

NCCN肿瘤学临床实践指南（《NCCN 指南®》）

非霍奇金淋巴瘤

2012年第3版

NCCN.org

继续

* Andrew D. Zelenetz医学博士、理学博士/主席 † ‡
Memorial Sloan-Kettering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 †
斯坦福癌症研究所

C. Babis Andreadis医学博士 ‡
加州大学旧金山分校海伦迪勒家庭综合癌症中心

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

Naresh Bellam医学博士和公共卫生硕士‡
阿拉巴马大学伯明翰分校综合癌症中心

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

Myron S. Czuczman医学博士† ‡
Roswell Park癌症研究所

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

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

Jon P. Gockerman医学博士 † ‡
Duke癌症研究所

* Leo I. Gordon医学博士 ‡
西北大学 Robert H. Lurie 综合癌症研究中心

Nancy Lee Harris医学博士 ‡
麻省总医院癌症中心

Richard T. Hoppe医学博士 §
斯坦福癌症研究所

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

Christopher R. Kelsey医学博士 §
Duke癌症研究所

Youn H. Kim医学博士 ☐
斯坦福癌症研究所

Susan Krivacic, MPAFF ¥
顾问

* Ann S. LaCasce医学博士 †
Dana-Farber/Brigham和妇女癌症中心

Auayporn Nademanee医学博士 † ‡ §
希望之城综合癌症研究中心

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

* Oliver Press医学博士和理学博士 †
Fred Hutchinson癌症研究中心/西雅图癌症治疗联盟

* Barbara Pro医学博士 † †
Fox Chase癌症中心

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

Lubomir Sokol医学博士和理学博士 † ‡ † §
Moffitt 癌症中心

* Lode Swinnen医学学士和手术学士 ‡
约翰霍普金斯 Sidney Kimmel综合癌症中心

Christina Tsien医学博士 §
密歇根大学综合癌症中心

Julie M. Vose医学博士 ‡ §
内布拉斯加医学中心UNMC Eppley癌症中心

* William G. Wierda医学博士和理学博士 ‡
德州大学 MD Anderson癌症中心

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

Nadeem Zafar医学博士 ‡
圣吉德儿童研究医院/田纳西大学癌症研究所

NCCN
Mary Dwyer理科硕士
Maoko Naganuma理科硕士

继续

† 肿瘤内科

‡ 血液科/血液肿瘤科

§ 放射治疗/放射肿瘤科

§ 骨髓移植科

‡ 病理科

‡ 内科

☐ 皮肤科科

¥ 患者权益

* 编委会成员

[NCCN 非霍奇金淋巴瘤专家组成员 指南更新内容汇总](#)

[慢性淋巴细胞白血病/](#)

[小淋巴细胞淋巴瘤 \(CSLL-1\)](#)

[滤泡性淋巴瘤 \(FOLL-1\)](#)

[边缘区淋巴瘤 \(MZL-1\)](#)

[胃 MALT 淋巴瘤 \(MALT-1\)](#)

[非胃 MALT 淋巴瘤 \(NGMLT-1\)](#)

[结内边缘区淋巴瘤 \(NODE-1\)](#)

[脾边缘区淋巴瘤 \(SPLN-1\)](#)

[套细胞淋巴瘤 \(MANT-1\)](#)

[弥漫性大B细胞淋巴瘤 \(BCEL-1\)](#)

[伯基特淋巴瘤 \(BURK-1\)](#)

[淋巴瘤母细胞淋巴瘤 \(BLAST-1\)](#)

[AIDS 相关性B细胞淋巴瘤 \(AIDS-1\)](#)

[原发性皮肤B细胞淋巴瘤 \(CUTB-1\)](#)

[非皮肤性外周T细胞淋巴瘤\(TCEL-1\)](#)

[蕈样真菌病/Sezary 综合征\(MFSS-1\)](#)

[成人T细胞白血病/淋巴瘤 \(ATLL-1\)](#)

[结外NK/T细胞淋巴瘤、鼻型 \(NKTL-1\)](#)

[移植后淋巴增殖性疾病\(PTLD-1\)](#)

[T-细胞幼淋巴细胞白血病\(TPLL-1\)](#)

[毛细胞白血病 \(HCL-1\)](#)

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

[肿瘤溶解综合征 \(NHODG-B\)](#)

[非霍奇金淋巴瘤的缓解标准 \(NHODG-C\)](#)

[抗CD20单克隆抗体和病毒再激活 \(NHODG-D\)](#)

[放射治疗原则 \(NHODG-E\)](#)

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

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

NCCN对证据和共识的分类：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

请参见[NCCN证据和共识分类](#)

[分类和分期 \(ST-1\)](#)

[原发性中枢神经系统淋巴瘤（见“NCCN中枢神经系统指南”）](#)
[Waldenstrom巨球蛋白血症/淋巴浆细胞淋巴瘤（见“NCCN巨球蛋白血症/淋巴浆细胞淋巴瘤指南”）](#)

《NCCN指南®》是作者依据他们对当前认可的治疗方法的观点、对证据和共识所作的陈述。欲参考或应用《NCCN指南》的临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断、以决定患者所需的护理和治疗。美国国家综合癌症网络® (NCCN®) 对于指南的内容、其使用或应用不作任何表述或担保、对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。《NCCN指南》的版权归美国国家综合癌症网络®所有。保留一切权利。未经NCCN明文允许、不得以任何形式复制《NCCN指南》和其中的插图。©2012.

非霍奇金淋巴瘤治疗指南2012年第3版相比2012年第2版的变化汇总包括：

弥漫性大B细胞淋巴瘤

[BCEL-3](#)

- 增加脚注“m”“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”。

AIDS相关性B细胞淋巴瘤

[AIDS-2](#)

- 淋巴瘤合并Castleman病、弥漫大B细胞淋巴瘤及原发性渗出性淋巴瘤
 - 治疗后、关于DLBCL复发见BCEL-6”澄清为“关于复发见BCEL-6”。

原发性皮肤B细胞淋巴瘤

[CUTB-4](#)

- 脚注“m”从“关于备用方案请参见BCEL-C”改为“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”。

移植后淋巴增殖性疾病

[PTLD-2](#)

- 二线治疗方案
 - 早期病变、完全缓解从“继续RI”改为“免疫抑制治疗”并且增加相应的脚注“g”：“再度升级的免疫抑制治疗应当个体化、要考虑到初始RI的程度和器官同种异体移植的性质、应联合移植团队一起决策”。

非霍奇金淋巴瘤治疗指南2012年第2版相比2012年第1版的变化汇总包括：

套细胞淋巴瘤

[MANT-3](#)

- II_x、III、IV期
 - 完全缓解之后、“不适合HDT/ASCR治疗和接受RCHOP治疗”的治疗选择改为“考虑利妥昔单抗维持治疗（请参见MANT-A）”

[MANT-A第3/3页](#)

- 增加参考Kluin-Nelemans JC, Hoster E, Walewski J, et al.R-CHOP对R-FC后跟利妥昔单抗维持治疗对α干扰素：套细胞淋巴瘤老年患者的第一个随机试验结果[摘要]。Blood 2011;118:Abstract 439.

移植后淋巴增殖性疾病

[PTLD-2](#)

- 脚注“e”增加“同步或序贯化学免疫治疗、请参见推荐治疗方案PTLD-A。

[PTLD-A](#)

- 推荐治疗方案分为“同步化学免疫治疗”和“序贯化学免疫治疗”。
- 序贯化学免疫治疗、增加“利妥昔单抗每周375mg/m²x4周、之后CHOP-21（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）（第9周第1天开始x4周期）”作为一项治疗选择。

[转下页](#)

更新

非霍奇金淋巴瘤治疗指南2012年第1版相比2011年第4版的变化汇总包括：

新指南

TPLL-1

- “T-细胞幼淋巴细胞白血病”是一条新指南。

HCL-1

- “毛细胞白血病”是一条新指南。

总体改变

- 诊断
- 进行充分的免疫分型以明确诊断“推荐的石蜡切片免疫组织化学抗体谱”改为“IHC抗体谱”。
- IHC抗体谱、“细胞周期蛋白D1”和“BCL”明确为“CCND1”。

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

CSLL-1

- 有助于确定预后和/或治疗决策的检查
 - 第一条条目由“细胞遗传学和/或FISH检测”改为“FISH或刺激进行细胞遗传学”。

CSLL-3

- “治疗指征评估”中、删除“淋巴细胞倍增时间（LDT）≤6月”。

CSLL-4

- 页面增加标题“复发/难治性病例治疗方案”。（CSLL-5和CSLL-6也作同样改动）
- 疗效、删除“>3年”为长期缓解和“<2年”为短期缓解、并增加脚注“r”、“根据现有资料无法严格划分长期缓解和短期缓解。该划分可能会受到前面治疗的影响、这是一项主要因素。医生需要根据临床情况进行判断。例如、根据MDACC所得数据采用FCR方案后3年可能是合理的临界点。而苯丁酸氮芥治疗后18-24个月可能为合理的临界点”。CSLL-D第1/5页和CSLL-D第3/5页也作同样改动。
- 脚注q、增加“在淋巴结体积减少、脏器肿大或者血红蛋白/血小板增加时发生的孤立进展性淋巴细胞增多不能认为是进展性病变”。（CSLL-5和CSLL-6也作同样改动）。

CSLL-6

- 伴11q缺失的CLL
 - 无缓解、未曾移植或疾病进展后对于复发性/难治性病变的治疗、增加治疗选择“其次可考虑异基因造血干细胞移植”。

CSLL-A

- 脚注a、第3句改为“阿仑单抗或大剂量皮质类固醇激素对伴(17p)缺失患者偶尔有效”。

CSLL-D第1/5页

- 不伴(11q)缺失或不伴(17p)缺失的CLL
 - 体弱或有明显合并症的患者
 - “苯丁酸氮芥±强的松”改为“苯丁酸氮芥+利妥昔单抗”。（同样作为一线治疗：年龄≥70岁或年龄较小却存在合并症的患者、经治疗呈复发性/难治性病变、年龄≥70岁且短期缓解<2年）。
- 脚注f、新添“对于大于70岁患者采用氟达拉滨作为一线治疗并不优于含有苯丁酸氮芥的其他治疗方案”。
- 脚注g、新增“关于口服氟达拉滨的更多信息见“讨论”章节”。

CSLL-D第2/5页

- 伴(17p)缺失的CLL
 - 一线治疗方案
 - 删除“苯达莫司汀+利妥昔单抗”。
 - 脚注i、“治疗中应加入利妥昔单抗、除非已知利妥昔单抗难治”添加到“阿仑单抗±利妥昔单抗”和“CHOP”。（对复发/难治性病变治疗方案中的“阿仑单抗±利妥昔单抗”也做同样修改）。
 - 一项复发/难治性病变治疗方案
 - 治疗方案排列顺序由“按优先顺序”改为“按字母顺序”。
 - “大剂量地塞米松”改为“大剂量甲基强的松龙”。
 - 删除“苯达莫司汀+利妥昔单抗”。

CSLL-D第3/5页

- 伴(11p)缺失的CLL：
 - 一线治疗、年龄≥70岁或存在合并症的年龄小一些的患者
 - “苯丁酸氮芥±强的松”改为“苯丁酸氮芥+利妥昔单抗”。（对复发/难治性病变的治疗、短期缓解<2年（年龄≥70岁）、也做同样修改）。

CSLL-E

- 表格根据Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al等人成果更新。Blood 2008;111:5446-5456.

转下页

更新

非霍奇金淋巴瘤治疗指南2012年第1版相比2011年第4版的变化汇总包括：（续）

滤泡性淋巴瘤

FOLL-1

- 脚注“h”改为、“单侧或双侧骨髓活检 $\geq 2 > 1.6\text{cm}$ ”

FOLL-2

- I-IV期、随访修改为：（FOLL-3也作同样改动）
 - 临床
 - 5年内每3-6个月进行一次H&P和实验室检查、之后每年一次、或有临床指征。
 - 时进行影像学监测
 - 治疗结束后一直持续2年：每隔不超过6个月进行一次CT检查
 - 2年：每隔不超过1年
- II^X、III、IV期
 - 治疗指征中删除“患者偏好”。（FOLL-3也作同样改动）
 - 无治疗指征、“观察法”由2A类推荐改为1类推荐。

脚注：

- 脚注i修改为、“在决定初始治疗方案时、注意避免有深度干细胞骨髓毒性的方案（例如、氟达拉滨）”。
- 脚注q、增加“只要出现临床指征均应进行影像学检查。关于影像学监测、参见影像学推荐共识讨论”。（FOLL-3也作同样改动）
- 删除脚注、“随访内容包括重复诊断性检查、其中包括根据临床指征进行的影像学检查（取决于病变部位和临床表现）”。

FOLL-3

- 页面增添标题予以澄清：可选择的维持治疗、随访、及二线 and 后续治疗。

FOLL-A

- 页面增加脚注d、“FLIPI-2(Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al.J Clin Oncol 2009;27:4555-4562)预测了积极治疗的疗效、见讨论”。

FOLL-B第1/3页

- 一线治疗方案：
 - 苯达莫司汀+利妥昔单抗、由1类推荐改为2A类推荐。
 - RFND（利妥昔单抗、氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松）、由2A类推荐改为2B类推荐。
 - 放射免疫治疗、由2B类推荐改为3类推荐。
 - 删除“氟达拉滨+利妥昔单抗”。
- 老年或体弱多病患者的一线治疗方案：
 - 限定语阐述为“如果治疗医生认为上述方案均不耐受”。
- 一线巩固或维持治疗：
 - “一线巩固性或维持治疗”前面加限定词“可选”。
 - 利妥昔单抗维持治疗改为“初始表现为高肿瘤负荷患者采用利妥昔单抗维持治疗：每8周给予375mg/m²持续2年（1类推荐）”。
- 二线治疗和维持治疗：
 - 增加“BVR（苯达莫司汀、硼替佐米、利妥昔单抗）”和“氟达拉滨+利妥昔单抗”。
- 二线巩固或维持治疗：
 - 利妥昔单抗维持治疗改为“利妥昔单抗维持治疗：每12周给予375mg/m²持续2年（1类推荐）（可选）”。

脚注：

- 脚注d、页面新增“RFND方案可伴有干细胞毒性和继发恶性肿瘤（见讨论）”。
- 关于放射免疫治疗、脚注g、新增“根据有限额外资料（如随机试验）定为3类推荐”。
- 删除脚注“对于先前接受过化疗、利妥昔单抗和未接受过蒽环类的患者、利妥昔单抗维持治疗可以延长无病生存时间和无事件生存率”。
- 删除脚注“滤泡性淋巴瘤患者的初始治疗应包括利妥昔单抗、慎用于乙型肝炎患者”。

非霍奇金淋巴瘤治疗指南2012年第1版相比2011年第4版的变化汇总包括：（续）

套细胞淋巴瘤

MANT-2

- I、II期
 - 完全缓解之后增加随访。复发后、算法修改为“独RT治疗前”、然后“参见MANT-3诱导治疗”以及“化疗±RT治疗前”、然后“二线治疗”。
 - 部分缓解后、算法修改为“单独RT治疗前、然后参见MANT-3诱导治疗”以及“化疗±RT治疗前”、然后“二线治疗”。

MANT-3

- IIX、III、IV期
 - 在完全缓解后、澄清了候选HDT/ASCR和非候选HDT/ASCR患者的治疗选择。
 - 部分缓解后、增加“考虑二线治疗”。

MANT-A第1/3页

- 对推荐治疗方案增加一个新分类：
 - 对于不愿接受高剂量化疗患者可选干细胞解救巩固性治疗。
 - ◆ 如采用RCHOP治疗、考虑使用利妥昔单抗维持治疗：每8周375mg/m²直至发生进展。

弥漫性大B细胞淋巴瘤

BCEL-1

- 某些情况下有助于诊断的检查：
 - 第一条修改为、“...*EBER-ISH/EBV, ALK, HTLVVHHV8*”。
 - 第二条修改为 “...*FISH或IHC重排为BCL4CCND1、BCL2、BCL6、MYC*”。
- 脚注a增加“这些例子适合评估BCL2、BCL6和MYC的重排情况”。

BCEL-2

- 检查：
 - 基本项目、骨髓活检条目修改为、“充分的单侧或双侧骨髓活检（4-2>1.6cm）...”
 - 某些情况下有助于诊断的检查、腰椎穿刺条目的修改是在“≥2处结外病变”处增加“和升高的LDH”。

BCEL-3

- 脚注h、修改为“...化疗结束后应行阴囊对侧睾丸(25-3030-36Gy)”。
- 脚注j修改为、“在某些情况下（鼻窦、睾丸、硬膜外、大细胞淋巴瘤侵犯骨髓、HIV淋巴瘤或结外病变≥2个以及LDH升高）、GNS预防应给予、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(3-3.5g/m²)”。
- 脚注k、新增“全身性病变合并新近发生的CNS病变应采用含有甲氨蝶呤/阿糖胞苷的治疗方案”。CSLL-6也作同样改动。

BCEL-4

- I、II期患者随访修改为：（BCEL-5中III、IV期作同样改动）
 - 临床
 - ◆ 5年内每3-6个月进行一次H&P和实验室检查、之后每年进行一次、或出现临床指征时进行检查。
 - 影像学检查
 - ◆ 治疗结束后2年内每隔不超过6个月进行一次CT检查、之后仅在临床指征时进行该检查。
- 脚注s自“放疗后至少等8周再行PET-CT扫描复查。复查PET-CT的最适时间不明。由于治疗后改变、可能会出现假阳性”澄清为“复查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扫描复查。由于治疗后改变、可能会出现假阳性”。

转下页

非霍奇金淋巴瘤治疗指南2012年第1版相比2011年第4版的变化汇总包括：（续）

[BCEL-A](#)

- IPI修改为“血清LDH > 4×正常值”（TCEL-A中作同样修改）

[BCEL-B](#)

- 最后一条条目、第二句修改为“如果考虑行进一步全身治疗建议对PET-CT扫描阳性病变进行活检”。

[BCEL-C第1/3页](#)

- 治疗选择中增加一个新类“合并有CNS病变表现”。
 - 脑实质：复发时可选择全身应用甲氨蝶呤3g/m²或更高剂量作为替代治疗。
 - 软脑膜：鞘内注射甲氨蝶呤/阿糖胞苷、考虑植入脑部注射留置装置和/或全身应用甲氨蝶呤(3-3.5g/m²)。
- 一线治疗方案：
 - 剂量密集型RCHOP14、由2B类推荐改为3类推荐。
- 一线巩固方案：
 - “一线巩固性治疗”前面加限定词“可选”。
 - 大剂量化疗联合自体干细胞解救修改为“对年龄调整的IPI高风险病变的患者(2B类推荐)”。
- 适宜大剂量化疗联合自体干细胞解救患者的二线治疗方案：
 - 对于GDP（吉西他滨、地塞米松、顺铂）±利妥昔单抗治疗方案、新增一项替代治疗选择“吉西他滨、地塞米松、卡铂±利妥昔单抗”。
- 不适宜大剂量化疗者的二线治疗方案：
 - 新增“苯达莫司汀±利妥昔单抗”。

伯基特淋巴瘤

[BURK-1](#)

- 诊断中、删除“某些情况下有助于诊断的检查”分类章节：
 - ISH法检测EBV EBER转移到“基本项目”。
 - 分子遗传学分析检测：删除“抗原受体基因重排；MYC重排”

脚注：

- 脚注a增加“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。”
- 脚注c修改为、“...Ki67+(400≥95%)、BCL2-、BCL6+、伴MYC重排、作为单纯核型异常、只有通过细胞遗传学或FISH”。

[BURK-2](#)

- 脚注h、新增“伯基特淋巴瘤所有治疗方案中都包括CNS预防/治疗”。（BURK-A中作同样修改）

[BURK-A第1/2页](#)

- 诱导治疗方案：
 - CALGB9251方案改为CALGB10002方案（增加了“+利妥昔单抗”）。
- 二线治疗方案：
 - 增加说明“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”。
 - 增加“RICE（利妥昔单抗、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）”。

[转下页](#)

非霍奇金淋巴瘤治疗指南2012年第1版相比2011年第4版的变化汇总包括：（续）

淋巴瘤母细胞淋巴瘤

[BLAST-1](#)

- 诊断：
 - 基本项目、IHC试剂盒增加“CD19、CD7”。
 - 基本项目、“细胞遗传学或FISH检测”改为“细胞遗传学±FISH检测”。
 - 某些情况下有助于诊断的检查：“冷藏：kappa/lambda”被删除。
- 脚注：
 - 脚注a、页面新增“LL分类包括两种疾病、T细胞LL（90%）和B细胞LL（10%）、分别对应伴有髓外表现的T-ALL和B-ALL”。
 - 脚注c增加“胞质CD3+、sCD3-/+”。

[BLAST-2](#)

- 诱导治疗前加“巩固性”。
- 脚注：
 - 脚注f、页面新增“LL所有治疗方案中包括CNS预防/治疗”。（BLAST-A中作同样修改）
 - 删除脚注“对于高危患者、宜考虑大剂量化疗联合异基因或者自体造血干细胞解救”。

AIDS相关性B细胞淋巴瘤

[AIDS-1](#)

- 诊断：
 - 基本项目、通过流式细胞检测仪分析细胞表面标志物、删除“TdT, CD1”。
- 检查：
 - 基本项目、“病毒载量”改为“HIV病毒载量”。
 - 某些情况下有助于诊断的检查、增加“EBV病毒载量”。

[AIDS-2](#)

- 伯基特淋巴瘤：
 - CODOX-M/IVAC、增加“改良”加以说明。（AIDS-3中浆母细胞淋巴瘤部分作同样改动）
 - 治疗选择、增加“HyperCVAD（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松与大剂量甲氨蝶呤加阿糖胞苷交替应用）±利妥昔单抗”。
 - 增加新项目“如果CD4<100考虑撤掉利妥昔单抗”。
 - 治疗选择、删除“考虑CHOP联合大剂量甲氨蝶呤±利妥昔单抗（临床表现良好者联合利妥昔单抗）、避免甲氨蝶呤剂量>3g/m²”。
 - 剂量调整的EPOCH和CDE、删除“临床表现良好者联合利妥昔单抗”。
- Castleman病相关淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤以及原发性渗出性淋巴瘤：
 - “+利妥昔单抗”被加在：剂量调整的EPOCH、CDE、CHOP和CDOP。
 - 增加两个新条目“如果CD20呈阴性、不宜用利妥昔单抗”和“如果CD4<100、考虑撤掉利妥昔单抗”。
- 脚注：
 - 脚注e修改为“...对于所有HIV相关DLBCL患者”。在其他NCCN机构、与HIV相关的DLBCL患者...或≥2处结外受累以及升高的LDH)。
 - 脚注、删除“大部分病例为CD20阴性、无利妥昔单抗使用指征”。

