

# 中国滤泡性淋巴瘤诊断与治疗指南

中华医学会血液学分会

滤泡性淋巴瘤 (FL) 在 CD20<sup>+</sup> B 细胞淋巴瘤中发病率仅次于弥漫大 B 淋巴瘤 (DLBCL) 为第二大亚型, 我们根据最新的 NCCN 指南及一些相关的循证医学数据, 结合目前我国淋巴瘤的诊治水平和现状制订下列指南。

### 一、定义

FL 是惰性淋巴瘤的一种类型。FL 是非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 中较常见的类型, 在西方国家占 NHL 的 22% ~ 35%。在国内所占比例较西方国家偏低, 占 NHL 的 8.1% ~ 23.5%, 我国发病率有逐年增加的倾向, 发病年龄较国外相对偏低。

FL 来源于生发中心的 B 细胞, 形态学上表现为淋巴结肿块部分保留了滤泡生长的模式, 是一组包含滤泡中心细胞 (小裂细胞)、滤泡中心母细胞 (大无裂细胞) 的恶性淋巴细胞增生性疾病。在镜下 FL 有时可以合并有弥漫性的成分出现, 根据滤泡成分和弥漫成分所占的比例不同可以将 FL 分为: ①滤泡为主型 (滤泡比例 > 75%); ②滤泡和弥漫混合型 (滤泡占 25% ~ 75%); ③弥漫为主型 (滤泡比例 < 25%)。

### 二、FL 的诊断、分期、预后及鉴别诊断

1. 诊断: 主要基于包括免疫组化检查的病理组织形态学, 必要时参照流式细胞术以及细胞遗传学检查结果。

FL 具有特征性的免疫表型, 细胞表面表达泛 B 细胞的标记, 可以表达表面免疫球蛋白 (IgM<sup>+</sup> ~ IgD > IgG > IgA), B 细胞相关抗原: CD19<sup>+</sup>、CD20<sup>+</sup>、CD22<sup>+</sup>、CD10<sup>+</sup>、bcl-2<sup>+</sup>、CD23<sup>+</sup>、CD43<sup>+</sup>、CD5<sup>+</sup>、cyclinD1<sup>+</sup>。少数患者可以出现 CD10<sup>-</sup> 或 bcl-2<sup>-</sup>。分子遗传学检测可有 bcl-2 重排, 细胞遗传学或荧光原位杂交 (FISH) 检测 t(14;18) 对于协助诊断非常有益。

根据 WHO 淋巴瘤分类方法, FL 进一步可以分为 1 ~ 3 级。1 级: 每个高倍镜视野内中心母细胞个数 0 ~ 5 个; 2 级: 每个高倍镜视野内中心母细胞个数 6 ~ 15 个; 3 级: 每个高倍镜视野内中心母细胞个数 > 15 个, 其中, 仍保留少数中心细胞者为 3a 级, 成片中心母细胞浸润, 不见中心细胞者为 3b 级。在西方国家 1 级 FL 占有 NHL 比例为 20% ~ 25%, 2 级 FL 所占比例为 5% ~ 10%, 3 级 FL 所占比例为 5% 左右。1 ~ 2 级 FL 患者临床表现为惰性过程, 而 3 级 FL 患者临床表现为侵袭性, 故 FL 1 ~ 2 级患者按惰性淋巴瘤治疗, 而 FL 3 级患者则按 DLBCL 治疗。目前 FL 3a 和 3b 患者临床治疗效果相似, 治疗若干年后部分 FL 患者可转化为侵袭性淋

巴瘤, 主要为侵袭性 DLBCL, 预后更差。

2. FL 的检查、分期及预后: FL 的诊断性检查类似于其他惰性淋巴瘤的检查, 必要的检查包括: 全身体格检查, 尤其注意浅表淋巴结是否有肿大, 肝、脾是否肿大, 一般状态; 实验室检查包括全血细胞检查、血生化检查、血清乳酸脱氢酶 (LDH) 水平以及乙型肝炎、丙型肝炎、HIV 相关检测, 常规推荐颈、胸、腹、盆腔 CT 检查, 骨髓活检 + 涂片检查。PET/CT 可能检查出一些隐匿性病灶, 因此有一定价值。

