、ICE（异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷）、MINE（美司钠、异环磷酰胺、米托蒽醌、依托泊苷）、EPOCH 和 CEPP（环磷酰胺、依托泊苷、强的松、丙卡巴肼）已在复发或难治性 DLBCL 患者中进行了评估。¹¹⁰⁻¹¹⁸ 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 ICE (R-ICE) 方案达到的 ORR 为 71%（25% 获 CR），预期的 1 年 EFS 率和 OS 率分别为 60% 和 72%。¹¹⁴ 在一项 II 期研究中，R-ICE 方案可使复发或难治性 DLBCL 患者（N=34）的完全缓解率达 53%，明显优于单用 ICE 的历史对照组（27%）。¹¹⁵

一项国际随机组间研究（CORAL 研究；N=477）对比了 R-ICE 和 R-DHAP 继以在所有化疗敏感的患者中进行 ASCR，作为复发性 DLBCL 患者二线治疗的疗效。^{119,120} 治疗组的结局之间无显著差异。R-ICE 后总缓解率为 63%，而 R-DHAP 后为 64%。R-ICE 组的 4 年 EFS 率为 26%，而 R-DHAP 组为 34%（ $P=0.2$ ），4 年 OS 率分别为 43% 和 51%（ $P=0.3$ ）。¹²⁰ 值得注意的是，初始 R-CHOP 治疗后 1 年内复发的患者，其结局特别差，3 年 PFS 仅为 23%。而且，伴 MYC 基因重排患者亚组（同时伴或不伴 BCL2 和/或 BCL6 基因重排）结局较差，与治疗分组无关。¹²¹ 伴 MYC 基因重排患者组的 4 年 PFS 为 18%，而不伴 MYC 基因重排组为 42%（ $P=0.032$ ）；4 年 OS 率分别为 29% 和 62%（ $P=0.011$ ）。伴

NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

MYC 基因重排患者中，R-DHAP 的 4 年 PFS 为 17%，R-ICE 的 4 年 PFS 为 19%；OS 率分别为 26% 和 31%。¹²¹ 这些低危患者需要新的治疗方法。有趣的是，CORAL 研究的亚组分析 (Bio-CORAL) 显示，对于 GCB 表型患者（根据 Hans 算法），R-DHAP 的 PFS 率更高（3 年 PFS 为 52% 对 R-ICE 组 31%）。¹²² 这种差异不存在于非 GCB 表型患者组（R-DHAP 组 3 年 PFS 为 32% 对 R-ICE 组 27%）。¹²² R-DHAP 和 R-ICE 可被接受用于复发或难治性 DLBCL 患者。

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。ASCR 后随机接受利妥昔单抗维持治疗或观察 (n=242) 的患者中，两个随机组的 4 年 EFS (ASCR 后) 相似：利妥昔单抗组 52% 对观察组 53%。¹²⁰ 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反应。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。¹²⁰

基于吉西他滨的化疗方案，例如 GDP（吉西他滨、地塞米松、顺铂）和 GemOX（吉西他滨、奥沙利铂），¹²³⁻¹²⁸ 苯达莫司汀和利妥昔单抗 (BR) 和来那度胺（± 利妥昔单抗）¹³³⁻¹³⁷ 也已在复发或难治性 DLBCL 患者中进行了评估。

GemOx 联合利妥昔单抗 (R-GemOx) 在不适合移植的复发或难治性 DLBCL 患者中进行了评估。^{124,126,127} 在一项 46 例复发/难治性 B- 细胞淋巴瘤患者的先导性研究中，大部分患者 (72%) 患有 DLBCL，R-GemOx 得到 ORR 为 83%，一半患者获得 CR。¹²⁴ 在该研究中，2 年 EFS 和 OS 率分别为 43% 和 66%。在随后的多中心 II 期研究中，49 例复发或难治性 DLBCL 患者中，R-GemOx 得到 ORR 为 61%（44% 获 CR 及 17% 获 CR）。¹²⁷ 5 年 PFS 和 OS 率分别为 12.8% 和 13.9%。

一项小规模剂量递增研究中，在复发/难治性侵袭性 NHL 患者 (N=9; DLBCL, n=5) 中，苯达莫司汀在 BR 方案中的给药剂量为 90 mg/m² (n=3) 时，1 名患者取得 PR，而当苯达莫司汀给药剂量为 120 mg/m² (n=6) 时，5 名患者取得 CR，1 名患者取得 PR。¹³⁰ 在一项近期的 II 期研究中，复发/难治性 DLBCL 患者 (N=59; 中位年龄 67 岁) 采用 BR 方案（苯达莫司汀剂量 120 mg/m²）的 ORR 为 63%，37% 患者获 CR。¹³¹ 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%) 曾接受过基于利妥昔单抗方案的既往治疗。¹³¹ 中位 PFS 约为 7 个月。最常见的 3 或 4 级毒性反应为中性粒细胞减少症 (76%) 和血小板减少症 (22%)。¹³¹ 在老年复发/难治性 DLBCL 患者 (59 名患者; 中位年龄 74 岁; 48 位可供评估患者) 中，BR 方案（苯达莫司汀的剂量为 120 mg/m²）的 ORR 为 52%（15.3% 患者获 CR，30.5% 获 PR）。¹³² 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 级毒性。

已显示来那度胺单一疗法在复发性或难治性 DLBCL 患者中的 ORR 为 28%。^{133,134} 回顾性分析数据表明非 GCB DLBCL 患者的缓解率高于 GCB-DLBCL 患者 (ORR: 52.9% 对 8.7%; $P=0.006$; CR 率: 23.5% 对 4.3%)。¹³⁵ 在一项多中心随机研究中，102 名复发/难治性 DLBCL 患者 (≥2 次既往治疗或适合干细胞移植; GCB-DLBCL, n=48; 非 GCB DLBCL, n=54) 随机分配到来那度胺单一疗法或单药治疗研究组。¹³⁸ 与 GCB 亚型患者相比，来那度胺在非 GCB 亚型患者中的 ORR、PFS 和 OS 均获得改善。在另一项 II 期试验中，45 名复发性或难治性 DLBCL 患者 (n=32)，伴转化大细胞淋巴瘤 (n=9) 或 3 级滤泡性淋巴瘤 (n=4) 患者，来那度胺联合利妥昔单抗产生 33% 的 ORR。¹³⁶ 中位缓解持续时间、PFS 和 OS 分别为 10.2 个月、3.7 个月和 10.7 个月。¹³⁶ 骨髓抑制是最常见的 3 级或 4 级毒性。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

Brentuximab vedotin 是一种 CD30 靶向抗体药物偶联物，已被证明对 CD30 阳性的复发性或难治性淋巴瘤患者有效。一项 2 期、开放标记研究对 brentuximab vedotin 在复发性或难治性 CD30 阳性 NHL 中的疗效进行了评估。¹³⁹ 在一项包含 49 名 DLBCL 患者的计划亚组分析中，ORR 为 44% (17% 获 CR)，中位持续时间为 16.6 个月。虽然缓解与 CD30 表达水平之间没有统计学相关性，但所有疾病缓解的患者均可获得通过 IHC 进行量化的 CD30。