[转下页](#)

非霍奇金淋巴瘤治疗指南2012年第1版相比2011年第4版的变化汇总包括：（续）

原发性皮肤B细胞淋巴瘤。

CUTB-1

- 诊断
 - 某些情况下有助于诊断的检查、第二个小条改为“表面IgM和IgD表达的评估”。
 - 名称澄清为“原发性皮肤边缘区B细胞淋巴瘤”和“原发性皮肤滤泡中心B细胞淋巴瘤”。

外周T细胞淋巴瘤

TCEL-1

- 诊断
 - 基本项目、IHC试剂盒修改为“EBER-ISH”。
 - 某些情况下有助于诊断的检查、最后一条条目删除“PD1”然后加到“CD279”后以澄清意思。
- 某些情况下有助于诊断的检查、第三条条目改为“行细胞遗传学检查或FISH以进行克隆性分析”。
- 脚注a增加“...因为这些情况常见于再激活/炎症过程”。

TCEL-2

- 检查：
 - PET-CT检查从“某些情况下有助于诊断的检查”转至“基本项目”。

TCEL-3

- 页面新增关于“乳房植入物相关性ALCL”的以下信息：
 - 自然病程和治疗不明的新类型。
 - 以上所述治疗推荐可能不适用、需要进行个体化治疗。

TCEL-5

- 巩固性/附加治疗：
 - “异基因干细胞移植”和“大剂量化疗联合自体干细胞解救”前面均加“考虑”。

TCEL-B第1/2页

- 一线治疗方案：
 - 推荐治疗方案澄清为“对于ALCL、ALK+组织学类型”和“其他组织学类型（ALCL、ALK-、PTCL、NOS；AITL；EATL）”。
 - 对于ALCL、ALK+组织学类型、增加“CHOEP-21（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、依托泊苷、强的松）”。
 - 对于其他组织学类型（ALCL、ALK-；PTCL、NOS；AITL；EATL）、“CHOP每2周或3周”阐述为“CHOP-14”和“CHOP-21”。

蕈样肉芽肿/Sezary综合征

MFSS-1

- 诊断
 - 某些情况下有助于诊断的检查、IHC试剂盒、增加“CD25”以及第二条条目修改为“分子学研究分析”。
 - 脚注c、页面新增“典型的免疫表型：CD2+CD3+CD5+CD7-CD4+CD8-(很少CD8+)CD30-/细胞毒性颗粒蛋白阴性”。

MFSS-6

- 脚注v、新增“惰性/斑片性亲毛囊性蕈样霉菌病患者（无LCT证据）在采用SYSTCAT B或SYSTCAT C之前、应首先考虑SYST-CAT A治疗”。

MFSS-7

- 脚注“ee”中删除“阿仑单抗可以静脉注射或皮下注射给药”。MFSS-8也作同样改动。

MFSS-A 1 of 3

- 作用于皮肤的治疗、局部区域放疗的修改为“12-36Gy尤其是单向的皮损介绍、24~36Gy”。

成人T细胞白血病/淋巴瘤

ATLL-2

- 标题由“主要治疗”改为“一线治疗”。（ATLL-3作同样改动）。

转下页

非霍奇金淋巴瘤治疗指南2012年第1版相比2011年第4版的变化汇总包括：（续）

结外NK/T细胞淋巴瘤、鼻型

NKTL-1

- 诊断
 - “TCR基因重排分子学分析”从“基本项目”转移至“某些情况下有助于诊断的检查”。
 - “（EBER-1/2）原位杂交（ISH）”称为“EBER-ISH”。
- 脚注c增加“EBV-EBER+”。

NKTL-2

- 诱导治疗方案：
 - I期、存在任何危险因素以及II期、增加治疗选择“序贯性放疗”。
 - R页面中删除RT剂量“≥50Gy”、推荐治疗方案页面新增一个脚注。

NKTL-B

- 推荐治疗方案：
 - 增加“按英文字母顺序排列”。
 - 联合化疗方案、增加“AspaMetDex（L-门冬酰胺酶、甲氨蝶呤和地塞米松）（作为2线治疗方案而报告）”作为一个治疗选择。
 - 增加序贯性放疗方案作为治疗选择
 - ♦ “SMILE之后进行放疗45-50.4Gy”
 - ♦ “VIPD之后进行放疗45-50.4Gy”。

移植后淋巴细胞增殖性疾病

PTLD-1

- 诊断
 - 基本项目：
 - ♦ IHC试剂盒、增加“kappa、lambda”。
 - ♦ EB病毒修改为、“通过EBV-LMP1或EBER-ISH评测（如果EBV-LMP1阴性、推荐使用EBER-ISH）”。
 - 某些情况下有助于诊断的检查
 - ♦ 第三条条目修改为“分子遗传学分析检测：*IgH*基因重排的PCR”。
 - ♦ 第四条条目、增加“通过Southern blot分析检测EBV”。
- 检查：
 - 某些情况下有助于诊断的检查、增加“原发性对再激活的EBV血清学检查”。

PTLD-2

- 标题由“主要治疗”改为“一线治疗”。（ATLL-3作同样改动）。
- 一线治疗方案：
 - 早期病变和多形性病变、都删除“如果EB病毒阳性、给予更昔洛韦治疗”。
 - 多形性、全身性病变改为“如果可行、则免疫抑制治疗减量（RI）、以及单独采用利妥昔单抗或化学免疫治疗”。
 - 多形性、局灶性病变改为“如果可行、则免疫抑制治疗减量（RI）、以及单独采用RT±利妥昔单抗或手术±利妥昔单抗或单独用利妥昔单抗治疗”。
 - 单型性病变修改为“如果可行、则免疫抑制治疗减量（RI）、和/或采用单独利妥昔单抗或化学免疫治疗”。
- 二线治疗方案：
 - 多形性病变、完全缓解修改为、“监测EBV PCR和采用观察法或者如果可行、免疫抑制治疗减量（RI）±利妥昔单抗维持治疗”。
- 脚注：
 - 脚注d增加“应联合移植团队进行RI”。
 - 脚注f、由“无法耐受化疗患者”改为“对于非重症或因合并症不能耐受二线化疗的患者（作为阶梯治疗的一部分）”。

免疫分型/基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用

NHODG-A

- 增加了总则和一个新的介绍页面。

NHODG-A第8/10页

- 脚注f、页面新增“罕见T细胞淋巴瘤可能呈PAX5+。这些病例中可能需要PCR分析以确定谱线”。

放射治疗原则

NHODG-E

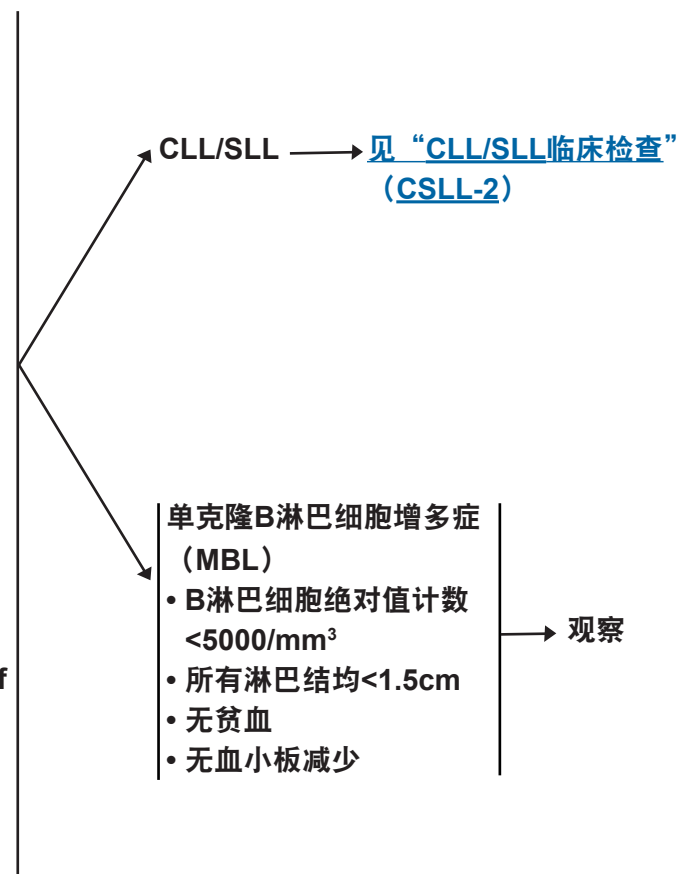
- 新增参考文献“Lowry L, Smith P, Qian W, et al.”用于非霍奇金淋巴瘤局部治疗的减量放疗：一项III期随机临床试验。Radiother Oncol 2011;100:86-92。”

诊断

基本项目：

- 如果依据淋巴结或者骨髓活检进行诊断、应对所有切片进行血液病理学检查（至少1个为含肿瘤组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊、则需重新活检。
- 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FNA和空芯针活检并结合辅助检查（免疫组化、流式细胞术、PCR检测IGHV和TCR基因重排、FISH检测主要的染色体易位）可以为鉴别诊断提供充分的信息。这尤其适用于CLL/SLL的诊断。
- 血细胞流式细胞术足以确诊CLL/SLL（不必行活检）。

- 确诊所需的免疫表型^{b,c}
 - IHC试剂盒：CD3、CD5、CD10、CD20、CD23、CCND1
 - 或
 - 流式细胞术应做的细胞表面标志：kappa/lambda、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10
 - B淋巴细胞绝对值计数^d
- 有助于确定预后和/或治疗决策的检查：e
- FISH或刺激细胞遗传学检查以检测：t(11;14); t(11q;v); +12; del(11q); del(13q); del(17p)
 - 分子学分析检测：免疫球蛋白重链可变区基因（IGHV）突变状态
 - 流式细胞术或免疫组化检测CD38和Zap70表达^f



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

^b典型的免疫表型：CD5+、CD23+、CD43+/-、CD10-、CD19+、CD20弱阳性、sIg弱阳性+、和CCND1-。注：某些病例可能是sIg强阳性、CD23-或弱阳性、而某些MCL可能是CD23+；所有病例都应考虑进行CCND1的免疫组化检测或t(11;14)的FISH检测、而对具有不典型免疫表型（CD23阴性或弱阳性、CD20强阳性、sIg强阳性）的病例都应当进行CCND1的免疫组化检测或t(11;14)的FISH检测。

^c参见“免疫分型和基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用”(NHODG-A)。

^d在无淋巴结肿大或缺乏淋巴增殖性疾病的临床证据的情况下、单克隆B淋巴细胞绝对值计数<5000/mm³应诊断为单克隆性B淋巴细胞增多症（MBL）。

^e参见“CLL的预后因素”（CSLL-A）。

^f对Zap70表达的评估受到质疑、除临床试验之外不推荐该检测。

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

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
- 生化常规
- 如果拟用CD20单克隆抗体、则行乙型肝炎相关检测^d
- 如果需要蒽环类或蒽二酮为基础的方案、行MUGA扫描/超声心动图
- 育龄期妇女进行妊娠试验（如拟行化疗）

某些情况下有助于诊断的检查：

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

[SLL/局灶病变\(AnnArborI期\)](#)
(见CSLL-3)

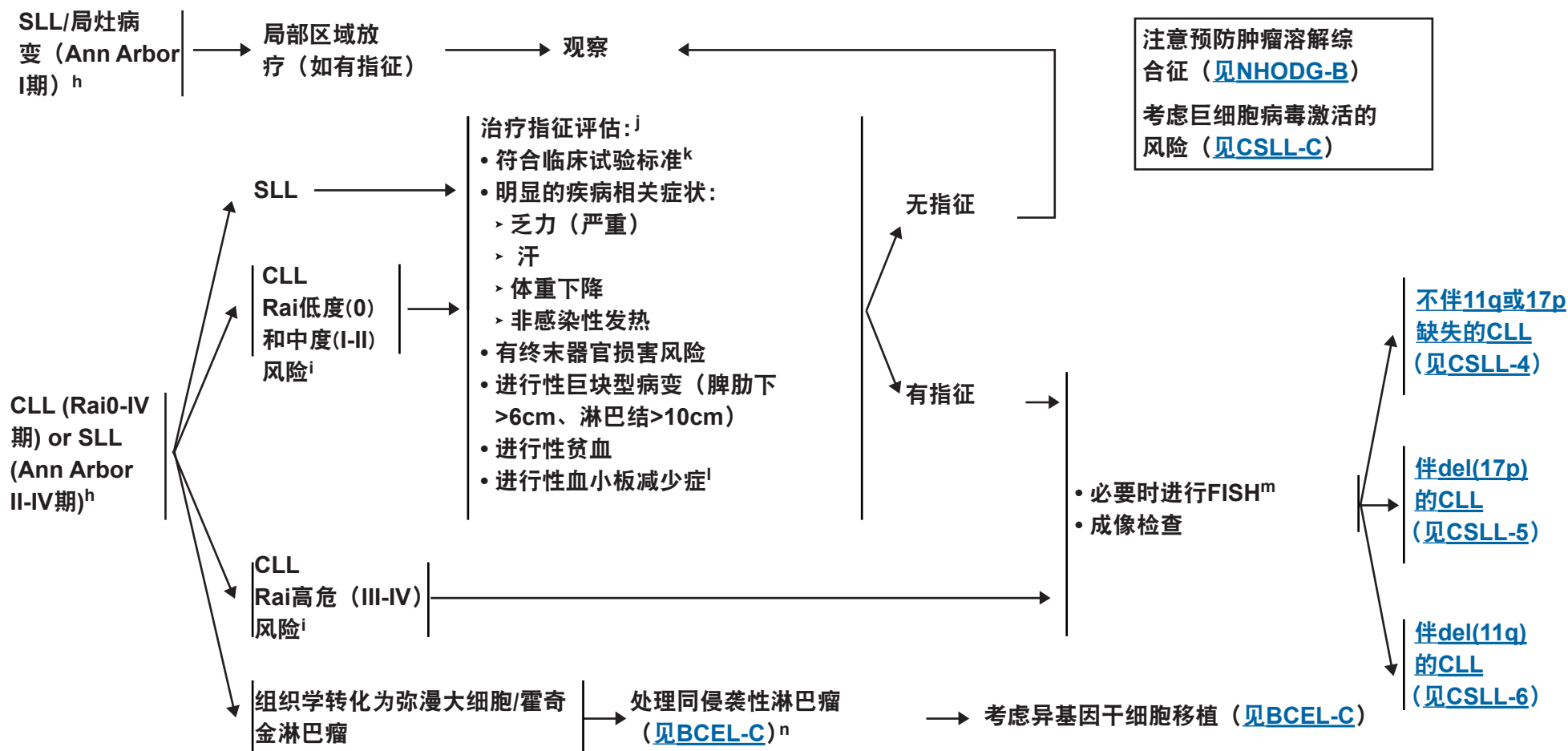
[CLL或SLL \(Ann ArborII-IV期、Rai0-IV期\)](#) (见CSLL-3)

^g要求进行乙型肝炎病毒检测是因为免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的危险。无危险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原及核心抗体。有危险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测e抗原。如果呈阳性、则测定病毒载量并咨询消化科医师。

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

疾病表现



^j见“CLL患者的支持治疗”(CSLL-C)。

ⁱ见Rai和Binet分期系统(CSLL-B)。

^h淋巴细胞绝对值计数本身不是治疗指征、除非大于 $200-300 \times 10^9/L$ 或者出现白细胞淤滞相关症状。

^k鉴于常规治疗不可治愈本病、考虑临床试验做为一线治疗。

^l血小板计数 $>100,000/mm^3$ 通常与临床风险无关。

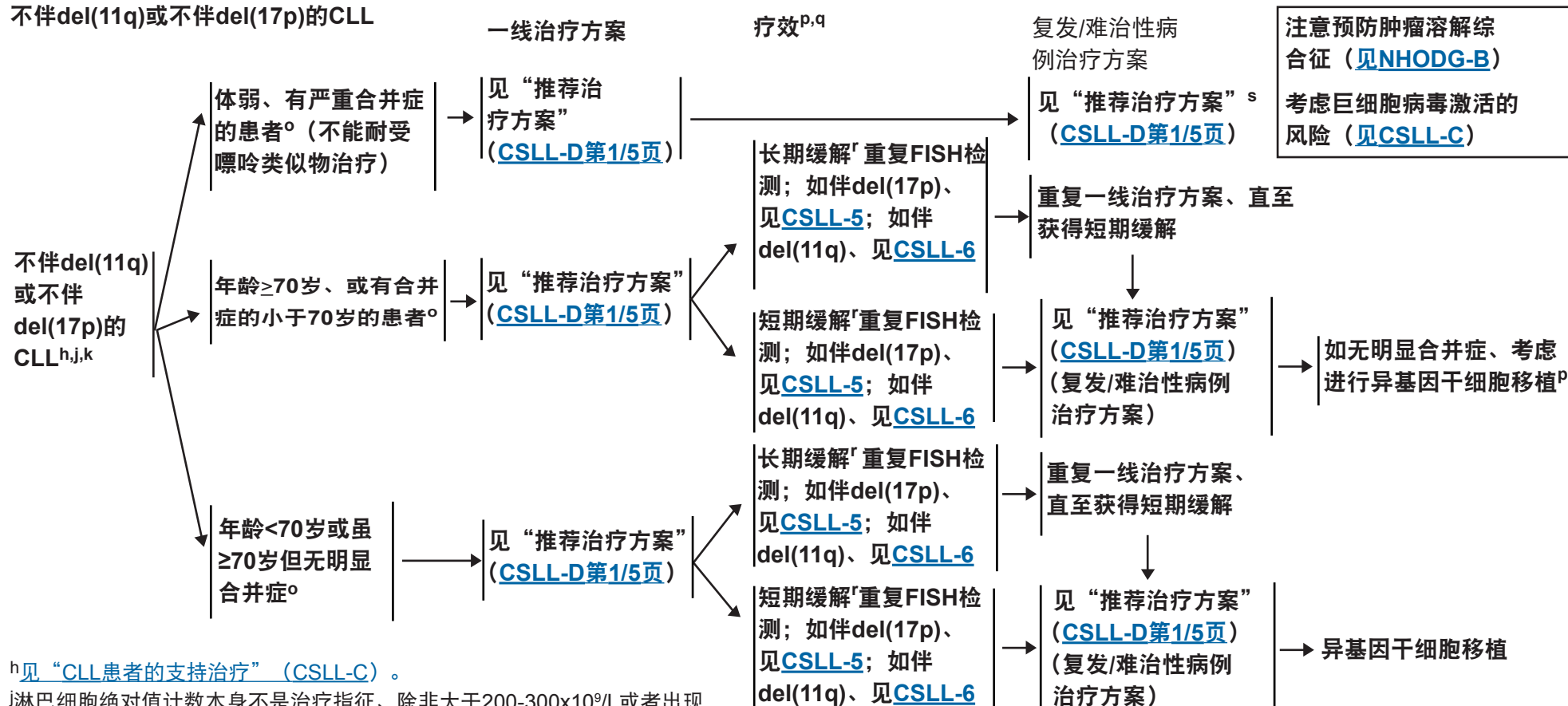
^m重复FISH[t(11;14)、t(11q;v)、+12、del(11q)、del(13q)、del(17p)]检测有助于确定治疗方案。

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

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

不伴del(11q)或不伴del(17p)的CLL



^h见“CLL患者的支持治疗”（CSLL-C）。

淋巴细胞绝对值计数本身不是治疗指征、除非大于 $200-300 \times 10^9/L$ 或者出现白细胞淤滞相关症状。

^k鉴于常规治疗不可治愈本病、考虑临床试验做为一线治疗。

^oSalvi F, Miller MD, Grilli A, et al.一份指南手册中对修订后的累积疾病等级量表进行了评分以及在急性住院老年患者中进行了验证。J Am Geriatr Soc 2008;56:1926-1931.

PKeating M, Wierda W, Tam C, et al.慢性淋巴细胞性白血病采用FCR作为初始治疗
治疗失败后的长期结果。[摘要]。Blood 2009;114:Abstract2381.