对 FL 患者预后的预测, 最常见的有 FL 国际预后指数 (Follicular Lymphoma International Prognosis Index, FLIPI) 预后标准。FLIPI 是从 1985 年至 1992 年期间确诊的 4167 例 FL 患者的诊断特征分析得出 5 个不良预后指征, 包括年龄 ≥ 60 岁、Ann Arbor 分期 III ~ IV 期、HGB < 120 g/L、血清 LDH > 正常值范围上限、受累淋巴结 ≥ 5 个。每个指征得 1 分, 根据得分多少, 将 FL 患者分为低危、中危、高危 3 个危险组。根据 FLIPI 评分, 3 组患者的生存期可截然分开 (表 1)。最近随着抗 CD20 单抗治疗 FL 应用的日益普遍, 有些学者建议采用修改后的 FLIPI2 作为临床评价预后的工具。FLIPI2 包括以下因素: β<sub>2</sub> 微球蛋白 > 正常值范围上限、淋巴结最大径 > 6 cm、骨髓受侵犯、HGB < 120 g/L、年龄 > 60 岁。但 FLIPI2 尚未被广泛接受成为评价患者预后的工具。

表 1 4167 例 FL 患者 FLIPI 危险评分分组及各组生存情况

组别	得分	患者 [例数(%)]	5 年 OS 率 (%)	10 年 OS 率 (%)
低危组	0 ~ 1	1500 (36)	91	71
中危组	2	1542 (37)	78	51
高危组	3	1125 (27)	53	35

3. 鉴别诊断: 根据典型的组织学形态和特征性的免疫表型 (CD20<sup>+</sup>、CD10<sup>+</sup>、bcl-2<sup>+</sup>、CD23<sup>+</sup>、CD43<sup>+</sup>、CD5<sup>+</sup> 和 cyclinD1<sup>+</sup>), FL 的诊断一般不难 (表 2), 但需与反应性滤泡增生、结节性套细胞淋巴瘤或小淋巴细胞淋巴瘤相鉴别。CD5<sup>+</sup> 和 CD43<sup>+</sup> 在鉴别诊断慢性淋巴细胞白血病以及套细胞淋巴瘤时非常有用。而 CD10 的表达在 FL 和边缘区淋巴瘤的鉴别诊断中非常有用。70% ~ 95% 的 FL 患者存在 t(14;18) 染色体的异位, 以致存在于 18q21 的 bcl-2 基因移位至免疫球蛋白重链启动子所在的 14q32, 导致 bcl-2 蛋白过表达, 而 bcl-2 蛋白具有抗细胞凋亡的作用。因此通过 FISH 检测 t(14;18) 或免疫组化检测 bcl-2 表达情况可以鉴别肿瘤性的滤泡和反应性的滤泡增生。值得注意的是, t(14;18) 并不是 FL 特有的, 约 20% 的 DLBCL 患者也可出现 t(14;18)。



### 三、FL 患者的治疗

1. 治疗指征: 对于 I ~ II 期的 FL 患者目前认为主要通过放射治疗是可以治愈的, 因此应尽早给予放射治疗或放疗联合全身免疫化疗。

对于 II 期伴有腹部包块和 III ~ IV 期的患者, 目前普遍认为为全身化疗仍不可治愈这部分患者, 而且部分患者病变进展缓慢, 相当长时间不接受治疗亦可保持良好健康状态, 故一般认为这些患者应该具备以下治疗指征才给予治疗: ①符合临床试验标准; ②有 B 症状; ③有终末器官损害风险; ④淋巴瘤继发的血细胞减少; ⑤巨大肿块; ⑥持续肿瘤恶化; ⑦患者意愿。这些患者应给予治疗, 否则可采取观察和等待的策略。