Brentuximab vedotin（用于 CD30 阳性 DLBCL）、来那度胺 ± 利妥昔单抗（用于非 GCB-DLBCL）以及苯达莫司汀 ± 利妥昔单抗已被纳入为不适合 HDT/ASCR 的复发或难治性 DLBCL 患者的治疗选择。

NCCN 建议

所有复发或难治性 DLBCL 患者应考虑参加现有的临床试验。HDT/ASCR 是复发后对化疗敏感的复发或难治性 DLBCL 患者的治疗选择。适合 HDT/ASCR 的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对先前的利妥昔单抗治疗具难治性）。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）
- 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）

二线治疗后完全缓解或部分缓解的患者应考虑进一步的 HDT/ASCR 巩固治疗（完全缓解患者, 1 类推荐）± 放疗。^{98,99} HDT/ASCR 治疗前行 ISRT 具有良好的局部控制及改善结局的作用。¹⁴⁰ 可以在 ASCR 前后对

既往阳性有限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，无合适的临床试验的情况下，患者也可以接受单用利妥昔单抗治疗或以下化疗方案（± 利妥昔单抗）。

- 苯达莫司汀
- Brentuximab vedotin 用于 CD30+ 疾病（2B 类推荐）
- CEPP
- CEOP（环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱、强的松）
- DA-EPOCH
- GDP
- 吉西他滨、地塞米松、卡铂
- GemOx
- 来那度胺（非 GCB DLBCL）

HDT/ASCR 治疗后复发的患者应该参加临床试验或治疗应当个体化。然而，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可用化疗方案中进一步获益。

原发纵隔大 B- 细胞淋巴瘤

PMBL 是一种不同的 NHL 亚型，在组织学上与 DLBCL 无法区分，这种情况往往发生在中年龄为 35 岁的年轻人中，女性占主导地位。

^{141,142} PMBL 起源于胸腺 B- 细胞并局部蔓延至锁骨上方、颈部、肺门淋巴结并扩散转移至纵隔和肺。¹⁴¹ 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。¹⁴² 临床症状与纵隔肿块的生长相关，包括上腔静脉 (SVC) 综合征、心包和胸腔积液。

GEP 表明 PMBL 与 DLBCL 具有显著差异，但 PMBL 基因表达谱与经典霍奇金淋巴瘤 (CHL) 相似。^{143,144} 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+，且 BCL2 和 BCL6 的表达多变。超过 80% 的患者 CD30 的表达为弱表达并且表达有差异，且偶尔表达 CD15。¹⁴² 8%-32% 的患者可见 CD10 阳性。PMBL 的另一个特点是 HLA I 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 的细胞遗传学异常较为常见，其中包括 9p24 染色体 (50%-75% 的患者涉及 *JAK2*) 和 2p15 染色体 (涉及 *c-REL*，编码某一种 NF- κ B 家族中的转录因子) 的增多，以及染色体 1p、3p、13q、15q 和 17p 的丢失。¹⁴² 在诊断时，年龄调整的 IPI 对确定 PMBL 的预后的作用有限。^{141,145,146} MSKCC 回顾性分析了 141 名患者，发现 2 个或 2 个以上的结外病变以及所接受的初始治疗是 EFS 预测因素，但 OS 的预测因素仅有初始治疗一项。¹⁴⁵

回顾性分析发现，强化化疗方案好像比 CHOP¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ 方案更有效，并且加用 IFRT 可改善 PFS；但是，这些研究都是在利妥昔单抗时代之前进行的。^{149,150} 随后的回顾性研究结果表明，尽管将利妥昔单抗加入到 MACOP-B (甲氨蝶呤、亚叶酸、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、强的松和博来霉素) 或者 VACOP-B (依托泊苷、亚叶酸、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、强的松和博来霉素) 似乎并没有导致临床结果的显著差异，但其加入到 CHOP 可改善 PMBL 的患者的结局。¹⁵¹⁻¹⁵⁵ 在一项对随机 MinT 研究中 PMBL 患者亚组 (N=87) 的分析中，对 CHOP 相似方案 ± 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%； $P=0.158$)。¹⁵² 然而，MinT 研究仅包含了 IPI 评分 0-1 的年轻低危患者。最近一项随访报告中，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 年时仍然显著 (79% 对 47%； $P=0.011$)。¹⁵⁴ 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%； $P<0.001$)。¹⁵⁴ 在一项 95 例接受化疗 (VACOP-B 或 CHOP) ± 利妥昔单抗治疗的患者中进行的回顾性分析中，接受基于利妥昔单抗的化疗的患者的 PFS 和 OS 率分别为 79% 和 97%，而接受单独化疗的患者分别为 58% 和 88%。接受 R-VACOP-B、R-CHOP、VACOP-B 和 CHOP 治疗的患者的 5 年 PFS 率分别为 83%、69%、62% 和 20%。¹⁵⁵ 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。¹⁵⁶ 在中位随访时间为 3 年时，存活患者中的 OS 和 PFS 率分别为 88% 和 78%。¹⁵⁶ 一项对接受 R-CHOP 治疗的 63 名 PMBL 患者的回顾性分析发现，主要诱导失败率达 21% (伴结局不良预后因素：晚期和高危 IPI 评分)，表明 R-CHOP 可能不是 PMBL 中的最佳化疗基础方案，特别是对于高危患者。¹⁵⁷

同样评估了 DA-EPOCH-R 在小群体 PMBL 患者中的疗效。^{158,159} 一项小型前瞻性 NCI 研究显示，DA-EPOCH-R 不伴 RT，在中位随访 4 年时取得令人鼓舞的 91% 的 EFS 率。随后一项来自 NCI 的前瞻性 II 期研究中，评估了 DA-EPOCH-R (6-8 周期) 和粒细胞集落刺激因子 (不伴 RT) 对 51 名初治 PMBL 患者的疗效。¹⁵⁸ 29% 的患者出现 IV 期病变。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 级中性粒细胞减少和血小板减少分别发生于 50% 和 6% 的疗程中。需住院治疗的发热性中性粒细胞减少发生于 13% 的疗程中。¹⁵⁸ 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放疗的需要。一项单机

构回顾分析也显示，R-CHOP/R-VACOP-B 伴 RT 和 DA-EPOCH-R 不伴 RT 使 I-II 期 PMBL 患者获得很好的结局。¹⁵⁹

巩固性放疗的作用尚不明确。一些研究已经评估了 PET 扫描（基于 5-PS）对确认高危疾病进展患者（其在完成化疗后可考虑行 RT）的效用。^{160,161} 然而，这些结果需要经较大的前瞻性随机试验证实。