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

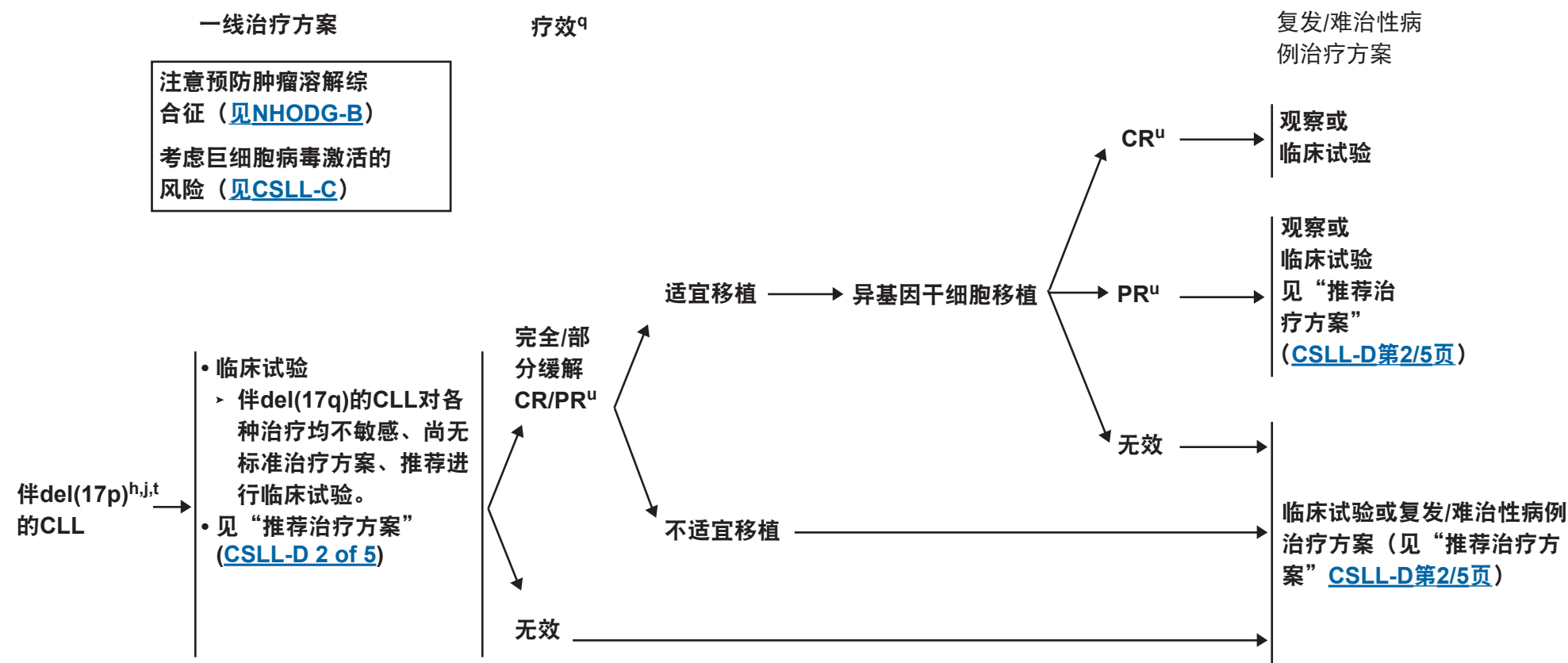
根据现有资料无法严格划分长期缓解和短期缓解。该划分可能会受到前面治疗的影响、这是一项主要因素。医生需要根据临床情况进行判断。例如、根据MDACC所得数据采用FCR方案后3年可能是合理的临界点。而苯丁酸氮芥治疗后18-24个月可能为合理的临界点。

^S如果获得长期缓解、使用同样的一线治疗方案。如为短期缓解、考虑更改为先前未用过的一线治疗方案。

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

伴del(17p)的CLL



^h见“CLL患者的支持治疗”（CSLL-C）。

^j淋巴细胞绝对值计数本身不是治疗指征、除非大于200-300×10⁹/L或者出现白细胞淤滞相关症状。

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

^t检测结果为弱阳性的患者应该再次检测、因为有可能是假阳性结果。

^u见“疗效标准”：CLL（CSLL-E）或SLL（NHODG-C）。

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

伴del(11q)的CLL

一线治疗方案

疗效^q

复发/难治性病 例治疗方案

注意预防肿瘤溶解综合征（见NHODG-B）
考虑巨细胞病毒激活的风险（见CSLL-C）

伴del(11q)的CLL^{h,j}
• 伴del(11q)的患者
使用含烷化剂的治疗
方案则治疗结局
更好。

• 临床试验
• 见“推荐治疗方案”
(CSLL-D第3/5页)

PR^u

适宜移植

考虑异基因干细
胞移植

CR^u

观察或
临床试验

PR^u

观察或
临床试验
见“推荐治疗方案”
(CSLL-D第3/5页)

无效

无移植

临床试验或
复发/难治性病例治疗
方案（见“推荐治疗
方案”CSLL-D第3/5
页）然后考虑异基因
干细胞移植。

不适宜移植

CR^u

观察或
临床试验

疾病进展

无效

^h见“CLL患者的支持治疗”（CSLL-C）。

^j淋巴细胞绝对值计数本身不是治疗指征、除非大于200-300×10⁹/L或者出现白细胞淤滞相关症状。

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

^u见“疗效标准”：CLL（CSLL-E）或SLL（NHODG-C）。

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

CLL的预后因素^a

免疫球蛋白可变区（IGHV）基因突变以及流式细胞术检测的指标

	与预后相关信息	
	预后良好	预后不良
DNA测序^b IGHV	突变>2%	突变≤2%
流式细胞术 CD38 Zap 70	< 30 % < 20 %	≥ 30 % ≥ 20 %

间期细胞遗传学(FISH)^c

预后不良	预后中等	预后良好
del(11q) del(17p)	正常 +12	del(13q)（无其他细胞 遗传学异常）

^a本表提供的预后信息有助于预测疾病进展至治疗所需的时间和患者的生存时间。出现del(11q)和/或del(17p)与化疗和化学免疫治疗后无进展生存期短相关。阿仑单抗或大剂量皮质类固醇激素对伴del(17p)患者有效。

^b涉及到VH3-21基因的IGHV重排、无论是否突变、预后均不佳。

^c关于确定经FISH鉴定到的异常细胞百分比的研究正在进行中；如上表所述、异常细胞<10%似乎不具有临床意义。

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

CLL分期系统

Rai分期系统^a

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

Binet分期系统^b

分期	描述
A	血红蛋白≥10g/dL以及血小板≥100,000/mm ³ 以 及受累淋巴结区<3个
B	血红蛋白≥10g/dL以及血小板≥100,000/mm ³ 以 及受累淋巴结区≥3个
C ^c	血红蛋白<10g/dL和/或血小板<100,000/mm ³ 以 及不管受累淋巴结区多少

^a本研究最初发表于《Blood》：Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS.慢性淋巴细胞性白血病临床分期。Blood 1975;46(2):219-234.
(c)版权归美国血液病协会所有。

^b引自：Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al.来源于多因素生存率分析的一项新的慢性淋巴细胞性白血病预后分级。Cancer 1981;48:198-206.

^c免疫介导的血细胞减少不做为这些分期标准的依据。

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

CLL患者的支持治疗

反复鼻窦肺感染（需静脉用抗生素或住院治疗）	<ul style="list-style-type: none"> • 给予合适的抗微生物治疗 • 检测血清IgG、如果<500mg/dl <ul style="list-style-type: none"> ▸ 开始每月IVIG（0.3-0.5）g/kg ▸ 调整剂量/间隔约500mg/dl、以维持最低点水平
抗感染预防	<ul style="list-style-type: none"> • 如可耐受、建议患者在治疗期间及治疗后接受嘌呤类似物和/或阿仑单抗治疗。 <ul style="list-style-type: none"> ▸ 疱疹病毒（阿昔洛韦或类似药物） ▸ 卡氏肺囊虫肺炎（复方新诺明/甲氧苄氨嘧啶或类似药物） • 阿仑单抗：临床医生必须知道巨细胞病毒激活的高风险。目前对何种治疗更合适有争议、一些医生在病毒血症存在时便预防性使用更昔洛韦（口服或静脉注射）、而另外一些医生仅在病毒载量增加时才这么做。CMV病毒血症应该使用PCR方法至少每2-3周定量检测一次。向传染病专家咨询可能是必要的。
自身免疫性血细胞减少	<ul style="list-style-type: none"> • 自身免疫性溶血性贫血（AIHA）：通过网织红细胞计数、结合珠蛋白、直接抗人球蛋白试验（DAT）诊断 <ul style="list-style-type: none"> ▸ 对于氟达拉滨治疗期间发生的AIHA、应立即停药、给予治疗并避免再次使用氟达拉滨 • 免疫性血小板减少性紫癜（ITP）：检查骨髓、明确血小板减少原因 • 纯红细胞再生障碍性贫血（PRCA）：检测微小病毒B19和骨髓 • 治疗：糖皮质激素；利妥昔单抗；IVIG；环孢素A；脾切除；艾曲波帕（eltrombopag）或 romiplostim (ITP)
疫苗接种	<ul style="list-style-type: none"> • 每年接种流感疫苗^a • 每5年接种一次肺炎球菌疫苗（首选Prevnar） • 避免所有活疫苗、包括带状疱疹病毒疫苗（Zoster）
血制品输注	<ul style="list-style-type: none"> • 根据所在机构标准或公布的标准进行输注 • 所有血制品均应进行照射、以防止输血相关性移植物抗宿主病（GVHD）

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

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

推荐治疗方案^a

(按优先顺序)

不伴del(11q)或del(17p)的CLL

体弱或有明显合并症的患者

(不耐受嘌呤类似物)

- 苯丁酸氮芥±利妥昔单抗
- 利妥昔单抗 (单药)
- 皮质类固醇间断冲击治疗

见“抗CD20单克隆抗体和病毒再激活” (NHODG-D)

见“伴del(17p)的CLL的推荐治疗方案” (第2/5页)

见“伴del(11q)的CLL的推荐治疗方案” (第3/5页)

一线治疗方案^b

- 年龄≥70岁、或有合并症的小于70岁的患者
 - 苯丁酸氮芥±利妥昔单抗
 - BR (苯达莫司汀、利妥昔单抗)^c
 - 环磷酰胺、强的松±利妥昔单抗
 - 阿仑单抗^d
 - 利妥昔单抗
 - 氟达拉滨^{e,f,g}±利妥昔单抗
 - 克拉屈滨
- 年龄<70岁或虽≥70岁但无明显合并症
 - 化学免疫治疗^{c,g}
 - ♦ FCR (氟达拉滨^e、环磷酰胺、利妥昔单抗)
 - ♦ FR (氟达拉滨^e、利妥昔单抗)
 - ♦ PCR (喷司他丁、环磷酰胺、利妥昔单抗)
 - ♦ BR

复发/难治性病例治疗方案

- 长期缓解^h
 - 重复一线治疗方案、直至获得短期缓解
- 年龄≥70岁患者的短期缓解^h
 - 化学免疫治疗^{c,g}
 - ♦ 减量FCR^e
 - ♦ 减量PCR
 - ♦ 苯达莫司汀±利妥昔单抗
 - ♦ HDMP (大剂量甲泼尼龙) +利妥昔单抗
 - 苯丁酸氮芥±利妥昔单抗 (如果用作一线治疗)
 - Ofatumumab
 - 阿仑单抗^d±利妥昔单抗
 - 利妥昔单抗的剂量密集方案 (2B类推荐)
- 短期缓解^h (年龄<70岁、或虽≥70岁但无明显合并症)
 - 化学免疫治疗^{c,g}
 - ♦ FCR^e
 - ♦ PCR
 - ♦ BR
 - ♦ 氟达拉滨^e+阿仑单抗
 - ♦ CHOP (环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松) +利妥昔单抗
 - ♦ HyperCVAD (环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替) +利妥昔单抗
 - ♦ 剂量调整的EPOCH (依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素) +利妥昔单抗
 - ♦ OFAR (奥沙利铂、氟达拉滨^e、阿糖胞苷、利妥昔单抗)
 - Ofatumumab
 - 阿仑单抗^d±利妥昔单抗
 - HDMP+利妥昔单抗

^a方案的参考文献见CSLL-D第4/5页和CSLL-D第5/5页。

^b在使用以嘌呤类似物为基础的方案和/或含阿仑单抗的方案治疗时、应以抗生素预防治疗带状疱疹及肺囊虫。

^c监测骨髓抑制。

^d对巨块型淋巴结肿大 (>5cm) 治疗效果不佳; 监测CMV再激活。

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

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

^g关于口服氟达拉滨的进一步信息参见讨论章节。

^h根据现有资料无法严格划分长期缓解和短期缓解。该划分可能会受到前面治疗的影响、这是一项主要因素。医生需要根据临床情况进行判断。例如、根据MDACC所得数据采用FCR方案后3年可能是合理的临界点。而苯丁酸氮芥治疗后18-24个月可能为合理的临界点。

注: 除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

推荐治疗方案^a 伴del(17p)的CLL

一线治疗方案^b（按优先顺序）

- FCR（氟达拉滨^{e,g}、环磷酰胺、利妥昔单抗）^c
- FR（氟达拉滨^{e,g}、利妥昔单抗）^c
- HDMP（大剂量甲泼尼龙）+利妥昔单抗
- 阿仑单抗^{d±}利妥昔单抗¹

复发/难治性病例治疗方案（按英文字母顺序排列）

- 阿仑单抗^{d±}利妥昔单抗ⁱ
- CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）+利妥昔单抗^{c,i}
- CFAR（环磷酰胺、氟达拉滨^{e,g}、阿仑单抗、利妥昔单抗）^c
- HDMP±利妥昔单抗ⁱ
- HyperCVAD（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替）+利妥昔单抗^c
- Ofatumumab^j
- OFAR（奥沙利铂、氟达拉滨^{e,g}、阿糖胞苷、利妥昔单抗）^c

见“抗CD20单克隆抗体和病毒再激活”（NHODG-D）

见“不伴del(11q)或del(17p)的CLL的推荐治疗方案”（第1/5页）

见“伴del(11q)的CLL的推荐治疗方案”（第3/5页）

^a方案的参考文献见CSLL-D第4/5页和CSLL-D第5/5页。

^b在使用以嘌呤类似物为基础的方案和/或含阿仑单抗的方案治疗时、应以抗生素预防治疗带状疱疹及肺囊虫。

^c监测骨髓抑制。

^d对巨块型淋巴结肿大（>5cm）治疗效果不佳；监测CMV再激活。

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

^g关于口服氟达拉滨的进一步信息参见讨论章节。

ⁱ治疗中应加入利妥昔单抗、除非已知利妥昔单抗治疗无效。

^j对淋巴结>5cm的患者无效。

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

推荐治疗方案^a (按优先顺序) 伴del(11q)的CLL

一线治疗方案^b

- 年龄≥70岁、或有合并症的小于70岁的患者^o
 - 苯丁酸氮芥±利妥昔单抗
 - BR (苯达莫司汀、利妥昔单抗)^c
 - 环磷酰胺、强的松±利妥昔单抗
 - 减量FCR (氟达拉滨^{e,g}、环磷酰胺、利妥昔单抗)^c
 - 阿仑单抗^d
- 年龄<70岁或虽≥70岁但无明显合并症
 - 化学免疫治疗^c
 - ◆ FCR^g
 - ◆ BR
 - ◆ PCR (喷司他丁、环磷酰胺、利妥昔单抗)

见“抗CD20单克隆抗体和病毒再激活” (NHODG-D)

见“不伴del(11q)或del(17p)的CLL的推荐治疗方案” (第1/5页)

见“伴del(17p)的CLL的推荐治疗方案” (第2/5页)

^a方案的参考文献见CSLL-D第4/5页和CSLL-D第5/5页。

^b在使用以嘌呤类似物为基础的方案和/或含阿仑单抗的方案治疗时、应以抗生素预防治疗带状疱疹及肺炎。

^c监测骨髓抑制。

^d对巨块型淋巴结肿大 (>5cm) 治疗效果不佳; 监测CMV再激活。

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

^g关于口服氟达拉滨的进一步信息参见讨论章节。

^h根据现有资料无法严格划分长期缓解和短期缓解。该划分可能会受到前面治疗的影响、这是一项主要因素。医生需要根据临床情况进行判断。例如、根据MDACC所得数据采用FCR方案后3年可能是合理的临界点。而苯丁酸氮芥治疗后18-24个月可能为合理的临界点。

注: 除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

复发/难治性病例治疗方案

- 长期缓解^h
 - 重复一线治疗方案、直至获得短期缓解
- 年龄≥70岁患者的短期缓解^h
 - 化学免疫治疗^{c,g}
 - ◆ 减量FCR^e
 - ◆ 减量PCR
 - ◆ 苯达莫司汀利妥昔单抗
 - ◆ HDMP (大剂量甲泼尼龙) +利妥昔单抗
 - ◆ 苯丁酸氮芥±利妥昔单抗 (如果用作一线治疗)
 - Ofatumumab
 - 阿仑单抗^d±利妥昔单抗
 - 利妥昔单抗的剂量密集方案 (2B类推荐)
- 短期缓解^h (年龄<70岁、或虽≥70岁但无明显合并症)
 - 化学免疫治疗^{c,g}
 - ◆ FCR^e
 - ◆ PCR
 - ◆ BR
 - ◆ 氟达拉滨+阿仑单抗
 - ◆ CHOP (环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松) +利妥昔单抗
 - ◆ HyperCVAD (环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替) +利妥昔单抗
 - ◆ 剂量调整的EPOCH (依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素) +利妥昔单抗
 - ◆ OFAR (奥沙利铂、氟达拉滨^{e,g}、阿糖胞苷、利妥昔单抗)
 - Ofatumumab
 - 阿仑单抗^d±利妥昔单抗
 - HDMP+利妥昔单抗

推荐治疗方案 参考文献

阿仑单抗

Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, et al.阿仑单抗为治疗伴p53变异和缺失慢性淋巴细胞性白血病患者有效治疗方案。Blood 2004; 103:3278-3281.

Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al.阿仑单抗(CamPATH-1H)对氟达拉滨治疗失败的患者的治疗作用。一项大规模国际性研究结果。Blood 2002;99:3554-3561.

Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al.同苯丁酸氮芥对比、研究了阿仑单抗作为一线治疗用于慢性淋巴细胞性白血病患者。J Clin Oncol 2007;25:5616-5623.

阿仑单抗+利妥昔单抗

Fader IS, Thomas DA, O'Brien S, et al.复发和难治性恶性淋巴瘤患者联用阿仑单抗和利妥昔单抗治疗的经验。Blood 2003;101:3413-3415.

苯达莫司汀+利妥昔单抗

Fischer K, Cramer P, Busch R et al.复发和/或难治性慢性淋巴细胞性白血病患者采用苯达莫司汀联合利妥昔单抗治疗：德国慢性淋巴细胞性白血病研究组实施的一项多中心II期临床试验。J Clin Oncol 2011;29:3559-3566.

Fischer K, Cramer P, Stilgenbauer S et al.晚期CLL患者采用苯达莫司汀联合利妥昔单抗（BR）作为一线治疗：德国CLL研究组（GCLLSG）实施的一项多中心II期临床试验[摘要]。Blood, 2009;114:Abstract 205

Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al.慢性淋巴细胞性白血病的初治患者参与的一项III期随机试验中对比研究了苯达莫司汀和苯丁酸氮芥的疗效。J Clin Oncol 2009;27:4378-4384.

Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al.对于慢性淋巴细胞性白血病老年患者和临床明确风险组、采用苯达莫司汀持续优于苯丁酸氮芥[摘要]。Blood, 2009;114 Abstract 2367

苯丁酸氮芥

Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, et al.对于晚期慢性淋巴细胞性白血病老年患者、采用氟达拉滨作为一线治疗并未显示优于苯丁酸氮芥。Blood 2009;114:3382.

Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al.同苯丁酸氮芥对比、氟达拉滨作为主要治疗用于慢性淋巴细胞性白血病患者。N Engl J Med 2000;343:1750-1757.

苯丁酸氮芥+利妥昔单抗

Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, et al.利妥昔单抗联合苯丁酸氮芥（R-苯丁酸氮芥）作为一线治疗用于慢性淋巴细胞性白血病患者：开放标签II期临床试验的最终分析[摘要]。Ann Oncol 2011;22:Abstract120.

Foa R, Alietti A, Guarini A, et al.一项II期研究在初治慢性淋巴细胞性白血病（CLL）患者中对比研究了采用苯丁酸氮芥、利妥昔单抗（CLB-R）后续利妥昔单抗维持治疗与观察法之间的疗效区别。诱导期结果[摘要]。Haematologica 2011;96:Abstract 532.

CFAR（环磷酰胺、氟达拉滨、阿仑单抗、利妥昔单抗）

Wierda Wg, O'Brien S, Ferrajoli A, et al.环磷酰胺、氟达拉滨、阿仑单抗、利妥昔单抗联合方案是高危CLL患者的有效前线治疗方案。[摘要]Blood 2007;110:Abstract 628.

Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al.环磷酰胺、氟达拉滨、利妥昔单抗、阿仑单抗联合方案是重症初治慢性淋巴细胞性白血病患者有效的补救治疗。Blood 2011;118:2085-2093.

CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）

Leporrier M, Chevret S, Cazin B, et al.在938例初治B和C期慢性淋巴细胞性白血病患者随机试验中对比研究了氟达拉滨、CAP和CHOP的疗效。Blood 2001;98:2319-2325.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

推荐治疗方案 参考文献

FCR（氟达拉滨、环磷酰胺、利妥昔单抗）

Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al.慢性淋巴细胞性白血病患者采用氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗化学免疫治疗方案作为初始治疗的早期结果。J Clin Oncol 2005;23:4079-4088.

Wierda W, O'Brien S, Wen S, et al.复发和难治性慢性淋巴细胞性白血病患者采用氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗化学免疫治疗方案。J Clin Oncol 2005;23:4070-4078.

Tam CS, O'Brien S, Wierda W, et al.慢性淋巴细胞性白血病患者采用氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗化学免疫治疗方案作为初始治疗的长期结果。Blood 2008;112:975-980.

Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al.采用氟达拉滨和环磷酰胺的慢性淋巴细胞性白血病患者加用利妥昔单抗。一项随机、开放标签的3期临床试验。Lancet 2010;376:1164-1174.

Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, et al.对于经治慢性淋巴细胞性白血病患者、利妥昔单抗加氟达拉滨及环磷酰胺比单独采用氟达拉滨和环磷酰胺更能改善无进展生存率。J Clin Oncol 2010;28:1756-1765.

氟达拉滨+阿仑单抗

Elter T, Borchmann P, Schulz H, et al.对于复发或难治性B细胞慢性淋巴细胞性白血病患者、氟达拉滨联合应用阿仑单抗为一项有效且可行的治疗。一项II期临床试验的结果。J Clin Oncol 2005;23:7024-7031.

氟达拉滨+利妥昔单抗

Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al.一项随机2期研究在伴随症状的B细胞慢性淋巴细胞性白血病初治患者中、对比研究了序贯性采用氟达拉滨-利妥昔单抗和同时应用两种药物的疗效。Cancer and Leukemia 组9712得出的结果 (CALGB9712)。Blood 2003;101:6-14. HDMP（大剂量甲泼尼龙）+利妥昔单抗 Bowen DA, Call TG, Jenkins GD, et al.对于复发的慢性淋巴细胞性白血病（包括伴不良细胞基因学特征）患者、甲泼尼龙-利妥昔单抗为一项有效的补救治疗方案。Leukemia and Lymphoma 2007;48:2412-2417.

Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD, et al.利妥昔单抗联合大剂量甲泼尼龙治疗慢性淋巴细胞性白血病。Leukemia 2009;23:1779-1789.