表 2 FL 的诊断特征

检查项目	特征
形态学	
细胞大小	滤泡中心可见到小到中等大小的中心细胞以及大的中心母细胞, FL 1 级: 小细胞为主; FL 2 级: 大小细胞混合; FL 3 级: 以大细胞为主
染色质	大细胞染色质呈空泡状
核仁	中心细胞的核仁不明显, 中心母细胞可见 1 ~ 3 个外周性核仁
核形	小到中等大小细胞核, 核型不规则, 成角, 伸长, 细胞核有裂缝。大细胞核可呈空泡状
细胞质	少而淡染
免疫表型	CD19 <sup>+</sup> 、CD20 <sup>+</sup> 、CD22 <sup>+</sup> 、CD10 <sup>+</sup> 、CD79a <sup>+</sup> 、bcl-2 <sup>+</sup> 、bcl-6 <sup>+</sup> 、CD43 <sup>-</sup> 、CD5 <sup>-</sup> 、CD23 <sup>+/-</sup> 、cyclinD1 <sup>-</sup> 、sIg 一般阳性 (IgM <sup>+/+</sup> > IgD > IgG > IgA)
FISH	del(17p) 15%、t(8;14) 罕见病例、t(14;18) 阳性

注: 罕见病例可表现为 CD10<sup>-</sup> 或 bcl-2<sup>-</sup>; 70% ~ 95% 的 FL 患者存在 t(14;18) 染色体的移位; 有 15% 的患者 bcl-6 阳性

有多项临床研究评价了观察和等待策略与早期化疗在无症状、晚期、低肿瘤负荷的惰性淋巴瘤患者中的作用, 均提示延迟治疗至肿瘤进展, 出现治疗指征才开始治疗并不影响患者的临床过程和疗效。因此, 早期常规化疗不能改善 III、IV 期 FL 患者的生存。在 2010 年 ASH 年会上 KM Ardeshtna 等报道早期应用利妥昔单抗诱导加 2 年维持治疗与观察等待在初治晚期 FL 患者的临床随机对照研究的初步结果, 利妥昔单抗诱导加维持治疗不仅可提高近期疗效, 而且可延长至下次治疗的间隔时间和无进展生存 (PFS), 但目前尚未看到总体生存 (OS) 的差异。

2. 治疗前的评估: 治疗前必须进行以下检查项目: ①病史; ②体格检查: 注意淋巴结累积区域, 包括韦氏环和肝、脾大小; ③体能状态; ④B 症状; ⑤全血细胞计数、生化常规; ⑥颈、胸、腹、盆 CT; ⑦乙型肝炎病毒相关检测; ⑧骨髓活检和涂片; ⑨常规心电图检测。

特殊情况下检测超声心动图 (LVEF)、PET/CT、 $\beta_2$ -微球蛋白、尿酸、血清蛋白电泳和 (或) 免疫球蛋白定量、丙型肝炎

炎相关检测。

3. I ~ II 期 FL 患者的一线治疗选择: 除 FL 3 级患者通常按照 DLBCL 的治疗策略来处理外, 对于 1 级和 2 级的 I ~ II 期 FL 患者标准的治疗方案, 目前已有足够的证据支持侵犯野放射治疗 (involved field radiation therapy, IFRT) 可作为合适的治疗选择。文献报道放疗局部控制率可达 95%。患者单用放疗能取得很好的长期生存率, Petersen 等报道 IFRT 治疗 I ~ II 期 FL 患者, 5 年和 10 年 OS 率分别为 79% 和 62%, 5 年和 10 年无病生存 (DFS) 率分别为 56% 和 41%。Mac Manus 等报道放疗 (大部分侵犯野或扩大野) 治疗 177 例 I ~ II 期 FL 患者, 5、10、15、20 年无复发生存 (RFS) 率分别为 55%、44%、40% 和 37%。中位生存时间 13.8 年。对 I ~ II 期 FL 患者, 放疗是否加全身辅助化疗, 目前仍有争议。有学者报道放疗加上全身化疗能改善生存, 然而 M. D. Anderson 癌症中心的一项前瞻性随机研究结果却显示, 在放疗基础上加用 CHOP 方案辅助化疗并未改善低度恶性淋巴瘤患者的 DFS。基于上述数据, 2011 年第 1 版 NCCN 指南推荐对于不伴巨块的局限期 (Ann Arbor I ~ II 期) 患者, 局部区域性放疗 (24 ~ 30 Gy, 有选择的巨块或肿瘤消退缓慢的患者适当增加放射剂量) 是首选的治疗, 此外 NCCN 指南还将利妥昔单抗联合或不联合化疗或放疗作为备选治疗之一。如果 FL 患者 IFRT 的不良反应超过了潜在临床获益时, 应该考虑观察等待。对于 I ~ II 期高肿瘤负荷或 FLIPI 中、高危 (> 1 分) 患者, 可一线选择放疗联合免疫化疗, 治疗后 5 年内每 3 ~ 6 个月随访, 5 年无失败生存 (FFS) 和 OS 率分别为 55% ~ 65% 和 70% ~ 75%, 复发患者再根据病变范围和患者情况, 参照 III ~ IV 期 FL 患者选择治疗。