由于缺乏随机临床试验，PMBL 患者的最佳一线治疗较其他 NHL 亚型更具争议。然而，根据可获得的数据，包含了以下一线治疗方案。

- R-CHOP（6 周期）± 放疗
- DA-EPOCH-R（6 周期）¹⁵⁸± 放疗（仅用于持续性 PET 阳性局部疾病）
- R-CHOP（4 周期）继以 ICE（3 周期）¹⁵⁶± 放疗（2B 类推荐）

治疗后 PET-CT 很重要；如果治疗结束时 PET-CT 扫描呈阴性且原发病变为非巨块型，患者可进行观察。纵隔残留包块常见。对于初始接受 R-CHOP 治疗的患者，应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。在更为强劲治疗（如 DA-EPOCH-R）后 PET-CT 呈阴性患者，观察可能是合适的选择。如果 PET-CT 呈阳性，在考虑进一步治疗前，建议对患者进行活检。

灰区淋巴瘤

灰区淋巴瘤（2008 年 WHO 分类中包括的临床诊断类别）是指介于 DLBCL 与经典霍奇金淋巴瘤（cHL）之间具有中间特征的一组淋巴瘤。

^{154,162-165} 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。灰区淋巴瘤的形态特征为弥漫纤维间质中多形性细胞的片状生长；通常比 PMBL 中细胞更大及更具多形性，并且有时类似腔隙或霍奇金样细胞。¹⁶⁴ 不伴中性粒细胞浸润性坏死频发。^{154,162,164} 灰区淋巴

瘤患者可能表现纵隔或非纵隔疾病。纵隔灰区淋巴瘤较常见于 20 - 40 岁的年轻成年男性，其特征为大型前纵隔肿块伴或不伴锁骨上淋巴结受累。^{162,163,165} 非纵隔灰区淋巴瘤发生在老年患者中，相比纵隔灰区淋巴瘤具有更高的骨髓受累发生率，超过一例结外疾病，晚期疾病和高危 IPI 评分。¹⁶⁶ 在一项 112 例灰区淋巴瘤患者的回顾性多中心分析中，43% 的患者发现纵隔表现，而 57% 表现为非纵隔灰区淋巴瘤。¹⁶⁶

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。^{162,164,167} BCL6 表达不定。EBV 较常为阴性。^{162,163} 若形态学上与 PMBL 相近，缺乏 CD20 或 CD15 阳性，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。¹⁶² 一项研究中，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）。¹⁶⁸ 灰区淋巴瘤患者的甲基化谱介于 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 cHL，而灰区淋巴瘤混有两者的（甲基化）状态。研究者的结论为，纵隔灰区淋巴瘤独特的表观遗传学状态为其在 2008 WHO 分类中被定为一个独立的疾病提供了证明。¹⁶⁸

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好像比 PMBL 或 cHL 更差。^{164,167,169} 一项前瞻性研究在小群体伴纵隔灰区淋巴瘤患者 (n=24) 中评估了 6 - 8 周期 DA-EPOCH-R 方案的疗效，发现中位随访 59 个月时，EFS 和 OS 分别为 62% 和 74%。¹⁷⁰ 中位随访 5

年发现，与参加同一研究的 PMBL 患者 ($n = 51$) 相比，纵隔灰区淋巴瘤患者 EFS (62% 对 93%; $P = 0.0005$) 与 OS (74% 对 97%; $P = 0.0012$) 显著更低。在一项灰区淋巴瘤患者的多中心回顾性分析 (无中心病理评估) 中，接受 CHOP 样方案 ± 利妥昔单抗治疗的患者结局优于接受 ABVD 治疗的患者，2 年 PFS 率分别为 52% 和 22%。¹⁶⁶

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。尽管患者通常用 DLBCL 患者的多药化疗方案进行治疗，但对于灰区淋巴瘤患者的管理尚不存在护理或共识标准。对表达 CD20 的肿瘤患者通常建议加用利妥昔单抗。无合适的临床试验的情况下，应考虑 R-CHOP-21 或 DA-EPOCH-R。鉴于用传统化疗方案治疗的灰区淋巴瘤显示出较差结局这一事实，应该强烈考虑对适合进行放疗的患有局限期病变的患者进行巩固性放疗。

双重打击淋巴瘤

除通过 FISH 或标准细胞遗传学检测的 *BCL2* 和/或 *BCL6* 基因重排以外，还伴有 *MYC* 基因重排的不能分类的 DLBCL 或高级 B 细胞淋巴瘤 (介于 DLBCL 和 BL 之间) 被称为双重打击淋巴瘤 (DHL)。免疫组化染色也可以鉴别具有 *MYC* 和 *BCL2* 蛋白双重表达的 DLBCL，被称作双重表达 DLBCL (DEL)。^{171,172} 相较于 DLBCL 患者，这些患者整体预后较差，但是并没有达到根据基因重排的真正 DHL 患者的程度。FISH 检测 *MYC*、*BCL2* 以及 *BCL6* 基因重排推荐用于有 *MYC* 表达以及经 IHC 证实伴有 *BCL2* 或 *BCL6*，以及 GCB 样免疫表型的患者。几乎所有的 DHL 都是 GCB-DLBCL，其特点是具有高度侵袭性的疾病行为，并且病理特征与 DLBCL、伯基特淋巴瘤 (BL)、B- 淋巴细胞淋巴瘤/白血病 (B-LBL) 有重叠。¹⁷³ 已经在 2% 到 11% 的新诊断 DLBCL 患者中观察到双重打击淋巴瘤。

双重打击淋巴瘤呈高度侵袭性，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，临床结局也仍然很差。^{171,172,174,175} 在一系列 193 名采用标准 R-CHOP 方案治疗的 DLBCL 患者中，与未患双重打击淋巴瘤的患者相比，双重打击淋巴瘤患者的中位 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 75%; $P=0.002$) 显著更低。¹⁷¹ 在有更长随访时间的另一项研究中，接受 R-CHOP 治疗的双重打击 DLBCL 患者的 5 年 PFS 和 OS 分别为 18% 和 27%。¹⁷² 这些研究同样显示，*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。^{171,172} 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 的显著独立预后因素。^{171,172}

回顾性研究数据表明，更强化的化疗方案可能获得更好的疗效。¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ 在一项 106 名患者的多中心回顾性分析 (77% 患者患有特征为 *MYC* 和 *BCL2* 基因重排的双重打击淋巴瘤) 中，强化方案治疗，例如 DA-EPOCH-R、R-HyperCVAD (利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松) 或 R-CODOX-M/IVAC (利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、甲氨蝶呤/异环磷酰胺、依托泊苷、大剂量阿糖胞苷) 相比 R-CHOP，获得更优的完全缓解和 PFS。¹⁷⁶ 一项最近的荟萃分析将接受更高强度方案 (包括 R-HyperCVAD、R-CODOX-M/IVAC 或 R-EPOCH) 的患者与接受一线治疗中的标准剂量方案 (R-CHOP) 的患者的生存结局进行了对比。¹⁷⁹ R-CHOP、DA-EPOCH-R 和其他剂量强化方案的中位 PFS 分别为 12.1、22.2 和 18.9 个月。相比 R-CHOP，DA-EPOCH-R 显著降低了进展风险；然而，两治疗方法之间的 OS 未见显著差异。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