Ofatumumab

Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al.氟达拉滨治疗复发的慢性淋巴细胞性白血病患者、可单独采用CD20免疫制剂Ofatumumab。J Clin Oncol 2010;28:1749-1755. Coiffier B, Lepage S, Pedersen LM, et al.作为一种纯人类单克隆抗体-抗CD20抗体、ofatumumab用于治疗复发或难治性B细胞慢性淋巴细胞性白血病患者是安全而有效的。一项1-2期研究。Blood 2008;111:1094-1100.

OFAR（奥沙利铂、氟达拉滨、阿糖胞苷、利妥昔单抗）

Tsimberidou Am, Wierda WG, Plunkett W, et al.一项I-II期研究在伴有Richter's综合征或氟达拉滨复发的慢性淋巴细胞性白血病患者中、研究了奥沙利铂、氟达拉滨、阿糖胞苷和利妥昔单抗联合治疗方案的疗效。J Clin Oncol 2008;26:196-203.

Tsimberidou AM, Wierda WG, Badoux X, et al.在侵袭性慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)和Richter's综合征(RS)患者中、评估了奥沙利铂、氟达拉滨、阿糖胞苷和利妥昔单抗联合治疗方案的疗效[摘要]。J Clin Oncol 2010;28:Abstract 6521

PCR（喷司他丁、环磷酰胺、利妥昔单抗）

Lamanna N, Kalaycio M, Maslak P, et al.喷司他丁、环磷酰胺和利妥昔单抗联合治疗是经治慢性淋巴细胞性白血病患者的一项有效、耐受良好的方案。J Clin Oncol 2006;24:1575-1581.

Kay NE, Geyer SM, Call TG, et al.喷司他丁、环磷酰胺和利妥昔单抗联合化学免疫治疗对初治B细胞慢性淋巴细胞白血病患者显示出显著的临床疗效和低毒性。Blood 2007;109:405-411.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

CLL的疗效定义^{a,b}

参数	完全缓解	部分缓解	疾病进展
A组 淋巴结肿大†	无淋巴结≥1.5cm	缩小≥50%	增加≥50%
肝大	无	缩小≥50%	增加≥50%
脾大	无	缩小≥50%	增加≥50%
骨髓‡	细胞增生正常、淋巴细胞<30%、无B淋巴细胞结节、骨髓细胞减少定义为CR伴骨髓恢复不完全(CRi)	骨髓浸润或B淋巴结中减少50%	
血淋巴细胞	<4000/μ/L	较基线值下降≥50%	较基线值上升≥50%*
B组 未使用生长因子的血小板计数	>100,000/μ/L	100,000/μ/L或较基线值上升≥50%	较CLL二线治疗基线值下降≥50%
未输血及未使用生长因子的血红蛋白值	>11.0g/dL	11g/dL或较基线上升≥50%	较CLL二线治疗基线值下降≥2g/dL
未使用生长因子的嗜中性粒细胞‡	>1500/μ/L	>1500μ/L或较基线升高≥50%	

A组标准定义了肿瘤负荷B组标准中明确了造血系统功能（或骨髓）。

完全缓解（CR）：应符合所有标准、以及患者不应存在疾病相关的全身症状；

部分缓解（PR）：至少符合2项A组标准和1项B组标准；

病情稳定是指无疾病进展（PD）以及至少未取得部分缓解；

PD：出现任何新的病变；至少符合上述1项A组标准或1项B组标准。

†多个淋巴结的最长径乘积之和（在临床试验中经CT扫描评价、或在一般临床实践中经体检评价）。

‡这些参数对于某些疗效类别是不相关的。

^aHallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al.慢性淋巴细胞白血病诊断和治疗指南：源自国际研讨会的一份关于慢性淋巴细胞白血病的报告、对国家癌症研究院工作组1996指南进行了更新。Blood 2008;111:5446-5456.

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

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

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FNA和空芯针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。
- 确诊所需的免疫表型^{c,d}
 - IHC试剂盒：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2^e、BCL6、CCND1、CD21或CD23、或
 - 流式细胞术应做的细胞表面标志：
kappa/lambda、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
- 细胞遗传学或FISH检测：t(14;18)、t(8;14)或其变异型
- IHC panel: Ki67^f

^a指1-2级滤泡性淋巴瘤。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。3级滤泡性淋巴瘤通常按照NCCN弥漫性大B细胞淋巴瘤指南（BCL-1）进行治疗。在任何级别的滤泡性淋巴瘤中只要出现弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）病变、则应按照DLBCL诊断和治疗。

^b生发中心或滤泡中心细胞表型的淋巴瘤并不全是滤泡性淋巴瘤、前者也可出现于伯基特淋巴瘤和DLBCL。

^c典型的免疫表型：CD10+、BCL2+、CD23+/-、CD43-、CD5-、CD20+、CCND1-、BCL6+。极少数滤泡性淋巴瘤病例可能为CD10-或BCL2-。

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

^e病灶局限的BCL2阴性年轻患者、应考虑为儿童型滤泡性淋巴瘤。

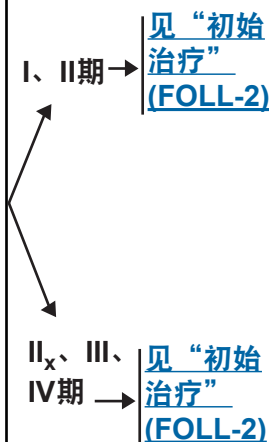
检查

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
- 生化常规
- 胸/腹/盆腔诊断质量增强CT
- 乙型肝炎相关检测^g
- 骨髓活检+穿刺涂片以证实临床I-II期病变^h
- 育龄期妇女进行妊娠试验（如拟行化疗）

对于选定的病例有助于诊断的检查：

- 如果需要蒽环类或蒽二酮为基础的方案、行MUGA扫描/超声心动图
- 颈部CT
- β2-微球蛋白
- PET-CT扫描
- 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
- 丙型肝炎相关检测



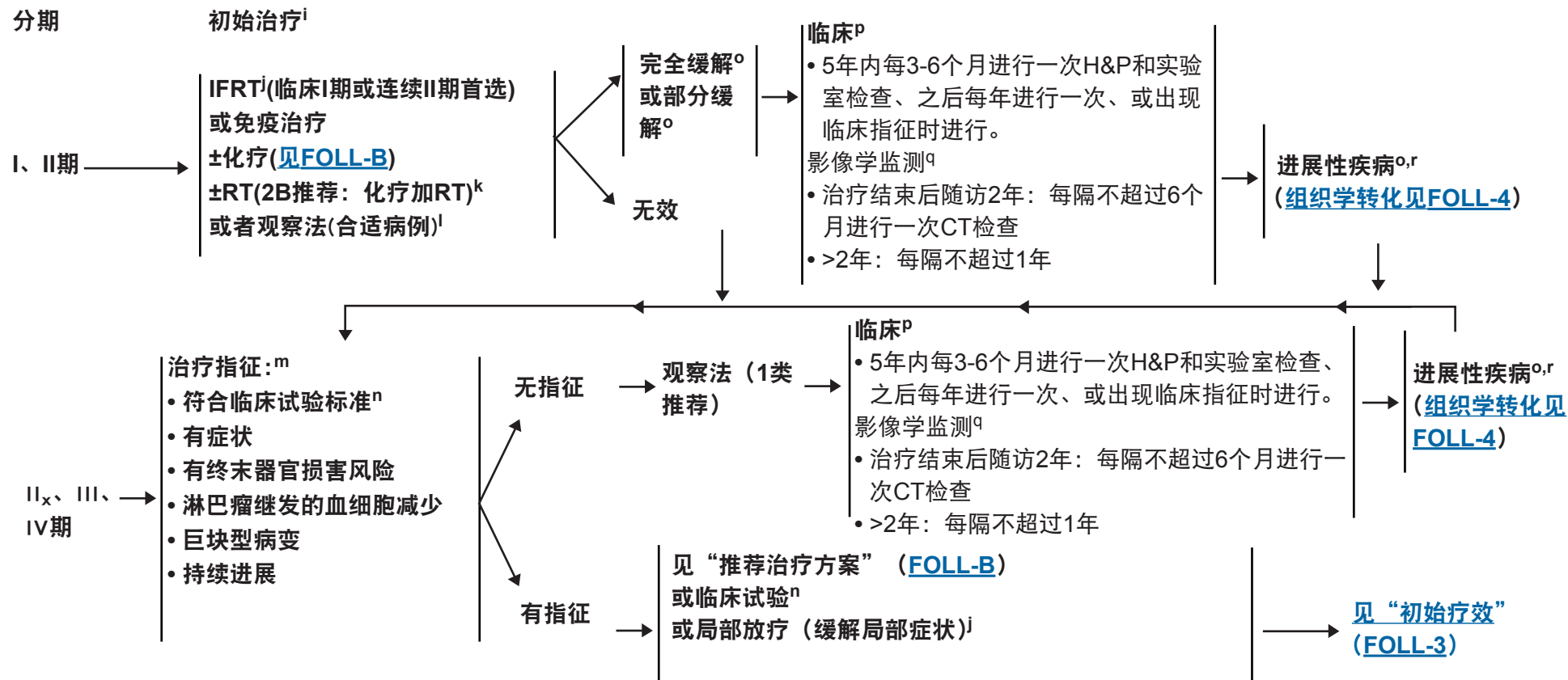
^f有报告显示Ki67的增殖分数>30%可能与更具侵袭性的临床行为相关、但没有证据表明这可以指导治疗决策。

^g要求进行乙型肝炎病毒检测是因为免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的危险。无危险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原及核心抗体。有危险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测e抗原。如果呈阳性、则测定病毒载量并咨询消化科医师。

^h双侧或者单侧骨髓活检组织都应>1.6cm。如果考虑放射免疫治疗、推荐双侧活检、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。如果以观察作为初始治疗、骨髓活检可以延迟进行。

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。



ⁱ在决定初始治疗方案时、对可能进行大剂量化疗联合自体干细胞解救的患者注意避免有深度干细胞毒性的方案（例如、氟达拉滨）。

^j见“放疗原则”（NHODG-E）。

^k初始化疗或者更广泛的放疗可以提高FFS（无失败生存期）、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。

^l当受累野（局部）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。

^m见“GELF标准”（FOLL-A）。

ⁿ鉴于常规治疗不可治愈本病、考虑临床试验做为一线治疗。

^o见“淋巴瘤缓解标准”（NHODG-C）。

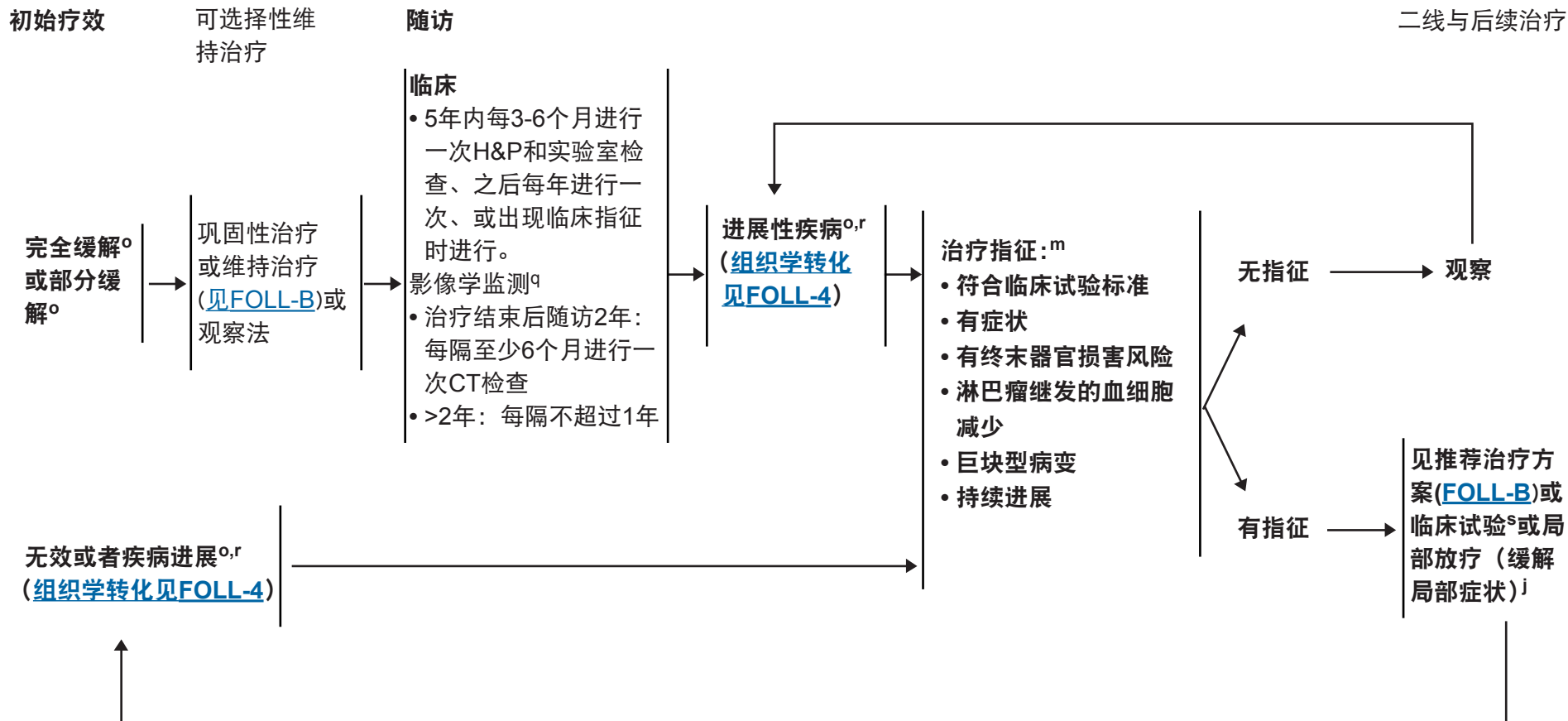
^p观察期患者可入选临床试验。

^q任何时候有临床指征时均应行影像学检查。对于影像学监测、请参见关于影像学推荐共识的讨论。

^r疾病进展应通过组织学证实以排除转化（首选活检或PET扫描显示FDG摄取显著增强）、特别是出现以下情况时：LDH水平进行性升高、单一病灶不成比例地增大、结外病变进展、新出现的B症状或者PET扫描发现明显的异质性或高FDG摄取部位。对可疑部位应当进行定向活检。一旦证实组织学转化、应采用基于蒽环类药物的治疗方案。功能成像阳性不能替代活检诊断组织学转化。见“组织学转化的治疗”（FOLL-4）。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。



^j见“放疗原则” (NHODG-E)。

^m见“GELF标准” (FOLL-A)。

^o见“淋巴瘤缓解标准” (NHODG-C)。

^q任何时候有临床指征时均应行影像学检查。对于影像学监测、请参见关于影像学推荐共识的讨论。

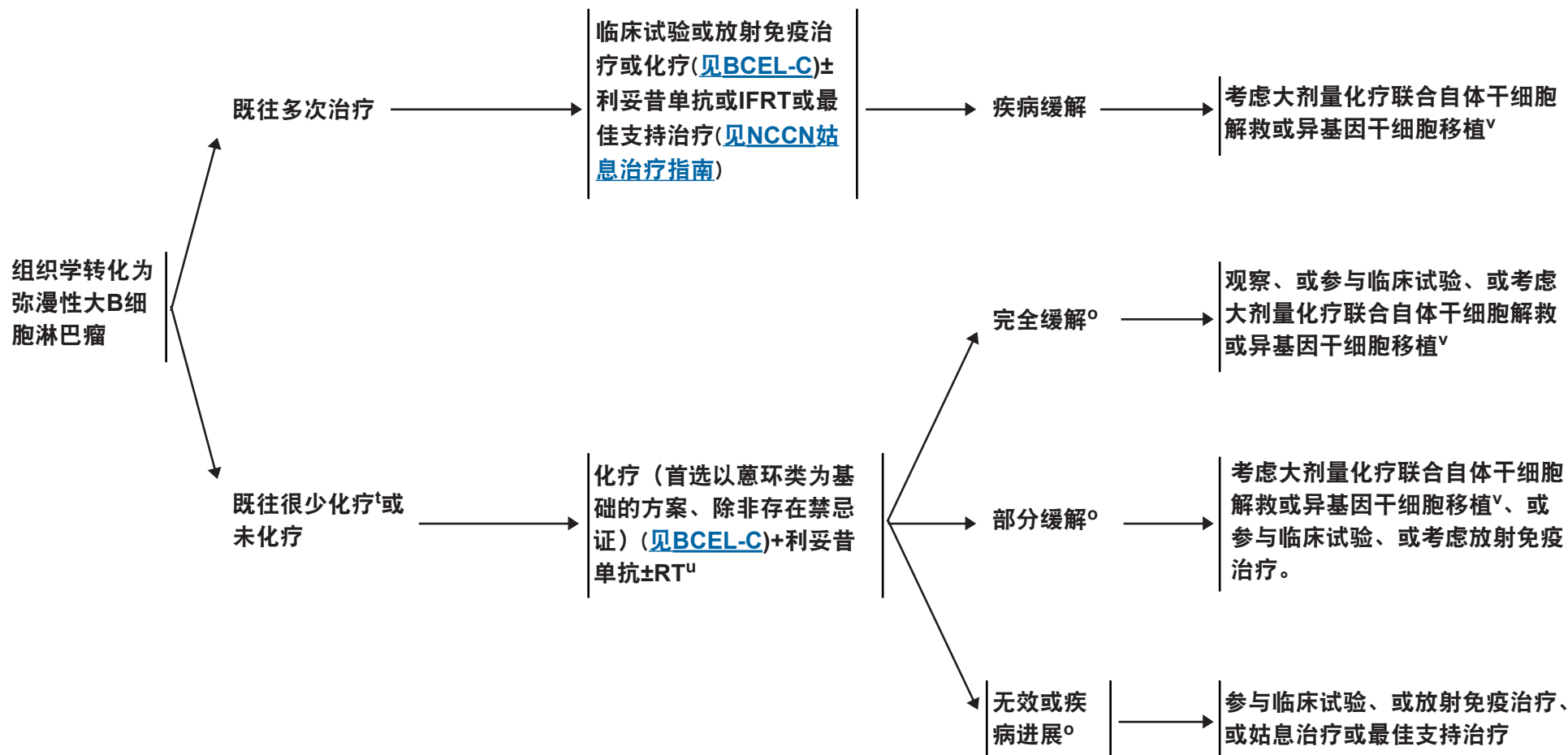
^r疾病进展应通过组织学证实以排除转化（首选活检或PET扫描显示FDG摄取显著增强）、特别是出现以下情况时：LDH水平进行性升高、单一病灶不成比例地增大、结外病变进展、新出现的B症状或者PET扫描发现明显的异质性或高FDG摄取部位。对可疑部位应当进行定向活检。一旦证实组织学转化、应采用基于蒽环类药物的治疗方案。功能成像阳性不能替代活检诊断组织学转化。见“组织学转化的治疗” (FOLL-4)。

^s临床试验可以包括新药、新的治疗方案或移植。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

组织学转化为弥漫性大B细胞淋巴瘤



^o见“淋巴瘤缓解标准”(NHODG-C)。

^t单独受累野放疗或单药(包括利妥昔单抗)治疗1疗程。

^u如果组织学转化呈局灶性、考虑加用放疗。

^v强烈推荐在参加临床试验的前提下采用这种治疗；也可以考虑非清髓方法。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

GELF标准^{a,b}

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

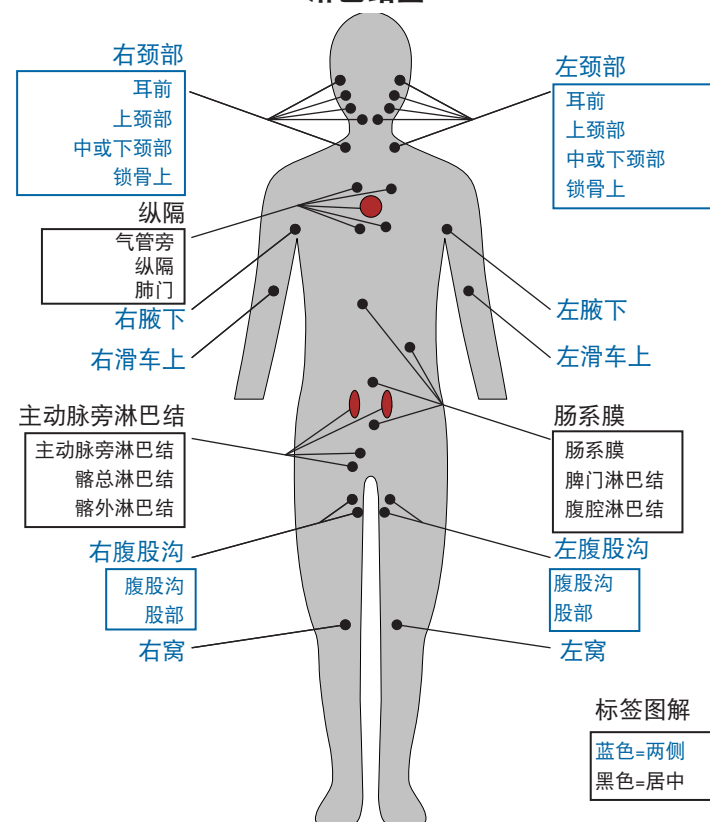
FLIPI-1标准^{a,c,d}

年龄	≥60岁
Ann Arbor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表的危险分组

	危险因素数量
低危	0-1
中危	2
高危	≥3

淋巴结区



用于计算受累淋巴结区数目的人体模型。^e

© 2007 Dana-Farber癌症研究所。

保留一切权利。特此授权用复印或类似方法复制本图像用于医学实践或用于研究目的。未经Dana-Farber癌症研究所的明确的书面同意而用于其他目的则是侵犯Dana-Farber癌症研究所版权的行为。

^a提供有用的预后信息、可用于指导治疗决策。

^bSolal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, et al.含有阿霉素方案加或不加干扰素α2b治疗晚期滤泡性淋巴瘤：Grouped' Etude des Lymphomes Folliculaire 86临床试验对生存率和毒性的最终分析。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.滤泡性淋

巴瘤国际预后指数。Blood 2004;104:1258-1265.(c)版权归美国血液病协会所有。

^dFLIPI-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、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：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