4. III ~ IV 期 FL 患者的一线治疗: 与 I ~ II 期 FL 患者不同, III ~ IV 期 FL 患者仍普遍被认为是不可治愈的 (incurable) 疾病, 如果患者无治疗指征, 可采取观察等待的策略。对于有治疗指征的 III ~ IV 期 FL 患者, 目前可选择的治疗方案较多。总的原则是根据患者年龄、全身状态、合并症和治疗目标, 高度个体化地选择治疗方案。

免疫化学治疗是目前国内外最常选择的治疗模式, 在多种联合化疗方案中, 加用利妥昔单抗均显著提高患者总缓解率、缓解持续时间和 PFS, 有些研究已显示 OS 获益, 一项最新的 Meta 分析显示利妥昔单抗可提高采用各种常规联合化疗患者的 OS。研究表明: 无论是使用 CHOP 方案、CVP 方案, 还是氟达拉滨单药或以氟达拉滨为基础的联合方案, 加上利妥昔单抗, 均明显改善了患者的预后。因此, 对于体质好、相对年轻的患者, 建议选用联合化疗加利妥昔单抗。目前尚未能证实哪一个诱导免疫化疗方案更好。

对于年老虚弱不能耐受联合化疗的患者, 一线可选用单药利妥昔单抗、单药化疗、利妥昔单抗联合单药化疗或放射免疫治疗 (RIT), 利妥昔单抗一线单药治疗 FL 患者缓解率为 50% ~ 60%, 完全缓解 (CR) 率 30%, 缓解时间较长, 不良反应轻。氟达拉滨单药治疗惰性淋巴瘤有效率在 60% ~ 70% 之间, CR 率 30% ~ 37%。如果年老和体弱患者经上述



治疗,全身情况明显改善,亦可酌情选择利妥昔单抗联合化疗的治疗模式。

5. 复发 FL 患者的治疗: 无论采用何种诱导免疫化疗, 患者经过一段缓解期后均可能出现复发, 由于 FL 患者诊断多年后可转化为更具侵袭性的其他类型 NHL, 因此在复发性 FL 患者开始治疗前, 均应重新活检。复发、难治性 FL 患者的标准治疗目前未完全统一, 挽救治疗方案的选择取决于既往方案的疗效、缓解时间、患者年龄、身体状况、复发时的病理类型以及治疗目标。对于一线治疗后长期缓解且无转化的复发患者, 可重新使用原方案或选用其他一线方案。对于早期复发(<12个月)的患者, 可选用非交叉耐药的方案治疗(如 CHOP 样方案治疗后复发可选用含氟达拉滨的方案为挽救方案)。利妥昔单抗治疗复发 FL 患者的有效率仍可达 45% 左右, CR 率 6%, 利妥昔单抗联合化疗有效率更高。挽救化疗方案可选的包括 CHOP、氟达拉滨为基础的方案、CVP、RIT 等。