一项前瞻性 II 期研究（52 名新诊断的 DLBCL 或介于 DLBCL 和 BL 之间的不能分类的 B- 细胞淋巴瘤患者）对 DA-EPOCH-R 进行了评估。¹⁸⁰ 所有患者均伴 *MYC* 基因重排。分别有 45% 和 56% 的患者确定为 *BCL2* 基因重排和 *BCL2* 过表达。本研究的初步报告显示，中位随访 14 个月时，所有患者 PFS 和 OS 分别为 79% 和 77%。*BCL2* FISH 检测阳性（双重打击）和 IHC 检测阳性的患者，PFS 分别为 87% 和 64%。¹⁸⁰ 需要额外的前瞻性研究评估双重打击淋巴瘤患者 DA-EPOCH-R 及其他方案以及干细胞移植策略的疗效。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。

治疗 DHL 患者并发 *MYC* 和 *BCL2* 基因重排以及 DEL 的护理标准尚未确立。R-CHOP 常伴不良结局。NCCN 各成员机构使用 DA-EPOCH-R、R-HyperCVAD（与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替应用）或 R-CODOX-M/R-IVAC 治疗 DHL。一些 NCCN 成员机构也进行了 HDT/ASCR；但其作用尚未确定。目前，没有数据支持在 DEL 治疗中某种方案优于另一种，另外需要进行临床试验。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

参考文献

1. Al-Hamadani M, Habermann TM, Cerhan JR, et al. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. *Am J Hematol* 2015;90:790-795. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26096944>.
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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498406>.
8. Tzankov A, Xu-Monette ZY, Gerhard M, et al. Rearrangements of MYC gene facilitate risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab-CHOP. *Mod Pathol* 2014;27:958-971. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24336156>.
9. Nowakowski GS, LaPlant B, Macon WR, et al. Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-Cell lymphoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2015;33:251-257. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25135992>.
10. Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 2015;21:922-926. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26193343>.
11. U.S. National Library of Medicine Key MEDLINE® Indicators 可见于: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html.
12. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19880778>.
13. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22251940>.
14. 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. 可见于: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM369436.pdf>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

15. Juweid ME. FDG-PET/CT in lymphoma. *Methods Mol Biol* 2011;727:1-19. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21331925>.

16. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-3068. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113753>.

17. Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, et al. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:565-574. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24281821>.

18. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8141877>.

19. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised international prognostic index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard ipi for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2006;109:1857-1861. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105812>.

20. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24264230>.

21. El-Galaly TC, Villa D, Alzahrani M, et al. Outcome prediction by extranodal involvement, IPI, R-IPI, and NCCN-IPI in the PET/CT and rituximab era: A Danish-Canadian study of 443 patients with diffuse-large B-cell lymphoma. *Am J Hematol* 2015;90:1041-1046. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26260224>.

22. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506165>.

23. Laskin JJ, Savage KJ, Voss N, et al. Primary paranasal sinus lymphoma: natural history and improved outcome with central nervous system chemoprophylaxis. *Leuk Lymphoma* 2005;46:1721-1727. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16263574>.

24. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19353238>.

25. 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. *Hematological Oncology* 2013;31(Suppl 1):Abstract 047. 可见于: <http://dx.doi.org/10.1002/hon.2057>.

26. Savage KJ, Zeynalova S, Kansara RR, 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:Abstract 394. 可见于: <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/394.abstract>.

27. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9647875>.

28. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773170>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

29. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15210738>.

30. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17228021>.

31. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413640>.

32. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648042>.

33. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940214>.

34. Odejide OO, Cronin AM, Davidoff AJ, et al. Limited stage diffuse large B-cell lymphoma: comparative effectiveness of treatment strategies in a large cohort of elderly patients. Leuk Lymphoma 2015;56:716-724. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24913508>.

35. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15788496>.

36. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22118442>.

37. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7680764>.

38. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11807147>.

39. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867204>.

40. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20548096>.

41. Sonneveld P, van Putten W, Holte H, et al. Intensified CHOP with rituximab for intermediate or high-risk Non-hodgkin's lymphoma: interim



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

analysis of a randomized phase III trial in elderly patients by the Dutch HOVON and Nordic Lymphoma Groups [abstract]. *Blood* 2005;106:Abstract 16. 可见于:
<http://www.bloodjournal.org/content/106/11/16>.

42. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16754935>.

43. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829664>.

44. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019482>.

45. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15016643>.

46. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18226581>.

47. 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]. *J Clin Oncol* 2011;29:Abstract 8029. 可见于:
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/8029.

48. Held G, Murawski N, Ziepert M, et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;32:1112-1118. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24493716>.

49. Held G, Zeynalova S, Murawski N, et al. Impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement. *J Clin Oncol* 2013;31:4115-4122. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24062391>.

50. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23615461>.

51. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23578722>.

52. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, et al. Optimization of Rituximab for Treatment of DLBCL in Young, High-Risk Patients-Results of the Dense-R-CHOEP Trial of the German High-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2015;126:474-474. 可见于:
<http://www.bloodjournal.org/content/126/23/474.abstract>.

53. 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



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol* 2012;13:1250-1259. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23168367>.

54. Pfreundschuh M, Muller C, Zeynalova S, et al. Suboptimal dosing of rituximab in male and female patients with DLBCL. *Blood* 2014;123:640-646. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297867>.

55. Pfreundschuh M, Held G, Zeynalova S, et al. Increased rituximab (R) doses and effect on risk of elderly male patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: Results from the SEXIE-R-CHOP-14 trial of the DSHNHL [abstract]. *J Clin Oncol* 2014;32 (15_suppl):Abstract 8501. 可见于:
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/15_suppl/8501.

56. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22133772>.

57. Purroy N, Bergua J, Gallur L, et al. Long-term follow-up of dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor prognosis large B-cell lymphoma. A phase II study conducted by the Spanish PETHEMA Group. *Br J Haematol* 2015;169:188-198. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25521006>.

58. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482186>.

59. 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. 可见于:
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/8536.

60. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944137>.

61. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24171516>.

62. 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. 可见于:
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/8003.

63. 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)[abstract]. *Blood* 2012;120:Abstract 688. 可见于:
<http://www.bloodjournal.org/content/120/21/688>.

64. 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



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

from a prospective phase II study. Haematologica 2002;87:822-827. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12161358>.

65. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15621843>.

66. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071492>.

67. 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. 可见于: <http://www.bloodjournal.org/content/114/22/408>.

68. Fields PA, Townsend W, Webb A, et al. De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: a United Kingdom National Cancer Research Institute trial. J Clin Oncol 2014;32:282-287. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24220559>.

69. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564149>.