推荐治疗方案^{a,b} (按英文字母顺序排列)

一线治疗方案^{c,d}

- 苯达莫司汀+利妥昔单抗
- RCHOP（利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）（1类推荐）
- RCVP（利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、强的松）（1类推荐）
- RFND（利妥昔单抗、氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松）^d（2B类推荐）
- 放射免疫治疗^{e,f}（3类推荐）^g
- 利妥昔单抗

老年或体弱患者的一线治疗方案（如医生认为上述方案均不耐受）

- 放射免疫治疗
- 利妥昔单抗（首选）
- 烷化剂单药（如苯丁酸氮芥或环磷酰胺）±利妥昔单抗

对于局部巨块型或症状性患者、可考虑IFRT4-30Gy±其它全身治疗。

^a见方案FOLL-B第2/3页和FOLL-B第3/3页的参考文献。

^b初始治疗的选择需要考虑的因素很多、包括年龄、合并症和未来治疗的可能性（如辅以干细胞解救[SCR]的大剂量化疗[HDT]）。因此、治疗选择应该高度个体化。

^c在各种联合化疗方案中加入利妥昔单抗均能够提高总缓解率、延长缓解持续时间和无进展生存期。另外、一些研究已经证实利妥昔单抗能够带来总体生存期的获益。

^dRFND方案可伴有干细胞毒性和继发恶性肿瘤（见讨论）。

^e要求所选患者具有足够的骨髓增生度（>15%）、骨髓中淋巴瘤细胞<25%和血小板>100,000个。对于既往接受过自体造血干细胞解救的患者、强烈建议其转诊至三级医疗中心接受放射免疫治疗。

^f如果考虑进行放射免疫治疗、建议行双侧骨髓活检、病理医生应提供骨髓所有细胞组分的百分比以及淋巴瘤细胞组分的百分比。细胞遗传学FISH检测已知的骨髓

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

一线巩固或维持治疗（可选）

- 化疗后继以放射免疫治疗^{e,f,h}（1类推荐）
- 高肿瘤负荷患者采用利妥昔单抗维持治疗：每8周给予375mg/m²一次持续2年（1类推荐）

二线与后续治疗

- BVR（苯达莫司汀、硼替佐米、利妥昔单抗）
- 化学免疫治疗（同一线治疗）
- FCMR（氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌、利妥昔单抗）（1类推荐）
- 氟达拉滨+利妥昔单抗
- 放射免疫治疗^{e,f}（1类推荐）
- 见“DLBCL的二线治疗”（BCEL-C第1/3页）ⁱ

二线巩固或维持治疗

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

见“抗CD20单克隆抗体和病毒再激活”（NHODG-D）

增生异常综合症（MDS）标记物。2010年的更新显示、放射免疫治疗（RIT）后的MDS风险有增加趋势。

^g根据有限额外资料（如随机试验）定为3类推荐。

^h含利妥昔单抗的诱导方案对于RIT巩固治疗的影响尚不完全清楚。

ⁱ使用这些药物不会对移植造成限制。

^j大剂量化疗联合自体干细胞解救对第2次或者第3次缓解的患者仍是合适的巩固治疗方案。

^k在经过严格选择的患者中、完全清髓性和非清髓性异基因干细胞移植的临床试验都显示出长期生存优势、尽管非清髓移植的2年治疗相关死亡率为约25%、完全清髓移植为40%。

推荐治疗方案

参考文献

一线治疗方案

苯达莫司汀+利妥昔单抗

Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al.对于晚期滤泡性、惰性和套细胞淋巴瘤患者、采用苯达莫司汀加利妥昔单抗作为一线治疗比CHOP加利妥昔单抗方案更能改善无进展生产率和完全缓解率。一项随机III期临床试验StiL(惰性淋巴瘤研究组、德国)的最终结果[摘要]。Blood 2009;114:Abstract405.

环磷酰胺

Peterson bA, Petroni GR, Frizzera G, et al.惰性滤泡性淋巴瘤采用长期单药治疗和联合化疗的疗效对比:癌症和白血病研究组的一份研究B.J Clin Oncol 2003;21:5-15.

CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）+利妥昔单抗

Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, et al.低分级或滤泡性非霍奇金淋巴瘤患者经利妥昔单抗加CHOP化疗后显示长期的临床和分子学缓解：9年随访。J Clin Oncol 2004;22:4711-4716.

Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al.同单独采用CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和强的松）作为前线治疗相比、采用CHOP加利妥昔单抗更能改善晚期滤泡性淋巴瘤患者的预后：德国低分级淋巴瘤研究组实施的一项前瞻性随机临床试验研究结果。Blood 2005;106:3725-3732.

CVP（环磷酰胺、长春新碱、强的松）+利妥昔单抗

Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al.一项III期临床试验在初治晚期滤泡性淋巴瘤患者中对比研究了R-CVP和CVP（环磷酰胺、长春新碱、强的松）的疗效。J Clin Oncol 2008;26:4579-4586.

FND（氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松）+利妥昔单抗

McLaughlin P, Hagemeister FB, Rodriguez MA, et al.IV期惰性淋巴瘤患者采用氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松联合利妥昔单抗治疗的安全性。Semin Oncol 2000;27:37-41.

利妥昔单抗

Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA, III, et al.惰性非霍奇金淋巴瘤患者采用利妥昔单抗作为一线治疗和维持治疗。J Clin Oncol 2002;20:4261-4267.

Colombat P, Salles G, Brousse N, et al.低肿瘤负荷的滤泡性淋巴瘤患者单独采用利妥昔单抗（抗CD20单克隆抗体）作为一线治疗：临床和分子学评估。Blood 2001;97:101-106.

放射免疫治疗

Kaminski MS, Tuck M, Estes J, et al.滤泡性淋巴瘤患者采用131I-托西莫单抗作为初始治疗。N Engl J Med 2005;352:441-449.

Kaminski MS, Tuck M, Estes J, et al.初治晚期滤泡性淋巴瘤患者采用托西莫单抗和碘I-131托西莫单抗治疗：中位随访10年结果。Blood 2009;114:3759.

一线巩固或维持治疗

化疗后继以放射免疫治疗

Press OW, Unger JM, Braziel RM, et al.一项II期临床试验中初治滤泡性非霍奇金淋巴瘤患者采用CHOP化疗继以托西莫单抗/碘I-131托西莫单抗治疗。随访5年 Southwest Oncology Group Protocol S9911。J Clin Oncol 2006;24:4143-4149.

Morschhauser F, Radford J, VanHoof A, et al.一项III期临床试验对比研究了晚期滤泡性淋巴瘤患者在第一次缓解后采用钇-90-替伊莫单抗巩固性治疗或不采用附加治疗的疗效。J Clin Oncol 2008;26:5156-5164.

Hagenbeek A, Radford J, VanHoof A, et al.晚期滤泡性非霍奇金淋巴瘤患者在第一次缓解后采用钇-90-替伊莫单抗（泽娃灵®）巩固性治疗：一项国际III期临床试验（一线惰性试验）（FIT）中对414名患者中位随访66.2个月的最新结果[摘要]。Blood 2010;116:Abstract594.

化疗后继以利妥昔单抗

Salles GA, Seymour JF, Offner F, et al.对利妥昔单抗加化疗（PRIMA）有效的高肿瘤负荷滤泡性淋巴瘤患者采用利妥昔单抗维持治疗2年：一项3期随机对照试验。“柳叶刀”杂志2011;377:42-51.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

推荐治疗方案 参考文献

二线与后续治疗

BVR（苯达莫司汀、硼替佐米、利妥昔单抗）

Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL, et al. 复发/难治性惰性和套细胞非霍奇金淋巴瘤患者采用苯达莫司汀、硼替佐米和利妥昔单抗联合治疗。Blood 2011;117:2807-2812.
Fowler N, Kahl BS, Lee P, et al. 复发或难治性滤泡性淋巴瘤采用硼替佐米、苯达莫司汀和利妥昔单抗治疗：一项II期VERTICAL研究。J Clin Oncol 2011; 29:3389-3395.

FCMR（氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌、利妥昔单抗）

Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. 德国低分级淋巴瘤研究组（GLSG）的一项前瞻性随机试验中，FCM联合利妥昔单抗比单用FCM（氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌）能显著改善复发和难治性滤泡性和套细胞淋巴瘤患者的缓解率并延长其生存时间。Blood 2004;104:3064-3071.

氟达拉滨+利妥昔单抗

Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, et al. 低分级滤泡性淋巴瘤患者采用利妥昔单抗联合氟达拉滨化疗。J Clin Oncol 2005;23:694-704.

放射免疫治疗

Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al. 利妥昔单抗复发的滤泡性非霍奇金淋巴瘤患者采用替伊莫单抗放射免疫治疗。J Clin Oncol 2002;20:3262-3269.

Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. 随机对照试验在复发或难治性低分级滤泡性或转化性B细胞非霍奇金淋巴瘤患者中，对比研究了钇-90标记替伊莫单抗放射免疫治疗和利妥昔单抗免疫治疗的疗效。J Clin Oncol 2002;20:2453-2463.

Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, et al. 化疗后复发的低分级或转化性低分级B细胞非霍奇金淋巴瘤患者采用碘131托西莫单抗治疗的关键研究。J Clin Oncol 2001;19:3918-3928.

Fisher RI, Kaminski MS, Wahi RL, et al. 经过很多治疗的低分级和转化性非霍奇金淋巴瘤患者采用托西莫单抗和碘131托西莫单抗治疗可达到长期完全缓解。J Clin Oncol 2005;23:7565-7573.

二线巩固或维持治疗

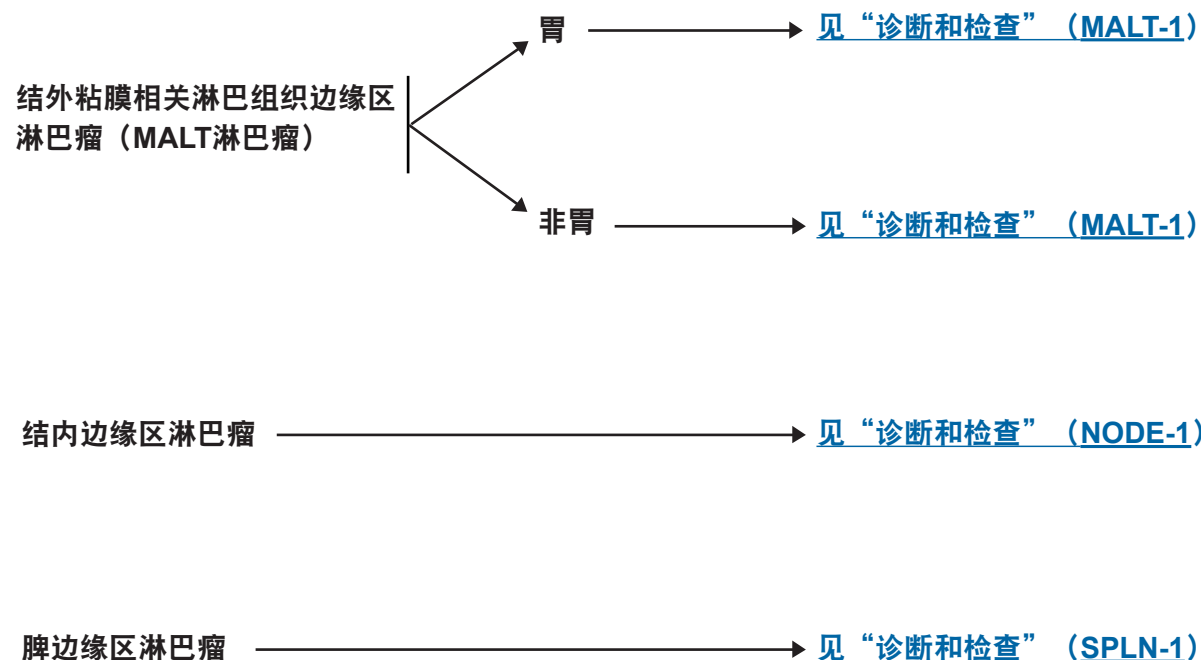
利妥昔单抗维持治疗

van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. 复发/耐药滤泡性非霍奇金淋巴瘤患者采用利妥昔单抗作为维持治疗：一项III期随机组间研究EORTC20981的长期随访结果。J Clin Oncol 2010;28:2853-2858.

Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. 复发和难治性滤泡性和套细胞淋巴瘤患者在采用R-FCM（利妥昔单抗、氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌）补救性治疗后，采用利妥昔单抗维持治疗可显著延长缓解期：德国低分级淋巴瘤研究组（GLSG）的一项前瞻性随机试验的研究结果。Blood 2006;108:4003-4008.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。



注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

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。
- 确诊所需的免疫表型^{c,d}
 - IHC试剂盒：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、kappa/lambda、CD21或CD23、CCND1、BCL6或
 - 流式细胞术应做的细胞表面标志：kappa/lambda、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10
- 幽门螺杆菌染色（胃）、如阳性、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
- 细胞遗传学或FISH检测：t(1;14), t(14;18), t(3;14)

检查

基本项目：

- 体检、注意胃以外的部位（眼、皮肤）
- 体能状态
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- 生化常规
- LDH
- 如组织病理学检测幽门螺杆菌阴性、则行幽门螺杆菌无创检测（粪便抗原检测、尿素呼气试验、血液抗体检测）
- 如果拟用利妥昔单抗、行乙型肝炎相关检测^f
- 胸/腹/盆腔诊断质量增强CT
- 超声内镜（如有）下多个解剖部位活检
- 育龄期妇女进行妊娠试验（如拟行化疗）

某些情况下有助于诊断的检查：

- 骨髓活检±穿刺涂片
- 如果需要蒽环类或蒽二酮为基础的方案、行MUGA扫描/超声心动图
- 丙型肝炎相关检测
- 讨论生育问题和精子储存
- 血清蛋白电泳（SPEP）

见“初始治疗”
(MALT-2)

^a在出现不足以确诊的不典型淋巴细胞浸润且幽门螺杆菌阳性时、应当在治疗幽门螺杆菌之前重新活检以确诊或者排除淋巴瘤。

^b任何区域的DLBCL病变、应该按照[NCCN弥漫性大B细胞淋巴瘤指南（BCL-1）](#)进行治疗。

^c典型的免疫表型：CD10-、CD5-、CD20+、CCND1-、BCL2滤泡-。

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

^e伴t(11;18)的胃MALT淋巴瘤患者更容易出现局部晚期病变。

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

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

分期⁹

初始治疗

I期_{E1}幽门螺杆菌
阳性

——> 目前常规的抗幽门螺杆菌治疗ⁱ

——> 内镜评价幽门螺杆菌清除情况 ([MALT-3](#))

I期_{E2}^h或II期_{E2}^h幽
门螺杆菌阳性

——> 目前常规的抗幽门螺杆菌治疗ⁱ

——> 内镜评价幽门螺杆菌清除情况
([MALT-3](#))

I_E或II_E期幽门螺杆菌
阴性

——> 放疗^{j,k} (首选) 或利妥昔单抗 (如果有放疗禁忌征)

——> 内镜再分期 ([按MALT-4](#))

III_E/IV期
(晚期病变、
不常见)

治疗指征:

- 符合临床试验标准^l
- 有症状
- 胃肠道 (GI) 出血
- 有终末器官损害风险
- 巨块型病变
- 持续进展
- 患者意愿

无指征 ——> 观察

有指征^m

免疫化学诱导治疗ⁿ或在特定情况下行局部区域放疗^k

——> 内镜再分期、如果证实复发、[按滤泡性淋巴瘤治疗 \(见FOLL-3\)](#)

⁹见“胃肠道淋巴瘤Lugano分期系统” ([MALT-A](#))。

^h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。

ⁱt(11;18)是抗生素治疗无效的一个预测因素。这些患者应当考虑采用其他治疗。

^j如果组织学和血清抗体均阴性、建议放疗。

^k见“[放射治疗原则](#)” ([NHODG-E](#))。

^l鉴于常规治疗不可治愈本病、考虑临床试验做为一线治疗。

^m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。

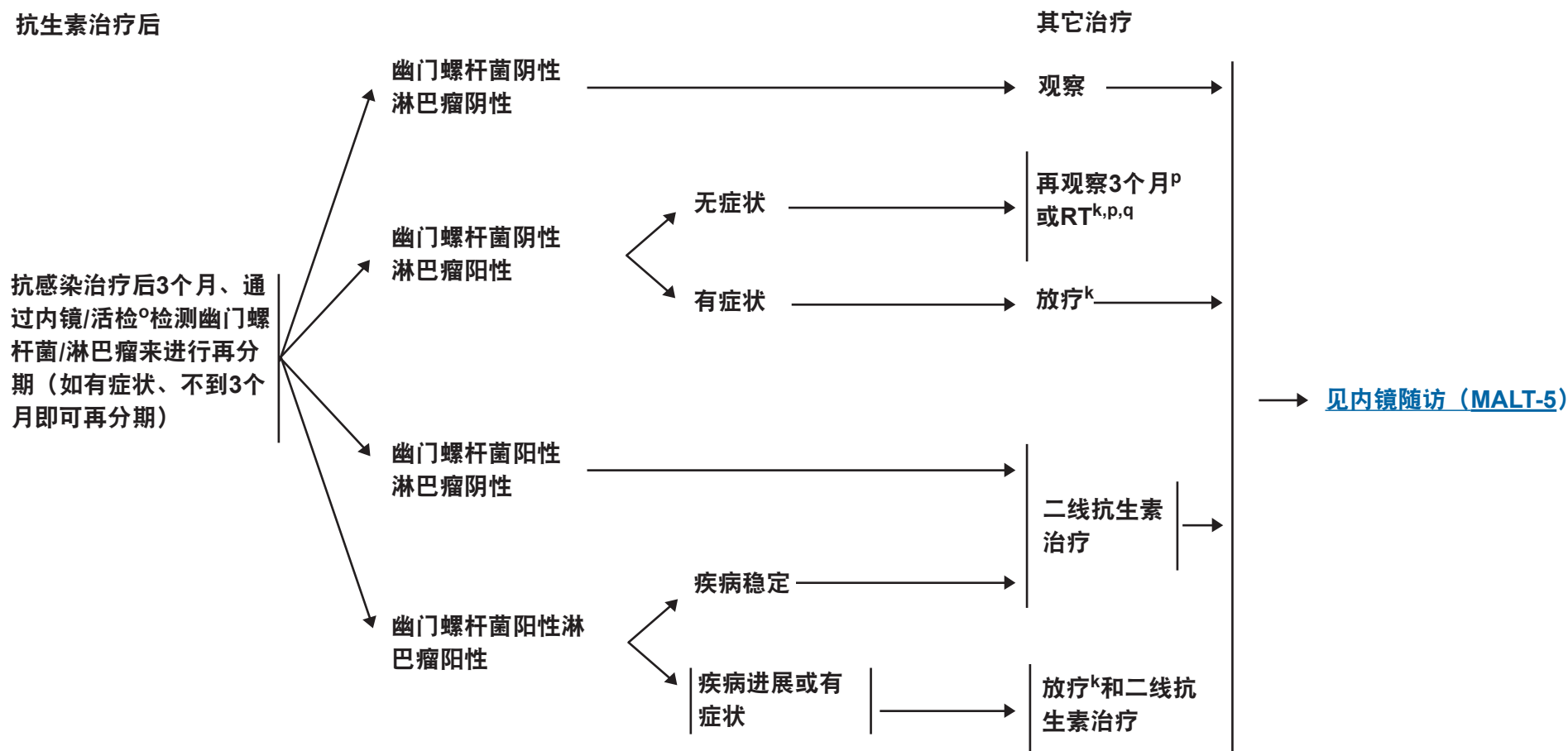
ⁿ见“[推荐治疗方案](#)” ([FOLL-B](#))。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

3个月再分期和内镜随访

抗生素治疗后



^k见“放射治疗原则”（NHODG-E）。

^o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。

^P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（2B类推荐）。

^q如果患者初始的临床分期为IE₂或II_E、若抗生素治疗无效应考虑尽早进行放疗。

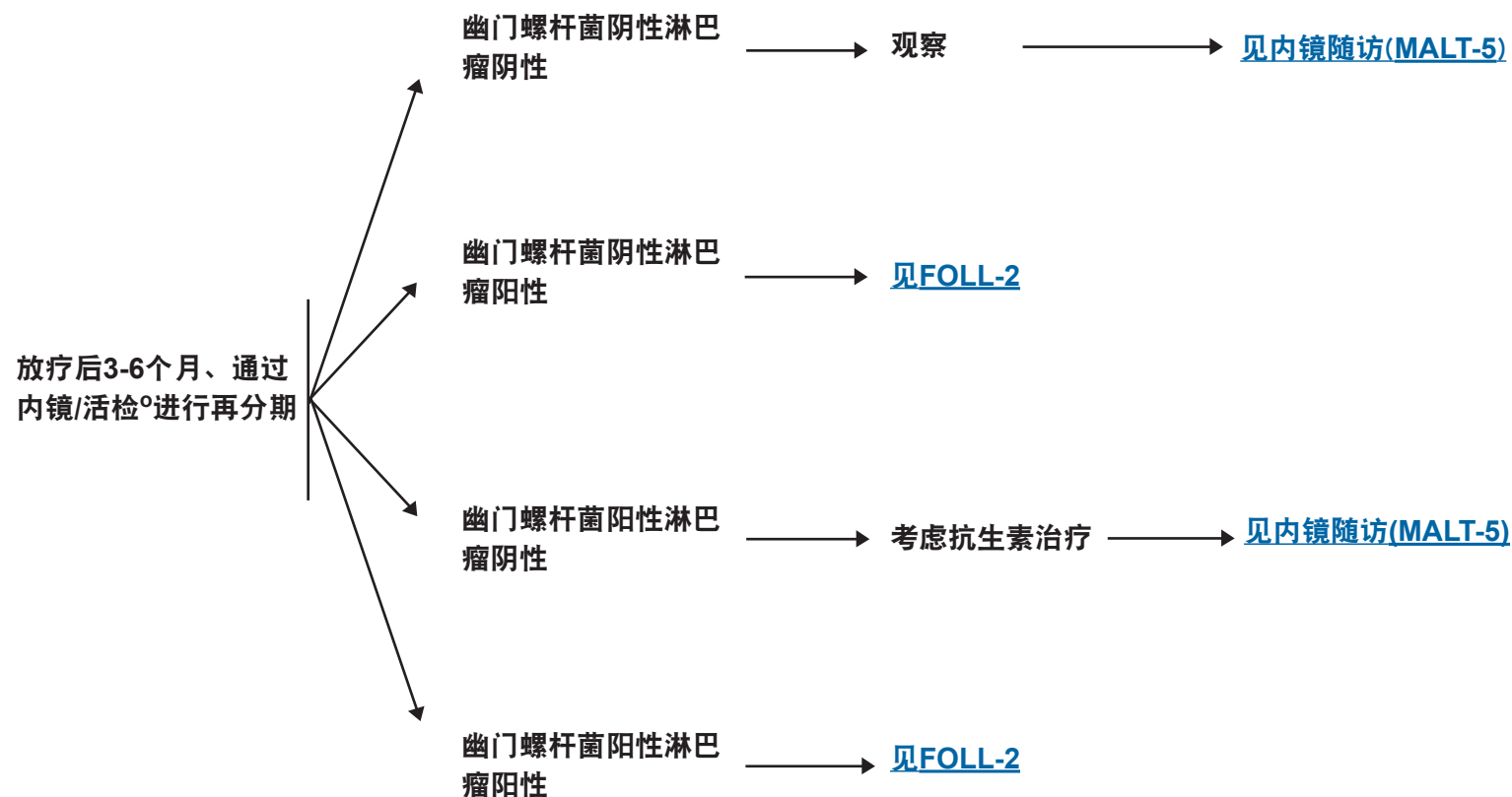
注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