6. FL 患者的维持治疗: FL 患者病史长, 进展缓慢, 对各种治疗比较敏感, 故诱导缓解后适合维持治疗。迄今, 无论一线治疗后或复发再次诱导缓解后的 FL 患者, Meta 分析结果已证明利妥昔单抗单药维持治疗可改善其远期生存。

最近发表的 PRIMA 临床研究显示, 对化学免疫诱导治疗后有效的 1018 例初治 FL 患者接受利妥昔单抗维持治疗后, 较观察组能显著延长 PFS(维持组和观察组 3 年 PFS 率分别为 74.9% 和 57.6%), 而两组 OS 率无显著差异, 仍需等待进一步的随访结果。基于上述临床研究的结果, 2011 年 NCCN 指南第 2 版以 1 类证据的级别推荐在一线或二线诱导治疗缓解后 FL 患者, 接受利妥昔单抗维持治疗, 利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup>, 每 2~3 个月重复 1 次, 共维持治疗 2 年。应注意维持治疗后可能会增加患者感染的机会, 尤其是乙肝患者应密切随访观察。

7. 转化性 FL 患者的治疗: 据文献报道 20%~70% 的 FL 患者在整个临床过程中可以转化为其他更具侵袭性的淋巴瘤, 其中以 DLBCL 最为常见, 年发生率为 2%~3%, 持续至少 15 年, 以后转化风险下降, 且转化不受 FL 患者曾经是否接受治疗所影响。转化后的患者大部分预后差, 中位生存时间为 10~18 个月。FDG-PET 扫描中不均一的摄取、SUV 值高可提示转化, 但最终仍需病理活检加以证实。

目前转化性 FL 患者尚无标准的治疗措施, 可采用转化后的侵袭性淋巴瘤的治疗方案。既往只接受过温和化疗或未接受过化疗的患者可选择蒽环类为基础的联合化疗 ± 放疗或化疗 ± 利妥昔单抗, 且转归较好。如果患者既往已接受反复强烈化疗, 则考虑 RIT 或 IFRT 可能是主要治疗选择, 这部分患者预后很差, 亦可建议参加临床试验; 如果化疗敏感, 再次缓解后应考虑给予造血干细胞移植, 特别是自体造血干细胞移植(AHSCT)。

8. 造血干细胞移植: AHSCT 支持下的 大剂量化疗(HDC)在 III~IV 期 FL 患者中的治疗作用目前仍有争议, 一部分临床研究显示, 与干扰素维持相比, 一线 CHOP 样方案

诱导缓解后再予以 AHSCT 巩固治疗能显著延长 PFS, 而其他的研究却显示一线诱导缓解后再行 HDC/AHSCT 巩固治疗的患者较对照组并无获益。主要问题是 AHSCT 后复发率仍较高, 未出现生存平台期, 且目前尚缺乏 AHSCT 和免疫化学治疗 III~IV 期 FL 患者相比较的明确数据。不少的研究结果显示, 患者首次缓解后给予 AHSCT 作用不大, 多次复发后再考虑比较合适。对于 FLIPI 评分为高危的 III~IV 期 FL 患者, 多次复发后化疗仍然敏感者, 应鼓励患者参加此类临床研究。此外, 随着异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)的不断进步, 清髓性或非清髓性 allo-HSCT 对部分患者亦已初步显示出长期的生存获益, 但目前仅适用于少数研究患者。

#### 四、治疗不良反应的处理

应观察及处理化疗引起的不良反应, 包括: 血常规下降及器官毒性。长期免疫治疗造成的免疫抑制使感染的风险增加, 应注意加强观察及防治。利妥昔单抗输注有可能引起超敏反应, 长期使用利妥昔单抗可能引起进行性多灶性脑白质病变, 均应引起注意。