70. Holte H, Leppa S, Bjorkholm M, et al. Dose-densified chemoimmunotherapy followed by systemic central nervous system

prophylaxis for younger high-risk diffuse large B-cell/follicular grade 3 lymphoma patients: results of a phase II Nordic Lymphoma Group study. Ann Oncol 2013;24:1385-1392. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23247661>.

71. Cheah CY, Herbert KE, O'Rourke K, et al. A multicentre retrospective comparison of central nervous system prophylaxis strategies among patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. Br J Cancer 2014;111:1072-1079. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25072255>.

72. Ferreri AJ, Bruno-Ventre M, Donadoni G, et al. Risk-tailored CNS prophylaxis in a mono-institutional series of 200 patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. Br J Haematol 2015;168:654-662. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25312994>.

73. Kumar A, Vanderplas A, LaCasce AS, et al. Lack of benefit of central nervous system prophylaxis for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: findings from a large national database. Cancer 2012;118:2944-2951. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006274>.

74. Tomita N, Takasaki H, Ishiyama Y, et al. Intrathecal methotrexate prophylaxis and central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma following rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone. Leuk Lymphoma 2015;56:725-729. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24913502>.

75. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342337>.

76. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Early restaging positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2002;13:1356-1363. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196360>.

77. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15860666>.

78. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074215>.

79. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20212248>.

80. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22234681>.

81. Carr R, Fanti S, Paez D, et al. Prospective international cohort study demonstrates inability of interim PET to predict treatment failure in diffuse large B-cell lymphoma. J Nucl Med 2014;55:1936-1944. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25429159>.

82. Dabaja BS, Vanderplas AM, Crosby-Thompson AL, et al. Radiation for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: analysis of the National Comprehensive Cancer Network lymphoma outcomes project.

Cancer 2015;121:1032-1039. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25492236>.

83. Mamot C, Klingbiel D, Hitz F, et al. Final Results of a Prospective Evaluation of the Predictive Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP-14 (SAKK 38/07). J Clin Oncol 2015;33:2523-2529. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26150440>.

84. Swinnen LJ, Li H, Quon A, et al. Response-adapted therapy for aggressive non-Hodgkin's lymphomas based on early [18F] FDG-PET scanning: ECOG-ACRIN Cancer Research Group study (E3404). Br J Haematol 2015;170:56-65. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25823885>.

85. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol 2014. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113771>.

86. Barrington SF, Qian W, Somer EJ, et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:1824-1833. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20505930>.

87. Meignan M, Gallamini A, Haioun C, Polliack A. Report on the Second International Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8-9 April 2010. Leuk Lymphoma 2010;51:2171-2180. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21077737>.

88. Meignan M, Gallamini A, Itti E, et al. Report on the Third International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 26-27 September 2011 and Menton



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

2011 consensus. Leuk Lymphoma 2012;53:1876-1881. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22432519>.

89. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12691151>.

90. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16672295>.

91. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19273712>.

92. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20139151>.

93. Avivi I, Zilberlicht A, Dann EJ, et al. Strikingly high false positivity of surveillance FDG-PET/CT scanning among patients with diffuse large cell lymphoma in the rituximab era. Am J Hematol 2013;88:400-405. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23423884>.

94. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23807169>.

95. Thompson CA, Ghesquieres H, Maurer MJ, et al. Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma. J

Clin Oncol 2014;32:3506-3512. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25267745>.

96. El-Galaly TC, Jakobsen LH, Hutchings M, et al. Routine Imaging for Diffuse Large B-Cell Lymphoma in First Complete Remission Does Not Improve Post-Treatment Survival: A Danish-Swedish Population-Based Study. J Clin Oncol 2015;33:3993-3998. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26438115>.

97. Maurer MJ, Ghesquieres H, Jais JP, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. J Clin Oncol 2014;32:1066-1073. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24550425>.

98. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7477169>.

99. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22005647>.

100. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12676776>.

101. 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



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

complete or partial remission. Biol Blood Marrow Transplant 2007;13:486-492. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382255>.

102. 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 2008;113:2496-2503. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18833583>.

103. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12609836>.

104. 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. 可见于:
<http://www.bloodjournal.org/content/114/22/881>.

105. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139730>.

106. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208832>.

107. Caballero MD, Pérez-Simón JA, Iriando 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12488306>.

108. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367411>.

109. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9731049>.

110. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16982464>.

111. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8201379>.

112. 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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736227>.

113. 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



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

lymphoma. Ann Oncol 2003;14 Suppl 1:i5-10. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736224>.

114. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736226>.

115. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14739217>.

116. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11054436>.

117. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998858>.

118. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2207307>.

119. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660832>.

120. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23091101>.

121. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22408263>.

122. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21947824>.

123. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15386331>.

124. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17496309>.

125. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18005385>.

126. Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. Cancer Chemother Pharmacol 2009;64:907-916. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19219604>.

127. 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 Association trial. Haematologica 2013;98:1726-1731. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23753028>.

128. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. J Clin Oncol 2014;32:3490-3496. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25267740>.

129. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181253>.

130. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21624007>.

131. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23650408>.

132. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23955074>.

133. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18606983>.

134. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21228334>.

135. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21495023>.

136. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23545991>.

137. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24030098>.

138. Czuczman MS, Davies A, Linton KM, et al. A Phase 2/3 Multicenter, Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Lenalidomide Versus Investigator's Choice in Relapsed/Refractory DLBCL. Blood 2014;124:628-628. 可见于: <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/628.abstract>.

139. Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. Blood



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

2015;125:1394-1402. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25573987>.

140. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18332466>.

141. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8669537>.

142. Faris JE, LaCasce AS. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009;7:125-133. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19367254>.

143. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12975453>.

144. 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* 2003;102:3871-3879. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12933571>.

145. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16115124>.

146. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236753>.

147. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14735179>.

148. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12495899>.

149. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18472357>.

150. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379431>.

151. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858058>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

152. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20724576>.

153. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22282906>.

154. 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. 可见于:

<http://www.bloodjournal.org/content/120/21/1612>.

155. Avigdor A, Sirotkin T, Kedmi M, et al. The impact of R-VACOP-B and interim FDG-PET/CT on outcome in primary mediastinal large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2014;93:1297-1304. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24595734>.

156. 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. 可见于:

<http://www.bloodjournal.org/content/116/21/420>.

157. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23734654>.

158. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23574119>.

159. Binkley MS, Hiniker SM, Wu S, et al. A single-institution retrospective analysis of outcomes for stage I-II primary mediastinal large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy with or without radiotherapy. *Leuk Lymphoma* 2015;1-5. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26159046>.

160. Martelli M, Ceriani L, Zucca E, et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *J Clin Oncol* 2014;32:1769-1775. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799481>.

161. Pinnix CC, Dabaja B, Ahmed MA, et al. Single-institution experience in the treatment of primary mediastinal B cell lymphoma treated with immunochemotherapy in the setting of response assessment by 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:113-121. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25863759>.

162. 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.