3-6个月再分期和内镜随访

放疗后

其它治疗

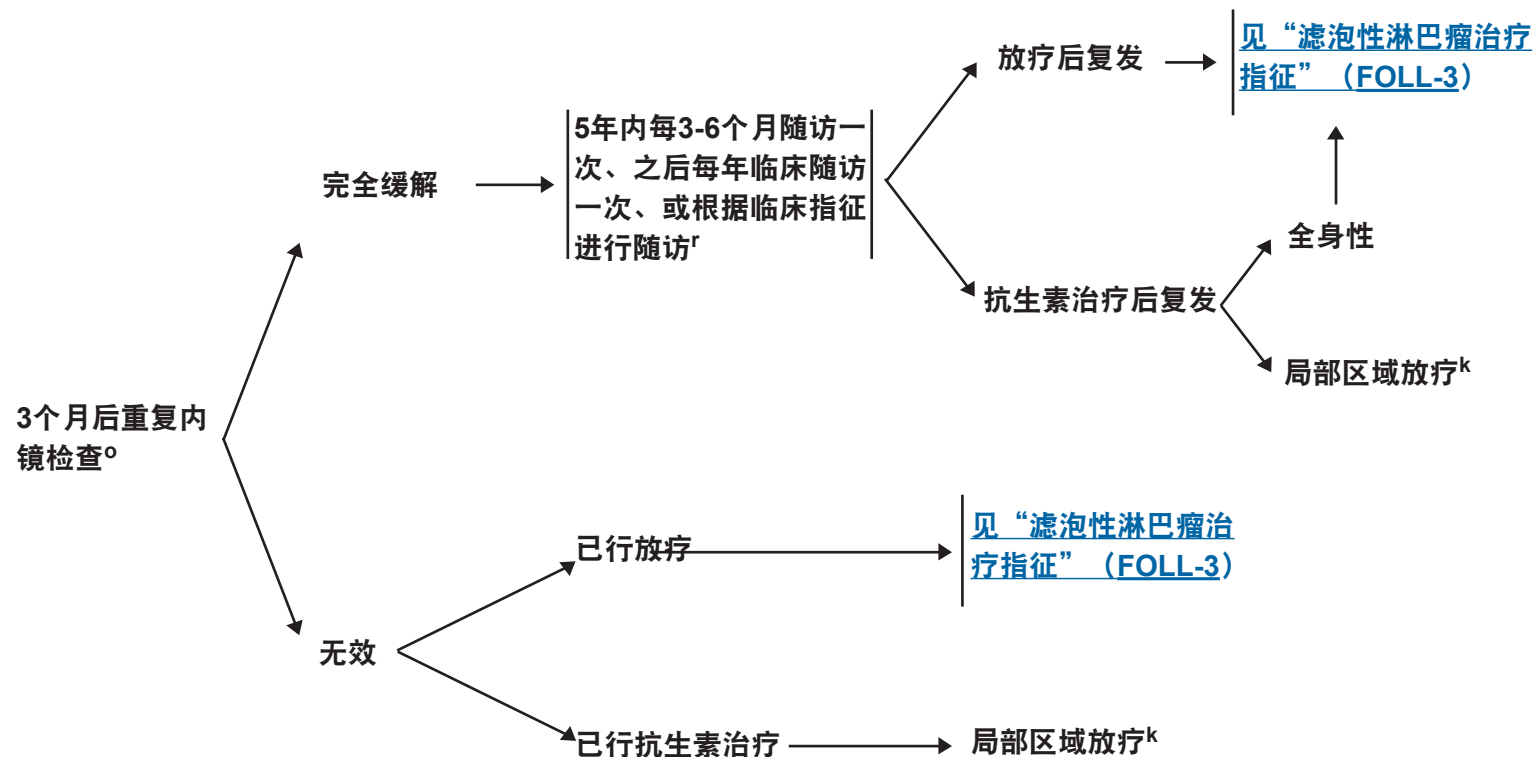


^o活检以排除大细胞淋巴瘤。任何区域的DLBCL病变、应该按照弥漫性大B细胞淋巴瘤指南（BCEL-1）进行治疗。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

内镜随访



^k见“放射治疗原则” (NHODG-E)。

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

[†]内镜及影像学随访的最佳间隔期尚不清楚。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。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

NCCN 指南 2012 年第3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Lugano分期系统		Ann Arbor分期系统	适用于胃淋巴瘤的TNM分期系统	肿瘤范围
I _E 期	局限于胃肠道 ^a			
	I _{E1} : 粘膜、粘膜下层	I _E	T1 N0 M0	粘膜、粘膜下层
	I _{E2} : 固有肌层、浆膜	I _E	T2 N0 M0	固有肌层
		I _E	T3 N0 M0	浆膜
II _E 期	扩散到腹腔			
	II _{E1} : 局部淋巴结受累	II _E	T1-3 N1 M0	胃周淋巴结
	II _{E2} : 远处淋巴结受累	II _E	T1-3 N2 M0	更远部位的淋巴结
II _E 期	突破浆膜层累及邻近器官或组织	II _E	T4 N0 M0	侵及邻近结构
III-IV _b 期	弥漫性结外受累或伴有横膈上淋巴结受累	III _E	T1-4 N3 M0	横膈两侧淋巴结/远处转移（例如骨髓或者其他结外部位）
		IV	T1-4 N0-3 M1	

Yahalom et al. 结外粘膜相关淋巴组织边缘区淋巴瘤（MALT淋巴瘤）（Mauchet al. 中）非霍奇金淋巴瘤。

费城：Lippincott, 2004:352. (<http://www.com>)

^a单个原发病灶或多个非连续性病灶。

^bMALT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。相反地、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FL。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

NCCN 指南 2012 年第3版

结外边缘区B细胞淋巴瘤^a 非胃MALT淋巴瘤^b

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。
- 确诊所需的免疫表型^{c,d}
 - IHC试剂盒：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、kappa lambda、CD21或CD23、CCND1或
 - 流式细胞术应做的细胞表面标志：kappa lambda、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；PCR检测t(11;18)
- 细胞遗传学或FISH检测：t(11;18);t(11;14);t(3;14);t(14;18)

检查

基本项目：

- 体检和体能状态
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- 生化常规
- LDH
- 如果拟用利妥昔单抗、行乙型肝炎相关检测^e
- 胸/腹/盆腔诊断质量增强CT
- 育龄期妇女进行妊娠试验（如拟行化疗）

某些情况下有助于诊断的检查：

- 如果需要蒽环类或蒽二酮为基础的方案、行MUGA扫描/超声心动图
- 骨髓活检穿刺涂片（多病灶患者）
- 内镜下多个解剖部位活检
- PET-CT扫描
- MRI
- 丙型肝炎相关检测
- 讨论生育问题和精子储存
- 血清蛋白电泳（SPEP）

见“初始治疗”
(NGMLT-2)

^a胃以外结外边缘区淋巴瘤的典型部位包括：肠（小肠及大肠）、乳腺、头颈、肺、眼附属器、卵巢、腮腺、前列腺和唾液腺。已经报道多种感染性病原体与多个非胃部位淋巴瘤的发生有关、但是治疗并不需要测定这些病原体。

^b该指南适用于非皮肤性原发性皮肤边缘区淋巴瘤、[见CUTB](#)。

^c典型的免疫表型：CD10-、CD5-、CD20+、CD23-/+、CD43-/+、CCND1-、BCL2滤泡-。

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

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

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

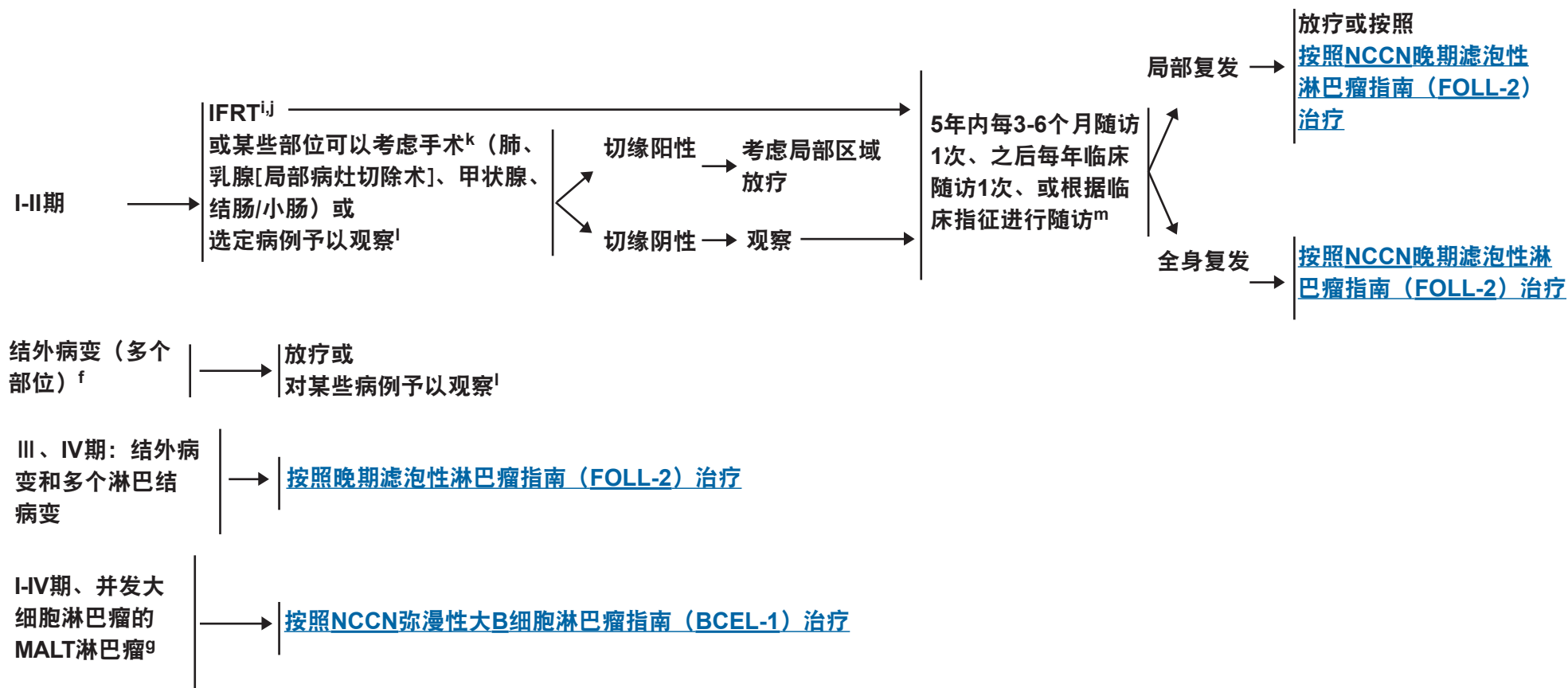
NCCN 指南 2012 年第3版

结外边缘区B细胞淋巴瘤 非胃MALT淋巴瘤

分期

初始治疗^h

随访



^f诊断和复发时每个部位均有治疗指征 (例如双侧结膜)。

^g当DLBCL与MALT淋巴瘤共存时、按DLBCL治疗。见弥漫性大B细胞淋巴瘤指南 (BCEL-1)。

^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见“放疗原则” (NHODG-E)。

^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、以及受累野放疗或全身治疗可能产生明显合并症的患者考虑仅给予观察。

^m随访内容包括诊断性检查以及根据临床指征进行影像学检查。

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

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FNA和空芯针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。
 - 确诊所需的免疫表型^{b,c}
 - IHC试剂盒：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、kappa/lambda、CD21或CD23、CCND1或
 - 流式细胞术应做的细胞表面标志：kappa/lambda、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；PCR检测t(11;18)
 - 细胞遗传学或FISH检测：t(11;18)；t(1;14)；t(14;18)；del(13q)；del(7q)

检查

基本项目：

- 体检和体能状态
 - CBC、白细胞分类、血小板计数
 - 生化常规
 - LDH
 - 如果拟用利妥昔单抗、行乙型肝炎相关检测^d
 - 胸/腹/盆腔诊断质量增强CT
 - 骨髓活检+穿刺涂片以证实临床I-II期病变^e
 - 评估以排除结外原发病灶
 - 颈部淋巴结：眼睛、腮腺、甲状腺和唾液腺
 - 腋窝淋巴结：肺、乳腺和皮肤
 - 纵隔/肺门淋巴结：肺
 - 腹部淋巴结：脾和胃肠道
 - 腹股沟/髂淋巴结：胃肠道和皮肤
 - 育龄期妇女进行妊娠试验（如拟行化疗）
- 某些情况下有助于诊断的检查：
- 如果需要蒽环类或蒽二酮为基础的方案、行MUGA扫描/超声心动图
 - 其他必要的影像学检查
 - PET-CT扫描
 - 丙型肝炎相关检测
 - 讨论生育问题和精子储存
 - 血清蛋白电泳（SPEP）

见“滤泡性淋巴瘤治疗”
(FOLL-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CCND1-、BCL2滤泡-。

^c参见“免疫分型和基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用”（NHODG-A）。

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

^d要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的危险。无危险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原及核心抗体。有危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双侧或者单侧骨髓活检组织应>2cm。如果考虑放射免疫治疗、推荐双侧活检、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。

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FNA和空芯针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）可以为诊断提供充分的信息。
- 确诊所需的免疫表型^{b,c}
 - IHC试剂盒：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、kappa/lambda、CD21或CD23、CCND1、IgD、CD43、膜联蛋白-1或
 - 流式细胞术应做的细胞表面标志（外周血、骨髓或组织）：kappa/lambda、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；PCR检测t(11;18)
- 细胞遗传学或FISH检测：CLL 试剂盒；t(11;18)；t(11;14)；t(14;18)；del(7q)

检查

基本项目：

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

某些情况下有助于诊断的检查：

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

见治疗
(SPLN-2)

^a因为SMZL的免疫表型是非特异的、并且骨髓形态特征可能没有诊断价值、所以SMZL的确诊往往通过脾切除才能作出。但SMZL的诊断可通过骨髓±外周血中出现某种小淋巴细胞确定、该细胞有免疫球蛋白（Ig）轻链限制性、缺乏其他小B细胞淋巴瘤的特征（CD5、CD10、CCND1）。有时可能在石蜡切片中存在可检测的浆细胞样分化伴胞浆Ig。这时、鉴别诊断可包括淋巴浆细胞淋巴瘤。如果骨髓活检可以证实存在特征性的窦内淋巴细胞浸润以及相符的免疫表型、那么仅凭骨髓活检即可以强烈地提示诊断。

^b典型的免疫表型：CD10-、CD5-、CD20+、CD23-/+、CD43-/+和CCND1-、BCL2滤泡-、膜联蛋白-1、CD103-（与毛细胞白血病相鉴别）、同时表达IgM和IgD。

^c参见“免疫分型和基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用”（NHODG-A）。

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

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

临床表现

治疗

随访

无症状、无进行性血
细胞减少症、无脾大

观察

脾大

丙型肝炎
阳性

肝病科会诊

无肝炎治疗禁忌症 → 给予相应治疗

有肝炎治疗禁忌症

丙型肝炎
阴性

评估

• 血细胞减少
• 有症状

脾切除^e
或
利妥昔单抗^f

无症状

观察

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^g

如果疾病进展、
按照NCCN晚期
滤泡性淋巴瘤指
南（FOLL-2）
治疗

^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

^fTsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, et al.脾边缘区淋巴瘤和边缘区淋巴瘤患者采用利妥昔单抗加或不加化疗或单独采用化疗的疗效。Cancer 2006;107:125-135.

^g随访内容包括诊断性检查以及根据临床指征进行影像学检查。

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

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FNA和空芯针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）可以为诊断提供充分的信息。
- 确诊所需的免疫表型^{a,b}
 - IHC试剂盒：CD20、CD3、CD5、CCND1、CD10、CD21、CD23、BCL2、BCL6、ki67^c或
 - 流式细胞术应做的细胞表面标志：kappa/lambda、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10

某些情况下有助于诊断的检查：

- 分子学分析检测：抗原受体基因重排；CCND1重排
- 细胞遗传学或FISH检测：t(11;14)；t(14;18)；CLL 试剂盒

^a典型的免疫表型：CD5+、CD20+、CD43+、CD23-/+、CCND1+、CD10-/+
注：某些MCL病例可能为CD5-或者CD23+。如果怀疑是MCL、应做CCND1染色或者FISH检测t(11;14)。

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

^cKi67增值分数<30%时、预后较好。但是、Ki67不用于对治疗进行指导。

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

检查：

基本项目：

- 注意带有淋巴结的区域、包括韦氏环、以及肝脾的大小
- 体能状态
- B症状
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- 生化常规
- LDH
- 骨髓活检穿刺涂片
- 胸/腹/盆腔诊断质量增强CT
- 如果拟用利妥昔单抗、行乙型肝炎相关检测^d
- 如果需要蒽环类或蒽二酮为基础的方案、行MUGA扫描/超声心动图

某些情况下有助于诊断的检查

- 育龄期妇女进行妊娠试验（如拟行化疗）
- 内镜/结肠镜^e
- 颈部CT
- 尿酸
- 讨论生育问题和精子储存
- 腰椎穿刺（母细胞变异型或者有CNS症状）
- β2-微球蛋白
- PET-CT扫描

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

^e对I-II期疾病确诊十分重要。详见“讨论”章节。

见“诱导治疗”
(MANT-2)

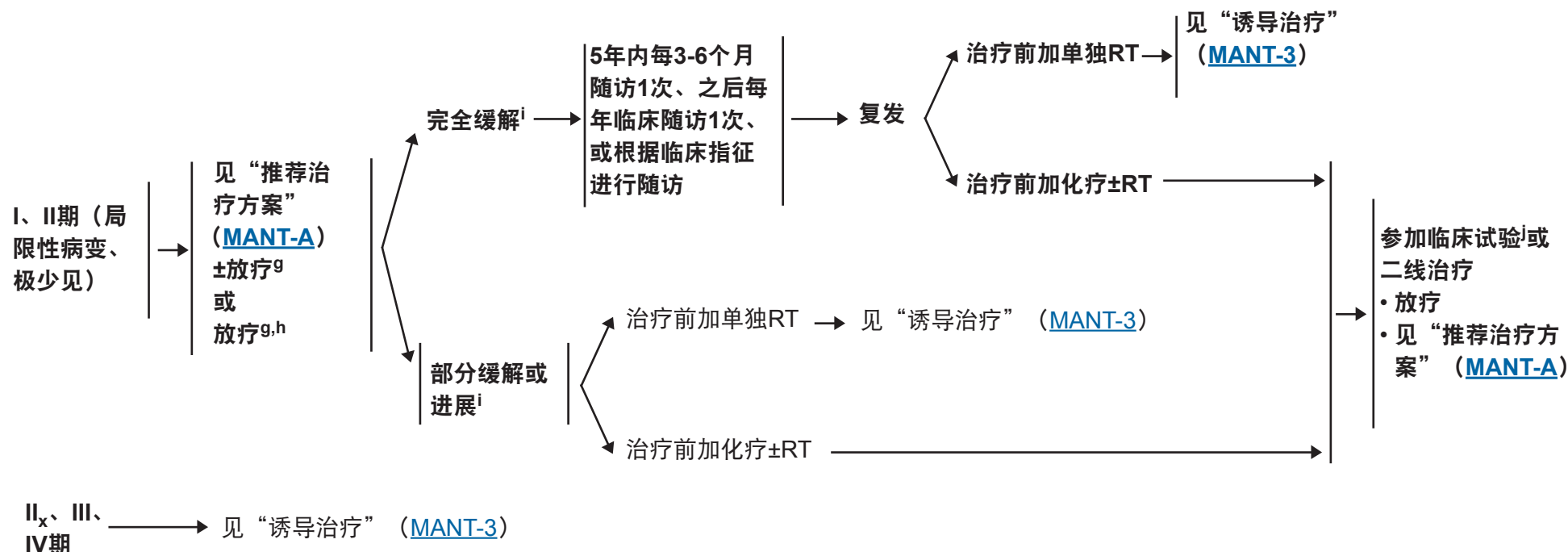
诱导治疗^f

初始疗效

随访

复发

二线治疗：



^f建议计划早期转诊接受大剂量化疗联合干细胞解救。

^g见“放射治疗原则”（NHODG-E）。

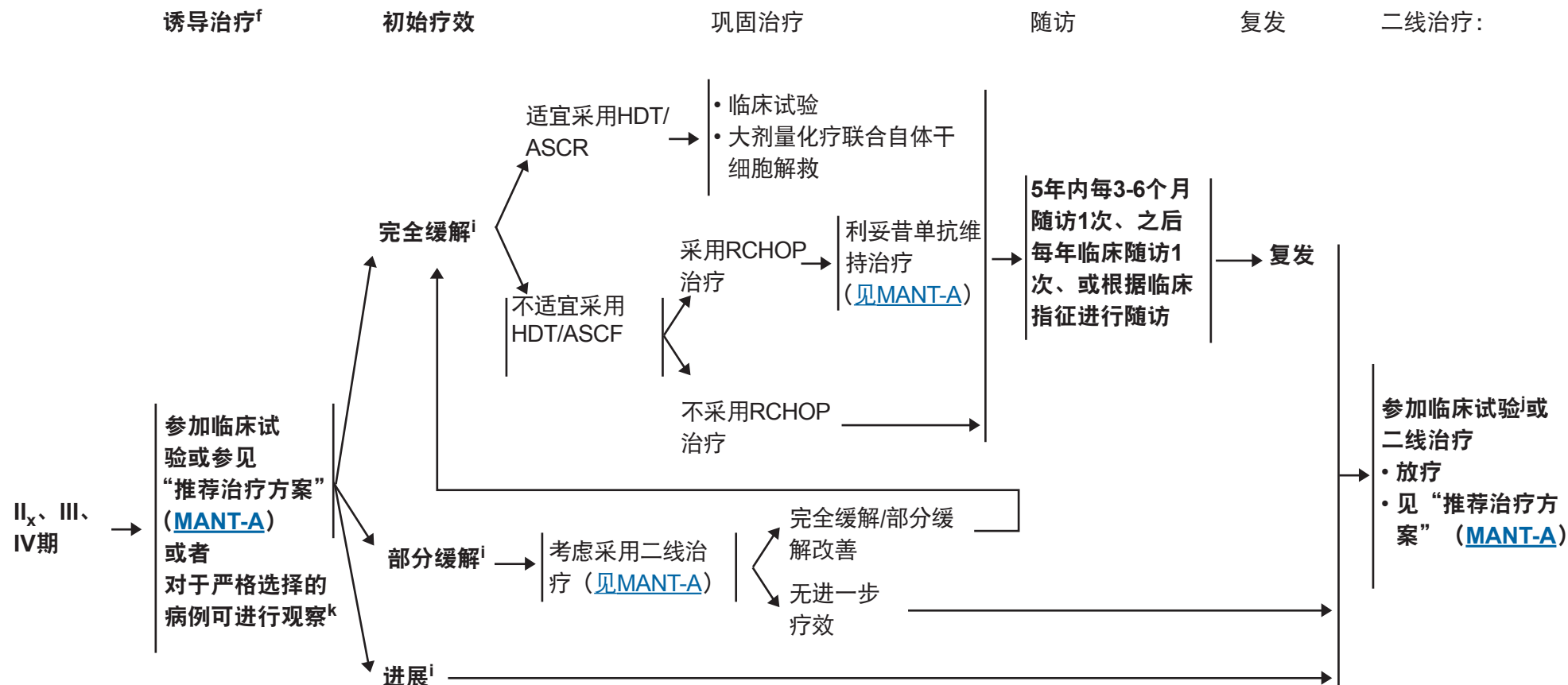
^hLeitchHA, GascoyneRD, ChhanabhaiM, et al.局限期套细胞淋巴瘤。Ann Oncol 2003;14:1555-1561.