FL 淋巴瘤患者携带乙肝病毒的比例较高, 临床研究证明化疗药物和利妥昔单抗均可能激活肝炎病毒, 最终可能导致重症暴发性肝炎。因此应予以足够的重视。免疫化疗前必须筛查乙肝病毒各项相关指标, 如果乙肝病毒拷贝数(HBV-DNA) > 10<sup>3</sup> 拷贝/ml, 应给予拉米夫定预防治疗。免疫化疗期间, 对于低危患者应定期(2~3个月)检查表面抗原和核心抗体, 对于高危患者, 特别是以往曾患乙型肝炎的患者应检查 E 抗体, 如果阳性, 应监测乙肝病毒拷贝数。接受利妥昔单抗治疗的患者, 如果拷贝数高病情允许者, 必须经抗病毒治疗乙肝病毒拷贝数降至正常后方可接受免疫化疗。一般认为在利妥昔单抗和化疗停止后 6 个月、AHSCT 后 1 年后可考虑停止抗乙肝病毒药物, 但仍需较长时间密切观察乙肝病毒各项指标的变化。

#### 五、疗效标准

目前淋巴瘤的疗效评价标准可采用 1999 年国际工作组发表的指南和 2007 年国际协调计划修订后的指南。1999 年版标准是基于 CT 扫描测量肿大淋巴结体积的缩小, 以及骨髓涂片和活检确定的骨髓受浸润程度。疗效分为 CR、不确定的完全缓解(CRu)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、复发或进展(PD)。2007 年版标准加入了 FDG-PET/CT, 由于 PET/CT 可以确定残存肿块是 PR 还是 CR, 因此修订后的标准取消了 CRu, 只分为 CR、PR、SD、PD。越来越多的证据支持采用 PET/CT 检查评价 FL 的疗效。影像学复查应在化疗结束至少 3 周后。具体疗效评价详见表 3 和表 4。

#### 六、随访

完成所有治疗后处于缓解期(CR 或 PR)的患者, 第 1 年每 2~3 个月随访 1 次, 第 2 年每 3 个月随访 1 次, 之后每 6 个月随访 1 次, 或根据临床指征进行随访。随访内容包括重复诊断性检查, 根据临床情况进行的影像学检查(取决于病变部位和临床表现)和体格检查。



表3 淋巴瘤疗效标准(不包括 PET)

疗效分类	体格检查	淋巴结	淋巴结肿大	骨髓
CR	正常	正常	正常	正常
CRu	正常	正常	正常	不确定
	正常	正常	缩小 > 75%	正常或不确定
PR	正常	正常	正常	阳性
	正常	缩小 ≥ 50%	缩小 ≥ 50%	无关
	肝/脾缩小	缩小 ≥ 50%	缩小 ≥ 50%	无关
PD	肝/脾肿大, 出现新病灶	出现新病灶或者原病灶增大	出现新病灶或者原病灶增大	复发

表4 修订后的淋巴瘤疗效标准(包括 PET)

疗效	定义	淋巴结肿大	肝、脾	骨髓
CR	所有的病灶证据均消失	①治疗前 FDG 高亲和性或 PET 阳性; PET 阴性的任何大小淋巴结。②FDG 亲和性不定或 PET 阴性; CT 测量淋巴结恢复至正常大小	肝、脾不能触及, 结节消失	重复活检结果阴性; 如果形态学不能确诊, 需要免疫组化结果阴性
PR	可测量病灶缩小, 没有新病灶	6 个最大病灶 SPD 缩小 ≥ 50%, 没有其他病灶结节增大。①治疗前 FDG 高亲和性或 PET 阳性; 原病灶中有 1 个或多个 PET 阳性病灶。②FDG 亲和性不定或 PET 阴性; CT 显示病灶缩小	所有病灶 SPD 缩小 ≥ 50% (单病灶最大横径缩小 ≥ 50%), 肝、脾未见增大	如果治疗前为阳性, 则不作为疗效评价标准, 细胞类型应该明确
SD	达不到 CR/PR 或 PD 的标准	①治疗前 FDG 高亲和性或 PET 阳性; 治疗后原病灶仍为 PET 阳性, CT 或 PET 上没有新病灶。②FDG 亲和性不定或 PET 阴性; CT 测量淋巴结大小没有改变		
复发或 PD	任何新增病灶; 或者原病灶直径增大 ≥ 50%	出现最大径 > 1.5 cm 的新病灶; 多个病灶 SPD 增大 ≥ 50%; 治疗前最小径 > 1 cm 的单病灶的最大径增大 ≥ 50%。治疗前 FDG 高亲和性或 PET 阳性者治疗后病灶 PET 阴性	任何病灶 SPD 增大 > 50%	新病灶或者复发病灶