163. 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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20309430>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

164. Hoeller S, Copie-Bergman C. Grey zone lymphomas: lymphomas with intermediate features. *Adv Hematol* 2012;2012:460801. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22548066>.

165. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22222636>.

166. Evens AM, Kanakry JA, Sehn LH, et al. Gray zone lymphoma with features intermediate between classical Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: Characteristics, outcomes, and prognostication among a large multicenter cohort. *Am J Hematol* 2015;90:778-783. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26044261>.

167. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16224207>.

168. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21454882>.

169. Garcia JF, Mollejo M, Fraga M, et al. Large B-cell lymphoma with Hodgkin's features. *Histopathology* 2005;47:101-110. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15982329>.

170. Wilson WH, Pittaluga S, Nicolae A, et al. A prospective study of mediastinal gray-zone lymphoma. *Blood* 2014;124:1563-1569. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25024303>.

171. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665537>.

172. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851565>.

173. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20118770>.

174. 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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024371>.

175. Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood* 2011;117:2319-2331. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119107>.

176. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood* 2014;124:2354-2361. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25161267>.

177. Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol*



2014;166:891-901.可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24943107>.

178. Sun H, Savage KJ, Karsan A, et al. Outcome of Patients With Non-Hodgkin Lymphomas With Concurrent MYC and BCL2 Rearrangements Treated With CODOX-M/IVAC With Rituximab Followed by Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2015;15:341-348.可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25656914>.

179. Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. Br J Haematol 2015;170:504-514.可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25907897>.

180. Dunleavy K, Fanale M, LaCasce A, et al. Preliminary report of a multicenter prospective phase ii study of DA-EPOCH-R in MYC-rearranged aggressive b-cell lymphoma [abstract]. Blood 2014;124:Abstract 395.可见于:

<http://www.bloodjournal.org/content/124/21/395.abstract>.

Discussion
Update in
progress

本讨论进行了更新以符合新近更新的算法。最近一次更新日期为 2014 年 10 月 28 日。

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，BL 有三种临床变异型：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 EB 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 数据库的分析报道了在过去十年 (N=1922; 诊断年份 2002-2008) 中诊断出 BL 的患者的生存结果得到改善。⁴ 5 年生存率估计为 56%，而 2002 年之前诊断的患者为 43%。因此，大约 60% 的 BL 患者可能有持久缓解。

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：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 IHC 检测时可使用选定的标记物 (Ki-67 和 BCL2) 作为对流式细胞术发现的补充。在某些病例中通过 EBV 编码 RNA 的原位杂交技术 (EBER ISH) 来评估 EBV 感染状态可能是有用的。

BL 典型的免疫表型是 slg+、CD10+、CD19+、CD20+、CD22+、TdT-、Ki67+ (>95%)、BCL2-、BCL6+，以及 MYC 重排的简单核型。几乎所有 BL 患者可检测出 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 研究报告称基因表达谱是鉴别 BL 和 DLBCL 的一个准确的定量方法。^{7,8} 但是，这项技术还未被建议在临床中广泛应用。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”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）¹² 淋巴瘤患者的最佳治疗方案。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

初始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 检查可能有助于诊断。成年 BL 患者通常表现为巨块型腹部包块、B 症状，和肿瘤溶解实验室证据；此外，骨髓受累（高达 70% 的病例）和脑膜炎 CNS 受累（高达 40% 的病例）在诊断时也可能是常见发现。头部 MRI 在某些情况下可能有助于诊断（如在诊断时根据神经系统体征和症状怀疑

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 的结果不太可能会改变新诊断为 BL 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。血清 LDH 水平在正常范围内以及完全切除腹部病变的患者（或者单个结外病灶直径 < 10cm）通常被认为患低危病；所有其他患者应被视为高风险病例。

治疗选择

通过同时包括中枢神经系统预防性治疗在内的强化多药联合化疗，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、多柔比星、长春新碱和强的松）或类似方案治疗 BL 是不够的。源自瑞典/丹麦 BL 患者数据（HIV 阴性 BL；N=258）的一项近期群体分析显示，CHOP（或 CHOP 加依托泊苷）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 患者的生存率好像较差。¹⁷ 尽管 SEER 数据库显示老年患者（年龄 >40 岁）占 BL 患者的 60%（约 30% 的年龄 >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、多柔比星、大剂量甲氨蝶呤）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；n=11，DLBCL）的更新结果中，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 位可评估患者）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 率分别为 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 或类似伯基特淋巴瘤的老年患者（N=14）²² 和 HIV 相关 BL 患者（n=8）也有疗效，并被很好耐受。²³

最近，鉴于大多数 BL 病例为 CD20 阳性，对 CODOX-M/IVAC 联合添加抗 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗的疗效进行了研究。在一项较小规模

的评估 BL 或不能分类的 B- 细胞淋巴瘤患者 (N=15) 研究中, 对 CODOX-M/IVAC ± 利妥昔单抗进行了评估, 结果显示 5 年 PFS 和 OS 率均为 87%。²⁴ 一项大型回顾性研究中, BL 患者 (N=80) 接受 CODOX-M/IVAC ± 利妥昔单抗, 结果显示增加利妥昔单抗的患者中, 3 年 EFS 和 OS 率分别为 74% 和 77%; 没有增加利妥昔单抗的患者中, 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。另一项近期回顾性研究评估了 BL 患者 (N=258) 采用不同方案的疗效, CODOX-M/IVAC (± 利妥昔单抗) 的 2 年 OS 为 69%。¹⁵

在伯基特淋巴瘤/白血病患者 (N=26) 中, 对 MD Anderson 癌症中心制定的 hyper-CVAD 方案 (超分割环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松, 和甲氨蝶呤与阿糖胞苷交替, 包括鞘内注射甲氨蝶呤) 进行了评估。²⁶ 结果显示该方案治疗后, 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% 对年龄大于 60 岁的患者的 17%)。²⁶ 在一项包含 31 位新诊断为 BL 或 B-ALL 的 HIV 阴性患者的 II 期临床试验中, hyper-CVAD 方案 (R-hyper-CVAD) 中加入利妥昔单抗后, 86% 的患者获 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 最新的报告显示 (n = 57; 30 名非 HIV BL 患者和 27 名 B-ALL 患者), 中位随访 62 个月时, 联合 R-hyper-CVAD 的 5 年 OS 率为 74%; 年龄小于 60 岁和大于 60 岁的患者的相应 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, 老年患者亚组获益尤为明显。另一项近期回顾性研究评估了 BL 患者 (N=258) 采用不

同方案的疗效, hyper-CVAD 方案 (± 利妥昔单抗) 的 2 年 OS 率为最高之列, 达到 83%。¹⁵

CALGB 9251 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 (脑放疗和 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 个周期鞘内化疗和脑照射的患者为 45% (后者仅适用于高危患者)。²⁹ 后续的 CALGB 10002 研究对在上述 CALGB 9251 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 或类伯基特淋巴瘤/白血病 (N=103 位可评估) 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%; 如预期的那样, 与高危 IPI 评分 (55% 和 55%) 相比, 低危 IPI 评分 (4 年 EFS 和 OS 率分别为 86% 和 90%) 生存结局更优。