ⁱ见“淋巴瘤疗效标准”（NHODG-C）。

^j患者参加辅助治疗或复发治疗的临床试验是合适选择、可选的治疗方案包括大剂量化疗联合异基因或者自体造血干细胞解救、免疫治疗联合非清髓性干细胞解救、或者评估新药的治疗。

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。



^f建议计划早期转诊接受大剂量化疗联合干细胞解救。

ⁱ见“淋巴瘤疗效标准” ([NHODG-C](#))。

^j患者参加辅助治疗或复发治疗的临床试验是合适选择、可选的治疗方案包括大剂量化疗联合异基因或者自体造血干细胞解救、免疫治疗联合非清髓性干细胞解救、或者评估新药的治疗。

^kMartin P, Chadburn A, Christos P, et al.套细胞淋巴瘤采用延迟初始治疗的疗效。J Clin Oncol 2009;27:1209-1213.

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

推荐治疗方案^a (按英文字母顺序排列)

诱导治疗

- 高强度治疗
 - HyperCVAD (环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、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^b (强化剂量诱导免疫化疗、即利妥昔单抗+环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、强的松[*maxi-CHOP*]) 与利妥昔单抗+大剂量阿糖胞苷交替
 - CALGB方案^b (利妥昔单抗+甲氨蝶呤联合强化CHOP) [环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松]
 - 序贯RCHOP/RICE^b (利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松) (利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)
 - 交替RCHOP/RDHAP^b (利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松) / (利妥昔单抗、地塞米松、顺铂、阿糖胞苷)
- 非高强度治疗
 - 苯达莫司汀+利妥昔单抗
 - CHOP+利妥昔单抗^c
 - 克拉曲滨+利妥昔单抗
 - CVP (环磷酰胺、长春新碱、强的松) + 利妥昔单抗
 - 剂量调整的EPOCH (依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素) + 利妥昔单抗
 - 改良的HyperCVAD加利妥昔单抗维持治疗65岁以上的患者

一线巩固方案^d

- 临床试验
- 大剂量化疗联合自体干细胞解救^e

对于无愿接受高剂量化疗患者可选干细胞解救巩固性治疗。

- 如采用RCHOP治疗、考虑使用利妥昔单抗维持治疗：每8周375mg/m²直至发生进展。

二线治疗方案

- 苯达莫司汀+利妥昔单抗
- 硼替佐米+利妥昔单抗
- 克拉曲滨+利妥昔单抗
- FC (氟达拉滨、环磷酰胺) ± 利妥昔单抗
- FCMR (氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌、利妥昔单抗)
- FMR (氟达拉滨、米托蒽醌、利妥昔单抗)
- 雷利度胺+利妥昔单抗
- PCR (喷司他丁、环磷酰胺、利妥昔单抗)
- PEPC (强的松、依托泊苷、丙卡巴肼、环磷酰胺) ± 利妥昔单抗
- 见“DLBCL的二线治疗” (BCEL-C第1/3页)^f

二线巩固方案

- 异基因干细胞移植 (非清髓性或清髓性)

见“抗CD20单克隆抗体和病毒再激活 (NHODG-D)”

^a方案的参考文献见MANT-A第2/3页和MANT-A第3/3页。

^b这些方案包括采用大剂量化疗联合自体造血干细胞解救 (HDT/ASCR) 进行一线巩固治疗。

^c一项随机临床试验证实RCHOP方案并不优于CHOP方案。

^d患者在巩固治疗前接受的诱导治疗通常应选择高强度诱导方案、但非高强度诱导治疗后进行大剂量巩固治疗也可能获得良好的长期结局。

^e含蒽环类药物方案的随机资料显示、大剂量化疗联合自体干细胞移植的一线巩固治疗可以改善无进展生存期。

^f使用这些药物不会对移植造成限制。

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

推荐治疗方案

参考文献

诱导治疗方案

高强度治疗

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

RomagueraJE, FayadL, RodriguezMA, et al.新诊断的侵袭性套细胞淋巴瘤采用利妥昔单抗加hyper-CVAD与利妥昔单抗加大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替治疗方案有很高的持续缓解率。J Clin Oncol 2005;23:7013-7023.

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

Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al.套细胞淋巴瘤患者采用强化的前线免疫化疗联合体内干细胞解救治疗可获得长期无进展生存率：北欧淋巴瘤研究组实施的一项非随机II期多中心临床试验。Blood 2008;112:2687-2693.

CALGB方案（利妥昔单抗+甲氨蝶呤联合强化CHOP）

DamonLE, JohnsonJL, NiedzwieckiD, et al.初治套细胞淋巴瘤患者采用免疫化疗和异基因干细胞移植治疗：CALGB 59909. J Clin Oncol 2009;27:6101-6108.

RCHOP/RICE

Schaffel R, Hedvat CV, Teruya-Feldstein J, et al.套细胞淋巴瘤患者的增长指数预后影响由定量图像分析和国际预后指数决定。Ann Oncol 2010;21:133-139.

RCHOP/RDHAP

PottC, HosterE, BeldjordK, et al.同R-CHOP相比、R-CHOP/R-DHAP（均继以大剂量化疗加自体干细胞移植）的MCL分子学缓解率更高：欧洲MCL网络实施的MCL年轻组间临床试验的结果。Blood 2010;116:Abstract965.

非高强度治疗

苯达莫司汀+利妥昔单抗

RummelMJ, NiederleN, MaschmeyerG, et al.苯达莫司汀加利妥昔单抗比CHOP加利妥昔单抗更能改善晚期滤泡性、惰性、以及套细胞淋巴瘤的无进展生存率和CR率。一项随机III期临床试验StiL(惰性淋巴瘤研究组、德国)的最终结果[摘要].Blood 2009;114:Abstract405.

CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱及强的松）+利妥昔单抗

Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al.利妥昔单抗加CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱及强的松）可显著改善初治套细胞淋巴瘤患者的缓解率和至治疗失败时间、但并无长期疗效。德国低分级淋巴瘤研究组(GLSG)实施的一项前瞻性随机临床试验结果。J Clin Oncol 2005;23:1984-1992.

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

克拉曲滨+利妥昔单抗

Inwards DJ, Fishkin PA, Hillman DW, et al.North Central Cancer Treatment Group实施的试验中套细胞淋巴瘤患者单独采用克拉曲滨(2-CDA)(95-80-53)或2-CDA加利妥昔单抗(N0189)的长期治疗结果。Cancer2008;113:108-116.

CVP+利妥昔单抗

Teodorovic I, Pittaluga S, Kluin-Nelemans J, et al.64例套细胞淋巴瘤病例采用4种不同方案的疗效：同498例其他非霍奇金淋巴瘤亚型的临床病理学对比。欧洲癌症研究与治疗组织淋巴瘤协作组。J Clin Oncol 1995;13:2819-2826.

MartinP, ChadburnA, ChristosP, et al.强化治疗方案可能并不能提高治疗套细胞淋巴瘤的疗效：采用标准治疗的总生存率超过7年。Ann Oncol 2008;19:1327-1330.

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

Wilson WH, Gutierrez M, O'Connor P, et al.利妥昔单抗和化疗在治疗侵袭性B细胞性淋巴瘤中的作用。剂量调整的EPOCH-R的初步研究报告Semin Oncol 2002;29:41-47.

改良的HyperCVAD加利妥昔单抗维持治疗

Kahl BS, Long WL, Eickhoff JC, et al.诱导化学免疫治疗后采用利妥昔单抗维持治疗可改善套细胞淋巴瘤患者的无进展生存率：威斯康辛肿瘤学网络的一项先导性研究。Ann Oncol 2006;17:1418-1423.

一线巩固方案

大剂量化疗联合自体干细胞解救

DreylingM, LenzG, HosterE, et al.套细胞淋巴瘤患者在第一个缓解期采用清髓性放射化疗早期巩固治疗继以自体干细胞移植、能显著改善无进展生存率。欧洲MCL网络实施的一项前瞻性随机临床试验结果。Blood 2005;105:2677-2684.

Thieblemont C, Antal D, Lacotte-Thierry L, et al.套细胞淋巴瘤患者采用化疗加利妥昔单抗、继以大剂量化疗加自体干细胞移植。Cancer 2005;104:1434-1441.

Ritchie D, Seymour J, Grigg A, et al.hyper-CVAD-利妥昔单抗化疗方案继以大剂量白消安、苯丙氨酸氮芥化疗以及自体干细胞移植可显著改善初治套细胞淋巴瘤患者的无事件生存率。AnnHematol2007;86:101-105.

Kluin-Nelemans JC, Hoster E, Walewski J, et al.R-CHOP vs R-FC继以利妥昔单抗vsα-干扰素维持治疗：套细胞淋巴瘤老年患者第一个随机试验结果[摘要]。Blood 2011;118:Abstract439.

转下页

MANT-A
第2/3页

推荐治疗方案

参考文献

对于不愿接受大剂量化疗患者可选干细胞解救巩固性治疗。

Kluin-Nelemans JC, Hoster E, Walewski J, et al. R-CHOP vs R-FC 继以利妥昔单抗 vs α -干扰素维持治疗：套细胞淋巴瘤老年患者第一个随机试验结果[摘要]。Blood 2011;118:Abstract439.

二线治疗方案

苯达莫司汀

Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, et al. 复发的惰性B细胞和套细胞非霍奇金淋巴瘤患者采用苯达莫司汀加利妥昔单抗的一项II期多中心临床试验研究。J Clin Oncol 2008;26:4473-4479.

Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim S-Z, et al. 苯达莫司汀加利妥昔单抗对治疗套细胞和低分级非霍奇金淋巴瘤患者有效且有好的毒性谱。J Clin Oncol 2005;23:3383-3389.

硼替佐米

Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, et al. 复发或难治性套细胞淋巴瘤患者采用硼替佐米治疗：一项多中心2期PINNACLE研究的至事件时间最新分析。Ann Oncol 2009;20:520-525.

克拉曲滨

Rummel MJ, Chow KU, Jager E, et al. 套细胞淋巴瘤患者采用间歇性2小时输注克拉曲滨作为一线治疗或在第一次复发时采用。Ann Oncol 1999;10:115-117.

Inwards DJ, Fishkin PA, Hillman DW, et al. North Central Cancer Treatment Group 实施的试验中套细胞淋巴瘤患者单独采用克拉曲滨(2-CDA)(95-80-53)或2-CDA加利妥昔单抗(N0189)的长期治疗结果。Cancer 2008;113:108-116.

FC (氟达拉滨、环磷酰胺) ± 利妥昔单抗

Cohen BJ, Moskowitz C, Straus Det al. 环磷酰胺/氟达拉滨 (CF) 对治疗套细胞淋巴瘤患者有效。Leuk Lymphoma 2001;42:1015-1022.

FCMR (氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌、利妥昔单抗)

Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. 德国低分级淋巴瘤研究组 (GLSG) 的一项前瞻性随机试验中、FCM 联合利妥昔单抗比单用 FCM (氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌) 能显著改善复发和难治性滤泡性和套细胞淋巴瘤患者的缓解率并延长其生存时间。Blood 2004;104:3064-3071.

FMR (氟达拉滨、米托蒽醌、利妥昔单抗)

Levine AM, Tulpule A, Smith L, Espina BM, Mohrbacher AF, Feinstein DI. 套细胞淋巴瘤患者采用氟达拉滨、米托蒽醌及 rituxan 的一项先导性试验结果。Blood 2005;106:Abstract945.

雷利度胺

Habermann TM, Lossos IS, Justice G, et al. 复发或难治性套细胞淋巴瘤患者采用雷利度胺口服单药治疗有较高缓解率。Br J Haematol 2009;145:344-349.

Reeder CB, Witzig TE, Zinzani PL, et al. 复发或难治性套细胞淋巴瘤患者采用雷利度胺口服单药治疗的有效性和安全性：一项国际研究结果(NHL-003)[摘要]。J Clin Oncol 2009;27:Abstract8569.

雷利度胺+利妥昔单抗

Wang L, Fayad L, Hagemeister FB, et al. 复发/难治性套细胞淋巴瘤患者采用雷利度胺联合利妥昔单抗治疗的一项I/II期研究。Blood, 2009;114:Abstract2719

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. 复发/难治性淋巴瘤患者采用 PEP-C (强的松、依托泊苷、甲基苄肼及环磷酰胺) 口服联合化疗：小剂量节律性多药治疗。Cancer 2008;112:2228-2232.

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

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FNA和空芯针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）可以为诊断提供充分的信息。
- 确诊所需的免疫表型^{c,d}
 - IHC试剂盒：CD20、CD3、CD5、CD10、CD45、BCL2、BCL6、Ki-67、IRF4/MUM1
- 或
 - 流式细胞术应做的细胞表面标志：kappa/lambda、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试剂盒：CCND1、kappa/lambda、CD138、EBER-ISH、ALK、HHV8
- 分子学分析检测：抗体受体基因重排；CCND1、BCL2、BCL6、MYC^e重排（通过FISH或IHC检查）
- 细胞遗传学或FISH检测：t(14;18);^e t(3;v); t(8;14)

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

^b见“国际预后指数”（BCEL-A）。

亚型

• 亚型包括：

- 弥漫性大B细胞淋巴瘤、非特指性（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
- 血管内大B细胞淋巴瘤
- 慢性炎症相关性DLBCL
- ALK阳性DLBCL
- 老年EBV阳性DLBCL
- 富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤

• 亚型不包括：

- 皮肤B细胞淋巴瘤（见CUTB-1）
- 原发性中枢神经系统DLBCL

原发性纵隔大B细胞淋巴瘤（PMBL）、见BCEL-B。

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

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

^et(14;18)伴MYC重排的DLBCL的标准治疗尚未建立。

^f表达生发中心(或滤泡中心)细胞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。

见“临床检查”
(BCEL-2)

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

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
- 生化常规
- 尿酸
- 胸/腹/盆腔诊断质量增强CT
- 充分骨髓活检(>1.6cm)±穿刺涂片
- 计算国际预后指数 (IPI)^b
- 乙型肝炎相关检测⁹
- 如果需要蒽环类或蒽二酮为基础的方案、行MUGA扫描/超声心动图
- PET-CT扫描
- 育龄期妇女进行妊娠试验
- β2-微球蛋白 (2B类推荐)

对于选定的病例有助于诊断的检查：

- 颈部CT、头部CT或MRI
- 讨论生育问题和精子储存
- HIV
- 如果累及鼻窦、睾丸、硬膜外、大细胞淋巴瘤侵犯骨髓或本身为HIV淋巴瘤、或者有≥2个结外部位受累和LDH升高时、需行腰椎穿刺。

——→ 见“诱导治疗” (BCEL-3)

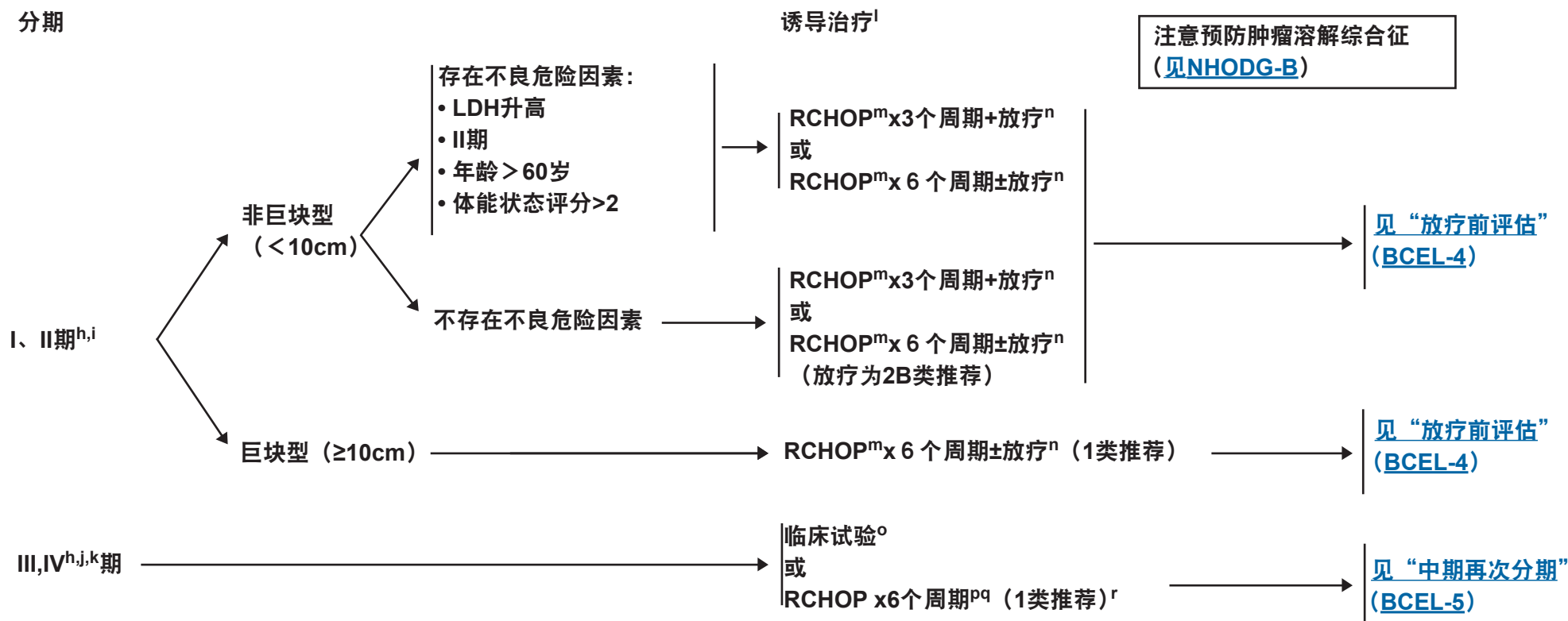
^b见“国际预后指数” (BCEL-A)。

⁹要求进行乙型肝炎病毒检测是因为免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的危险。无危险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原及核心抗体。有危险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测e抗原。如果呈阳性、则测定病毒载量并咨询消化科医师。

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

分期



^h睾丸淋巴瘤化疗后、应当给予阴囊放疗(25-30Gy)。

ⁱ对于不适宜化疗的患者、推荐受累野放疗 (IFRT)。

^j在某些情况下 (鼻窦、睾丸、硬膜外、大细胞淋巴瘤侵犯骨髓、HIV淋巴瘤或结外病变≥2个以及LDH升高)、发生中枢神经系统事件的风险可能会增加。尚未确定对这些事件的最佳治疗、但是可考虑进行CNS预防：治疗期间鞘内注射甲氨蝶呤和/或阿糖胞苷4-8倍剂量、或者全身应用甲氨蝶呤(3-3.5g/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。