## 附录: FL 主要治疗方案介绍

## 一、一线治疗方案

1. 单药: Chlorambucil 4 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天, 每 28 d 重复; CTX 100 mg/m<sup>2</sup>, 每日 1 次; 根据血常规和病情需要进行剂量调整。

2. R-CHOP: CTX 750 mg/m<sup>2</sup> 第 2 天; ADM 50 mg/m<sup>2</sup> 第 2 天或( Epirubicin 60 mg/m<sup>2</sup> 第 2 天, THP 50 mg/m<sup>2</sup> 第 2 天); VCR 1.4 mg/m<sup>2</sup> 第 2 天( VCR 单次最大剂量 2 mg); PND 100 mg/m<sup>2</sup> 第 2 ~ 6 天; 利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天, 每 3 ~ 4 周重复, 8R-6CHOP。

3. R-CVP: CTX 750 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天; VCR 1.4 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天; PDN 40 mg/m<sup>2</sup> 第 1 ~ 5 天; 利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天; 每 21 d 重复, 8R-6CVP。

4. F-R: 氟达拉滨 25 mg/m<sup>2</sup> 第 1 ~ 5 天; 利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天; 每 28 d 重复。

5. FND-R: 氟达拉滨 25 mg/m<sup>2</sup> 第 2 ~ 4 天; 米托蒽醌 10 mg/m<sup>2</sup> 第 2 天; 地塞米松 20 mg 第 2 ~ 6 天; 利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天; 每 28 d 重复, 注意事项: 预防性抗卡氏肺囊虫病治疗。

## 二、一线治疗后巩固或维持治疗

免疫化疗缓解后采用利妥昔单抗维持治疗, 利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup>, 每 2 ~ 3 个月重复 1 次, 共 2 年。注意事项: 诱导治疗后疗效为 CR/CRu/PR 的患者进入维持治疗, 维持治疗期间可能会出现低免疫球蛋白血症, 停用利妥昔单抗会自行

恢复。

## 三、二线治疗方案 FCM-R (NCCN 指南选择)

氟达拉滨 25 mg/m<sup>2</sup> 第 2 ~ 4 天; CTX 200 mg/m<sup>2</sup> 第 2 ~ 4 天; 米托蒽醌 8 mg/m<sup>2</sup> 第 2 天; 利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天; 每 28 d 重复。注意事项: 预防性抗卡氏肺囊虫病治疗; 化疗后行 RIT。

## 四、二线维持治疗方案

利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup>, 每 2 ~ 3 个月重复 1 次, 共 2 年。注意事项: 诱导治疗后 CR/PR 的患者进入维持治疗。

参加指南讨论的专家: 上海交通大学附属瑞金医院(沈志祥、李军民); 北京大学人民医院、北京大学血液病研究所(黄晓军、江倩); 中国医学科学院血液学研究所血液病医院(王建祥、邱录贵); 南京医科大学第一附属医院(李建勇); 哈尔滨血液病肿瘤研究所(马军); 中国医学科学院北京协和医院(沈悌、赵永强); 苏州大学附属第一医院(吴德沛); 浙江大学附属第一医院(金洁); 第二军医大学长海医院(王健民); 四川大学华西医院(刘霆); 福建医科大学附属协和医院(胡建达); 解放军总医院(于力); 中山大学附属第一医院(李娟); 中山大学附属肿瘤医院(管忠震、姜文奇、黄慧强); 中国医学科学院肿瘤医院(石远凯); 北京肿瘤医院(朱军); 上海复旦大学附属肿瘤医院(洪小南)

主审专家: 沈志祥、管忠震

(收稿日期: 2011-08-30)