最近的一项前瞻性研究 (30 例初治 BL 患者) 评估了在 HIV 阴性患者 (n = 19) 中的标准剂量调整 EPOCH 联合利妥昔单抗 (DA-EPOCH-R) 和 HIV 阳性患者 (n = 11) 中的较低剂量短期方案联合双剂量利妥昔单抗 (SC-EPOCH-RR) 的疗效。³¹ 中位随访 86 个月, 伴 DA-EPOCH-R 的 FFP 和 OS 率分别为 95% 和 100%。与其他研究相比, 本研究中观察到的高度有利的结局可能反映包含更多的低危患者, 其中大约 53% 的患者 (DA-EPOCH-R 组中占 37%) 表现出正常的 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) 的疗效和安全性。³² 该方案包括大剂量甲氨蝶呤、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 年多，BL 亚组的 PFS 和 OS 率分别为 83% 和 88%。³²BL 患者中常发生的 3 或 4 级毒性反应包括中性粒细胞减少 (64%)、黏膜炎 (31%) 和感染 (23%)。这些结果看起来令人满意，而且毒性范围可控。³²

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，大剂量加强诱导化疗（强的松、环磷酰胺、多柔比星、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、类伯基特淋巴瘤或 B-ALL 患者的可行性。³³在 BL/类伯基特淋巴瘤患者 (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 的结果与上面 HOVON 研究结果相似，在 5 年 PFS 和 OS 率方面好像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 的患者具有较差的结局。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分析显示，复发或难治性 BL 患者（儿童或青年 ≤ 18 岁；N=41）采用自体或异基因 HSCT 的 5 年 EFS 结局相似（27% 对 31%）。³⁵如预期所料，移植时未处于完全缓解的患者的 EFS 率较低。

介于 DLBCL 和 BL 之间的不能分类的 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，接受联合化疗（如 CHOP、CODOX-M/IVAC、hyper-

CVAD、EPOCH）± 利妥昔单抗治疗后，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 指南专家组建议使用以下方案作为诱导治疗，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 联合利妥昔单抗 (DA-EPOCH-R)
- Hyper-CVAD 联合利妥昔单抗 (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 CR 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。无合适的临床试验的情况下，可以适当考虑姑息性放疗。

复发或难治性病变

复发或难治性病变患者应该参加临床试验。在某些诱导治疗后有合理缓解时间的患者中，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和自体 HSCT 或异基因 HSCT（如有供者）。然而，对于在一线治疗后复发的患者而言，治疗选择仍然尚未确定。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

指南包括 DA-EPOCH-R、IVAC + 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 方案的评估是在一小群复发 BL 和 B-ALL (n=14) 儿童患者中进行，结果 29% 获 CR，36% 获 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。在无合适的临床试验的情况下，或者对于不太可能从附加的多重化疗方案中获益的患者，应当适当考虑最好的支持护理。

Discussion
update in
progress



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23641015>.
5. Ferry JA. Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. Oncologist 2006;11:375-383. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16760443>.
8. Hummel MI, 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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20118770>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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. 可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23446093>.

16. Perkins AS, Friedberg JW. Burkitt lymphoma in adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;341-348. 可见于:

<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. 可见于: <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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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. 可见于:

<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*



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

2006;106:1569-1580.可见于:

<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.可见于:

<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;118/2/1/2698>.

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.可见于:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15042678>.

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.可见于:

<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.可见于: <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.可见于:

<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.可见于:

<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.可见于: <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.可见于:

<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.可见于: <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.可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18816698>.

本讨论进行了更新以符合新近更新的算法。最近一次更新日期为 2013 年 9 月 6 日。

AIDS 相关 B- 细胞淋巴瘤

概述

对于人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染患者，AIDS 相关淋巴瘤通常是 AIDS 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 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) 是全身性 HIV 相关淋巴瘤的最常见类型。在全身性 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+ 计数；PCNSL 的 CD4+ 计数水平远低于全身性病例。^{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，尤其是全身性淋巴瘤患者。在一项评估 HIV 相关淋巴瘤患者在前 HAART 时代 (1993-1994) 和 HAART 时代 (1997-1998) 的预后转变情况的早期评估中，全身性淋巴瘤患者中位总体生存 (OS) 在前 HAART 时代期间约 6 个月（对比 HAART 时代的 21 个月）时得到改善；然而，PCNSL 患者预后继续较差，两期间中位 OS 不足 3 个月。²COHERE（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，全身性淋巴瘤和 PCNSL 患者的 1 年 OS 率分别为 66% 和 54%。¹尽管当代治疗看似提高了生存率，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%。研究显示观察到的全身性 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。一项试验研究了不同淋巴瘤组织学类型及不同治疗时代的结局差别，HIV 相关 DLBCL 患者的中位 OS 从 8 个月（前 HAART 时代：1982-1996）提高到 38 个月（HAART 时代：1997-2003）；HIV 相关 BL 患者在相同时期的 OS 率一直很差（中位 6 个月到 5 个月）。⁵HIV 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)。BL 是另外一种独特的大 B- 细胞淋巴瘤，主要累及 HIV 感染者的下巴和口腔。^{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 计数和 HIV 病毒载量的基线值。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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并减少治疗相关的毒性。

11-13

在前瞻性 II 期研究中，联合化疗方案如 CHOP（环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和强的松）或 CDE（磷酰胺、多柔比星和依托泊苷）与 HAART 联合给药已被证明在 HIV 相关淋巴瘤患者中具有活性和耐受性。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 ECOG 1494 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、多柔比星脂质体、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 多柔比星脂质体的给药剂量范围为 40 至 80 mg/m²，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、环磷酰胺和多柔比星）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%，74% 患者获 CR。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。

随着抗 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗的问世及广泛使用，在 HIV 相关淋巴瘤患者的临床试验中也评估了该免疫治疗药物与化学疗法联用的安全性和有效性。AIDS 恶性肿瘤协会（AMC 010 研究）开展了一项随机 III 期临床试验，在 HIV 相关 NHL 患者中（N=150；80% 为 DLBCL；9% 为 BL），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 这些结局在治疗组之间没有显著差异，然而，R-CHOP 组合与严重感染的风险增加有关（包括 14% 的感染相关死亡患者），特别是在 CD4+ 计数小于 50/mcL 的患者中。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中的治疗）。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%，获 CR（从记录为 CR 开始计算时间）患者的 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。一项 II 期研究在主要是 HIV 相关 DLBCL 组织学类型（N=74；72% 为 DLBCL；28% 为 BI）的患者中进行，结果显示 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（AMC 047 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

NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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 $\leq 100/\text{mcL}$ ）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 方案的结果比 EPOCH 方案（在前面讨论过）（中位随访 53 个月：74% CR；60% OS）或 EPOCH-R 方案（在下面讨论）（中位随访 5 年：91% CR；68% OS）要差。

CODOX-M/IVAC（环磷酰胺、多柔比星、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） \pm 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。在一项小规模回顾性分析中，一小群 HIV 相关 BL 患者 ($n=8$) 经 CODOX-M/IVAC 治疗，CR 率为 63%，2 年无事件生存率为 60%。²⁶ 最近一项对 CODOX-M/IVAC \pm 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。

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，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，对 EPOCH-R 方案进行了评估。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。AMC 034 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 同时用药组 ($n=48$ 位可评估患者) 和序贯用药组 ($n=53$ 位可评估患者) 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 治疗组的毒性相当，尽管在基线 CD4+ 计数小于 50/mcL 的患者中并发方案与治疗相关死亡发生率较高有关。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)。因此作者认为同时 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 (AMC 010 和 AMC 034) ^{16,28} 研究者最近进行的对 HIV 相关 NHL 患者采用 R-CHOP 或 EPOCH-R 方案 (总计 $N=150$) 进行了汇总分析。²⁹ 该分析试图评估与结局相关的患者/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 aalPI 和 CD4 计数调整之后)。CD4 基线计数较低 ($<50/\text{mcL}$) 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、多柔比星、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) \pm 利妥昔单抗同样表明，HIV 相关 BL/白血病和类伯基特淋巴瘤患者表现出高 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 站点接受了以治愈为目的的治疗（13 个站点，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) 好像具有较差的结局：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 结局。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 位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 位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 指南建议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+ 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。某些 NCCN 成员机构，对所有患者都使用 CNS 预防性鞘内注射甲氨喋呤，而在其他 NCCN 机构，只有选定的具有高危特征（例如，≥ 2 个结外部位受累伴 LDH 水平升高、骨髓受累或其他高危部位受累如硬膜外、睾丸或鼻窦）的 HIV 相关 DLBCL 患者收到前期预防。

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 + 利妥昔单抗、或 hyper-CVAD + 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。专家建议 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 hyper-CVAD 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，可按上文 NCCN 原发 CNS 淋巴瘤指南的方案进行治疗。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

combination with highly active antiretroviral therapy. J Clin Oncol 2001;19:2171-2178. 可见于:
<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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16502436>.

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. 可见于: <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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21339382>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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. 可见于:
<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 可见于:
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. 可见于:
<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* 2012;118:3977-3983. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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 heterogeneous spectrum in both HIV-positive and -negative patients. *Ann Oncol* 2004;15:1673-1679. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16842088>.

本讨论进行了更新以符合新近更新的算法。最近一次更新日期为 2013 年 9 月 6 日。

移植后-淋巴细胞增殖性疾病

移植后淋巴细胞增殖性疾病 (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

诸如 EBV 和巨细胞病毒 (CMV) 血清学状态 (受体和供体)、年龄、器官移植类型、免疫抑制剂类型 (可能与免疫抑制程度相关) 和移植时间等因素促成发生 PTLD 的风险变动。^{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器官移植类型 (例如肠、肺、心/肺移植的最大风险)、EBV 血清学不匹配 (即阴性受体/阳性供体)、CMV 血清学不匹配 (即阴性受体/阳性供体)、HLA 不匹配及用于预防或治疗移植排斥反应的抗 T 细胞疗法 (例如, 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} 在 SOT 后 PTLD 患者中, 诸如年龄较大、体能状态差、乳酸脱氢酶 (LDH) 水平升高、器官功能障碍, 多发性淋巴结和多器官受累等因素被认为是较差生存的预后因素。^{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



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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 BCL6 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^{-50,51} 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、Ki67、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、TIA1、颗粒酶 B、CD57、CD56、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 (LMP 1) 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-LMP-1 呈阴性时推荐使用。若 EBV-LMP 1 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 基因突变也有助于疾病的诊治。

检查

PTLD 的初始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、血生化全项（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。骨髓检查对于某些病例的诊治有帮助。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 可能有助于诊断。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（± 化疗）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 EBV 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 对于某些患者的诊断有帮助。

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，治疗方法很大程度上取决于 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 II 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)，然后干扰素 α ，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 相关淋巴细胞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 II 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 II 期研究在 SOT 后 PTLD 患者中 (N=46; n=43 位可评估患者) 发现，利妥昔单抗诱导 44% 的患者缓解 (28% 获 CR)，一年总体生存 (OS) 率为 67%。⁶⁵ 另一项前瞻性多中心 II 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、多柔比星、长春新碱、强的松) 治疗后，

总体缓解率 (ORR) 为 65% (50% 获 CR)。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% (20% 获 CR)，其中利妥昔单抗后继以 CHOP 的患者 (n=59)，ORR 升高至 90% (68% 获 CR)。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，以引入危险分层治疗策略。据此，低危患者 (定义为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 (定义为初始利妥昔单抗治疗后未达完全缓解) 接受含 R-CHOP-21 (4 个周期) 的化学免疫治疗并联用 G-CSF。⁷⁹ 对于参与危险分层方案试验的患者 (N=91; n=80 可评估患者)，ORR 为 93% (78% 获 CR)。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 n (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 (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 II 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% (42% 获 CR)。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，联合进行放疗 ± 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。治疗选择包括 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（同步或序贯治疗）；利妥昔单抗单药治疗只能考虑作为非重症或由于合并症不能耐受化疗的患者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。



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17721324>.
14. Morscio J, Dierickx D, Ferreira JF, et al. Gene Expression Profiling Reveals Clear Differences Between EBV-Positive and EBV-Negative Posttransplant Lymphoproliferative Disorders. *Am J Transplant* 2013. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23489474>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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. 可见于: <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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14508361>.

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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21077949>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

29. Nalesnik M, Jaffe R, Reyes J, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in small bowel allograft recipients. Transplant Proc 2000;32:1213. 可见于:
<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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15621801>.

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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18798108>.

34. Post-transplantation lymphoproliferative disorder and OKT3. N Engl J Med 1991;324:1437-1439. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于:
<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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11222357>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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 Pathol* 1997;14:8-14. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11579293>.



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6278307>.

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. 可见于: <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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16254143>.

66. Elstrom RL, Andreadis C, Aqui NA, et al. Treatment of PTLTD with rituximab or chemotherapy. *Am J Transplant* 2006;6:569-576. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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. 可见于: <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



NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

disorder (PTLD). Am J Transplant 2005;5:2901-2906. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15848588>.

74. Fohrer C, Caillard S, Koumariou A, et al. Long-term survival in post-transplant lymphoproliferative disorders with a dose-adjusted ACVBP regimen. Br J Haematol 2006;134:602-612. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于: <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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22173060>.

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. 可见于:
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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17468341>.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN 指南 2017 年第 5 版

B- 细胞淋巴瘤

[NCCN 指南索引](#)
[目录](#)
[讨论](#)

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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<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. 可见于:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10707778>.

Discussion
update in
progress