^k全身性病变合并新近发生的CNS病变应采用含有甲氨蝶呤/阿糖胞苷的治疗方案。

^l只推荐用于HIV阴性淋巴瘤。对于HIV阳性DLBCL患者参见AIDS-2。

^m对于不能耐受蒽环类药物患者、参见左室功能不全患者方案BCEL-C。

ⁿ见“放疗原则” (NHODG-E)。

^o可以包括大剂量化疗。

^p根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。

^q其他方案见BCEL-C。

^r在某些病例中、对初始的巨块型病变部位放疗可能获益 (2B类推荐)。

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

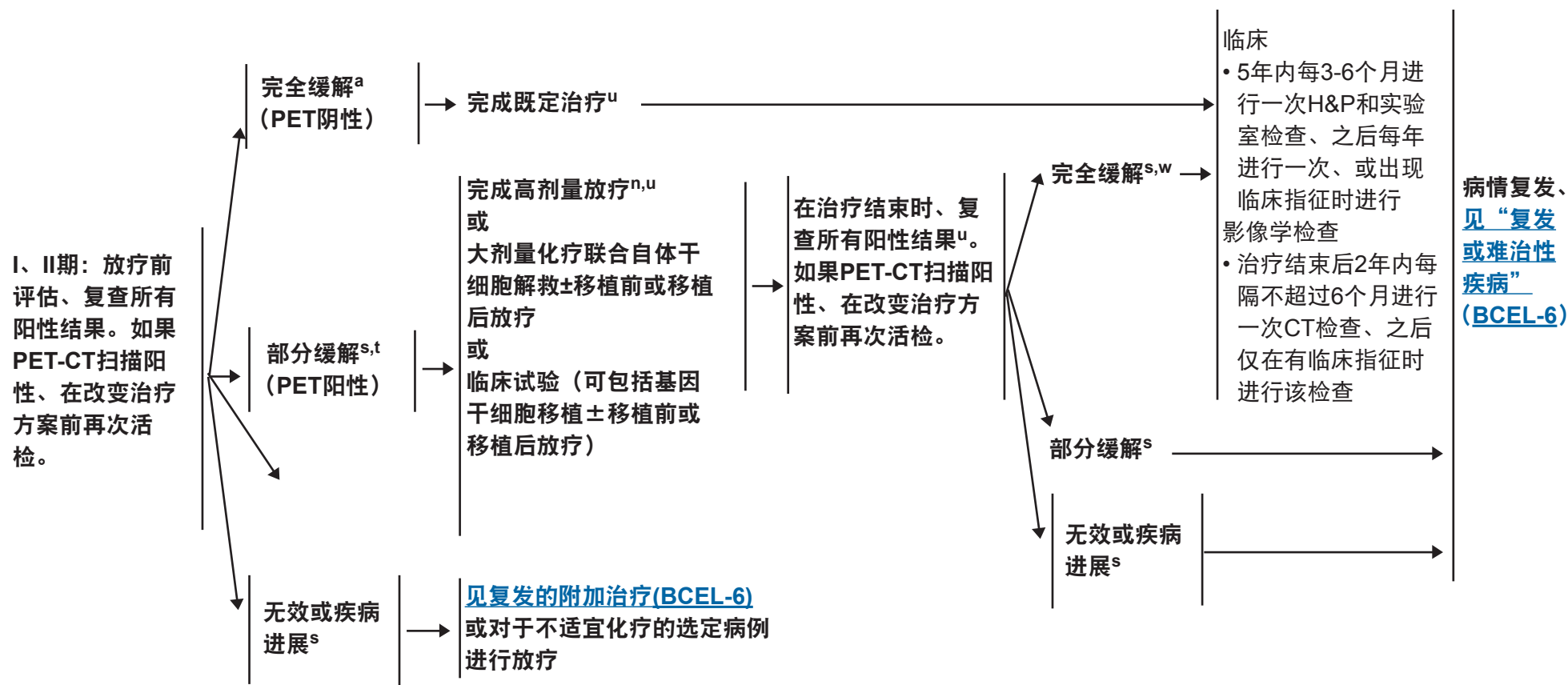
放疗前评估

后续治疗

治疗结束时再 次分期^v

初始疗效（在诱导化疗 结束后）

随访



ⁿ见“放疗原则” (NHODG-E)。

^s见“淋巴瘤缓解标准” (NHODG-C)。

^t对部分缓解的证实需要包括生物学检测结果：PET-CT扫描阳性、或者取材满意的活检阳性。

^u复查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。

^v有证据表明增加利妥昔单抗维持并不能改善生存期。

^w初次缓解期内的患者可以参加包括大剂量化疗联合自体干细胞解救在内的巩固治疗的临床试验。

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

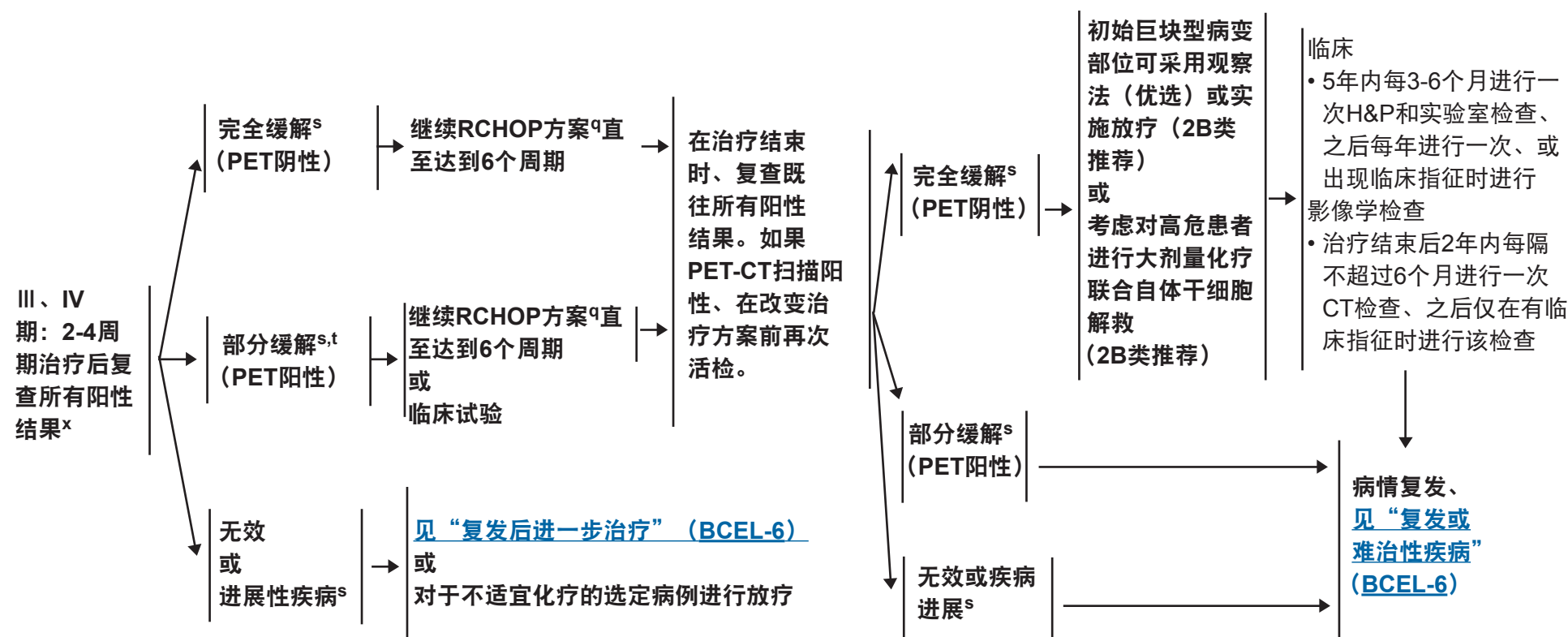
中期再次分期

后续治疗

治疗结束时再次分期^v

初始疗效（在诱导化疗结束后）

随访



^q其他方案见BCEL-C。

^s见“淋巴瘤缓解标准” (NHODG-C)。

^t对部分缓解的证实需要包括生物学检测结果：PET-CT扫描阳性、或者取材满意的活检阳性。

^v有证据表明增加利妥昔单抗维持并不能改善生存期。

^xPET-CT扫描用于中期再次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。

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

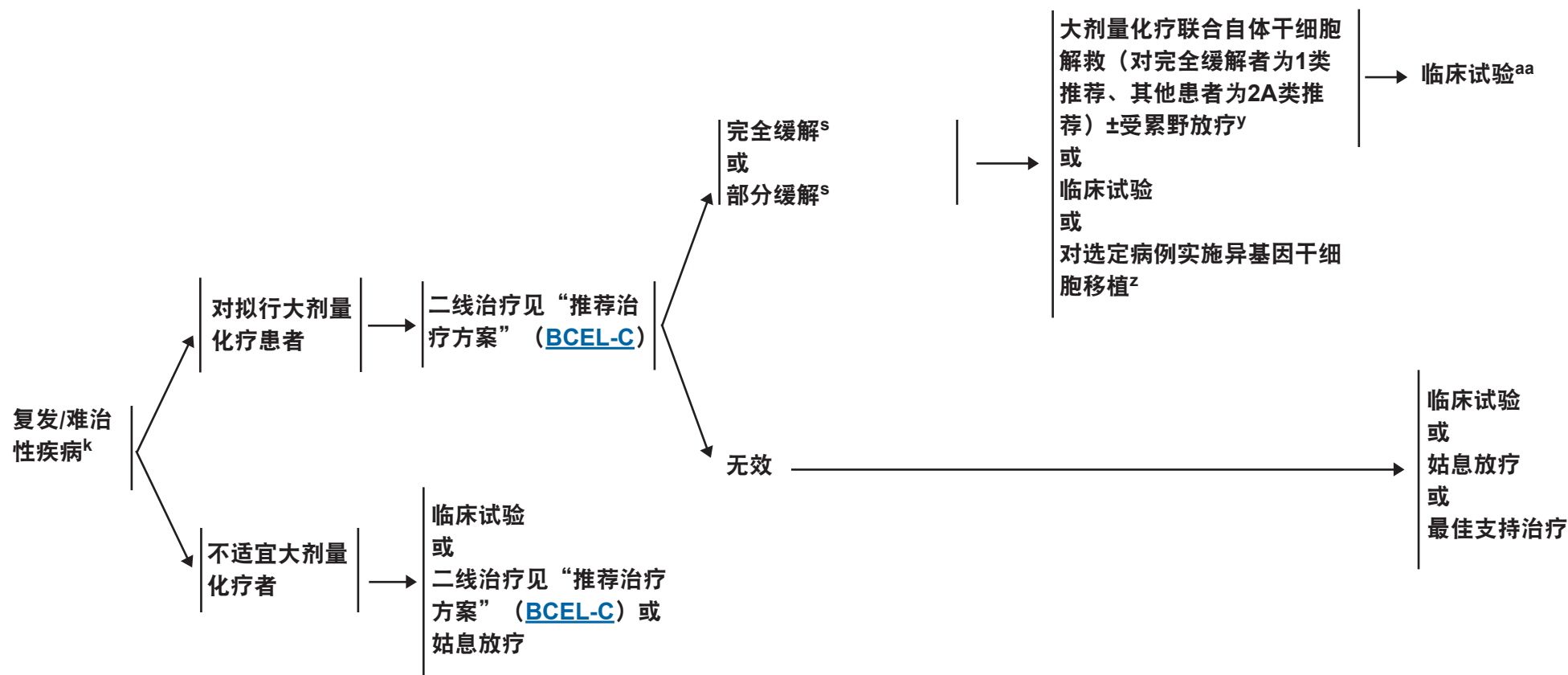
复发/难治性疾病

附加治疗

第2次疗效评价

巩固性/附加治疗：

第2次或者更多
次复发



^k全身性病变合并新近发生的CNS病变应采用含有甲氨蝶呤/阿糖胞苷的治疗方案。

^s见“淋巴瘤缓解标准” (NHODG-C)。

^y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。

^z选定病例包括动员失败或骨髓持续受累患者。

^{aa}临床试验或个体化治疗：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、除了那些疾病缓解期长的患者。

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

国际预后指数^a

所有患者：

- 年龄 > 60岁
- 血清LDH水平>正常
- 体能状态评分2-4
- III或IV期
- 结外受累区 > 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
- 体能状态评分2-4

国际预后指数、年龄≤60岁的患者：

- 低危 0
- 低/中危 1
- 中/中危 2
- 高危 3

^a国际非霍奇金淋巴瘤预后因素项目。一个侵袭性非霍奇金淋巴瘤的预后模型。N Engl J Med 1993;329:987-994.

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

[回到“临床检查”
部分（BCEL-1）](#)

原发性纵隔大B细胞淋巴瘤（PMBL）

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。

- 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。
- 由于PMBL相对罕见、R-CHOP-21方案在该亚型治疗中的地位尚未最终确定。但NCCN各成员机构根据R-CHOP-21方案在DLBCL治疗中的数据已广泛采纳这个方案、其他一些方案也一直在使用（[见BCEL-C](#)）。一些非随机比较研究显示、更高强度的治疗可能效果更好。
- 放疗的作用还存在争议。如果治疗结束后PET-CT扫描阴性、可停药观察。
- 纵隔残留包块常见。治疗后必须进行PET-CT检查。如果考虑对PET-CT扫描阳性的患者进行额外的全身治疗、推荐对包块进行活检。

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

推荐治疗方案^a (按英文字母顺序排列)

一线治疗方案

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

左室功能不全患者的一线治疗方案^{b,c}

- RCEPP (利妥昔单抗、环磷酰胺、依托泊苷、强的松、丙卡巴肼)
- RCDOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、脂质体阿霉素、长春新碱、强的松)
- RRCNOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、米托蒽醌、长春新碱、强的松)
- DA-EPOCH^d (依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素) +利妥昔单抗
- RCEOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱、强的松)

一线巩固方案 (可选)

- 伴年龄调整的IPI高风险病变的患者可采用大剂量化疗联合自体干细胞解救 (2B类推荐)

合并有CNS病变表现

- 脑实质: 复发时可选择全身应用甲氨蝶呤3g/m²或更高剂量作为替代治疗。
- 软脑膜: 鞘内注射甲氨蝶呤/阿糖胞苷、考虑植入脑部注射留置装置和/或全身应用甲氨蝶呤(3-3.5g/m²)。

^a方案的参考文献见BCEL-C第2/3页、BCEL-C第3/3页。

^b含有任何蒽环类或蒽二酮类药物的方案治疗心功能受损的患者时、应更密切地监测心功能。

^c目前关于使用这些方案的已发表文献不多、但NCCN各成员机构将其用于左室功能不全的DLBCL患者的一线治疗。

^d如必须提高剂量、应当维持阿霉素的基础剂量、不得提高。

注: 除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

二线治疗方案^{b,e,f} (适宜大剂量化疗联合自体干细胞解救的患者)

- DHAP (地塞米松、顺铂、阿糖胞苷) ±利妥昔单抗
- ESHAP (依托泊苷、甲泼尼龙、阿糖胞苷、顺铂) ±利妥昔单抗
- GDP (吉西他滨、地塞米松、顺铂) ±利妥昔单抗或 (吉西他滨、地塞米松、卡铂) ±利妥昔单抗
- GemOx (吉西他滨、奥沙利铂) ±利妥昔单抗
- ICE (异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷) ±利妥昔单抗
- MINE (美司钠、异环磷酰胺、米托蒽醌、依托泊苷) ±利妥昔单抗

二线治疗方案^{b,e,f} (不适宜大剂量化疗者)

- 苯达莫司汀±利妥昔单抗
- 临床试验
- CEPP (环磷酰胺、依托泊苷、强的松、甲基苄肼) ±利妥昔单抗-口服和静脉注射
- DA-EPOCH利妥昔单抗
- CEOP (环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱、强的松) ±利妥昔单抗
- GDP±利妥昔单抗
- GemOx±利妥昔单抗
- 雷利度胺±利妥昔单抗
- 利妥昔单抗

见“抗CD20单克隆抗体和病毒再激活” (NHODG-D)

^e如果全程治疗后加用蒽环类药物、应当密切监测心功能。可加用右雷佐生做为心脏保护剂。

^f对经明显缓解 (>6个月) 后复发的患者、将利妥昔单抗列入二线治疗; 但是、对原发难治患者治疗常可不加利妥昔单抗。

推荐治疗方案

参考文献

一线治疗方案

CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）+利妥昔单抗+放疗

Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al.局限性中分级和高分级非霍奇金淋巴瘤患者单独采用化疗和化疗加放疗的疗效对比。N Engl J Med 1998;339:21-26.

Horning SJ, Weller E, Kim K, et al.化疗加或不加放疗用于治疗局限性弥漫性侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者：Eastern Cooperative Oncology Group Study 1484. J Clin Oncol 2004;22:3032-3038.

Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al.一项II期研究中局限性侵袭性B细胞淋巴瘤患者采用利妥昔单抗加3周期CHOP、以及对受累区域放疗:Southwest Oncology Group Study 0014. J Clin Oncol 2008;26:2258-2263.

CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）+利妥昔单抗+利妥昔单抗

Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al.LNH-98.5临床试验患者的长期随访结果、该随机对照实验中对比利妥昔单抗-CHOP与标准CHOP化疗对DLBCL患者的疗效。Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte实施的一项研究。Blood 2010;116:2040-2045.

FFeugier P, VanHoof A, Sebban C, et al.年龄较大的弥漫性大B细胞淋巴瘤患者采用R-CHOP治疗的长期结果。Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte实施的一项研究。J Clin Oncol 2005;23:4117-4126.

Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al.年轻的有良好预后的弥漫性大B细胞淋巴瘤患者采用类似CHOP化疗加利妥昔单抗或采用单独类似CHOP化疗:Mab Thera International Trial (MInT) Group实施的一项随机对照临床试验。Lancet Oncol 2006;7:379-391.

Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al.年龄较大侵袭性CD20+的B细胞淋巴瘤患者、采用6周期或8周期CHOP-14（每周2次）加或不加利妥昔单抗治疗：一项随机对照试验(RICOVER-60)。Lancet Oncol 2008;9:105-116.

CHOP14剂量密集方案+利妥昔单抗

Blayney DW, LeBlanc ML, Grogan T, et al.剂量密集化疗（每2周一次）加利妥昔单抗环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和强的松可能改善中分级和高分级淋巴瘤患者的生存率。Southwest Oncology Group实施的一项II期临床试验(SWOG9349) J Clin Oncol 2003;21:2466-2473 Cunningham D, Smith P, Mouncey P, et al.R-CHOP14对R-CHOP21:关于新诊断弥漫性大B细胞非霍奇金淋巴瘤患者治疗的一项随机III期临床试验结果[摘要]。J Clin Oncol 2011;29:Abstract 8000

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

Purroy N, Lopez A, Vallespi T, Gironella M, Bergua J, Sancho JM.剂量调整的EPOCH加利妥昔单抗方案(DA-EPOCH-R)对初治高风险大B细胞淋巴瘤患者的治疗。Spanish PETHEMA Group实施的一项2期临床试验[摘要]。Blood 2009;114:Abstract 2701.

Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, et al.初治大B细胞淋巴瘤患者采用剂量调整的EPOCH和利妥昔单抗治疗的一项II期临床试验、并附有对生化中心和生化中心后生物标记物的分析。J Clin Oncol 2008;26:2717-2724.

左室功能不全患者的一线治疗方案

CDOP（环磷酰胺、脂质体阿霉素、长春新碱和强的松）+利妥昔单抗。

Martino R, Perea G, Caballero MD, et al.弥漫性大B细胞淋巴瘤老年患者采用环磷酰胺、聚乙二醇化脂质体阿霉素(Caelyx)、长春新碱和强的松(CCOP)治疗方案：一项前瞻性II期研究结果。Haematologica 2002;87:822-827.

Zaja F, Tomadini V, Zaccaria A, et al.弥漫性大B细胞淋巴瘤老年患者采用CHOP-利妥昔单抗加利妥昔单抗脂质体阿霉素治疗方案。Leuk Lymphoma 2006;47:2174-2180.

CNOP（环磷酰胺、米托蒽醌、长春新碱、强的松）+利妥昔单抗

Bessell EM, Burton A, Haynes AP, et al.65岁及以上侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者采用改良CHOP方案vsMCOP方案的一项随机多中心临床试验。Ann Oncol 2003;14:258-267.

Bezoda W, Rastogi RB, Erazo Valla A, et al.中分级和高分级非霍奇金淋巴瘤患者采用CHOP方案对CNOP方案的一项多中心随机对照III期临床试验的长期结果。Novantrone International Study Group. Eur J Cancer 1995;31A:903-911.

Sonneveld P, de Ridder M, van der Lelie H, et al.采用多柔比星和米托蒽醌治疗的晚期弥漫性非霍奇金淋巴瘤老年患者、使用CHOP化疗对CNOP化疗的疗效对比。J Clin Oncol 1995;13:2530-2539.

RcEOP（利妥昔单抗、环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱、强的松）

Moccia A, Schaff K, Hoskins P, et al.R-CHOP with etoposide substituted for doxorubicin (R-CEOP):对存在蒽环类药物禁忌的弥漫性大B细胞淋巴瘤患者有良好疗效[摘要]。Blood 2009;114:Abstract 408.

一线巩固方案

Stiff PJ, Unger JM, Cook J, et al.美国/加拿大一项随机III期组间临床试验(SWOGS9704)中、对比研究了采用8周期CHOP{+/-}R或6周期CHOP{+/-}R（继以自体移植）对高-中或高IPI分级弥漫性侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者的疗效[摘要]。J Clin Oncol 2011;29:Abstract 8001

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

推荐治疗方案

参考文献

二线治疗方案

苯达莫司汀±利妥昔单抗

Weidmann E, Kim SZ, Rost A, et al.苯达莫司汀对治疗复发或难治性侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者有效。Ann Oncol 2002;13:1285-1289.

Vacirca J, Tabbara I, Acs P, Shumaker G.苯达莫司汀+利妥昔单抗用于复发或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤老年患者的治疗[摘要]。Blood,2010;116:Abstract2806

Ogura M, Ando K, Taniwaki M, et al.复发或难治性侵袭性B细胞非霍奇金淋巴瘤患者采用苯达莫司汀盐酸盐联合利妥昔单抗治疗的可行性和药代动力学研究。Cancer Sci 2011;102:1687-1692.

DHAP（地塞米松、顺铂、阿糖胞苷）利妥昔单抗

Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, et al.淋巴瘤患者有效的补救治疗：顺铂联用大剂量Ara-C和地塞米松(DHAP)。Blood1988;71:117-122.

Mey UJ, Orloff KS, Flieger D, et al.复发或难治性侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者采用地塞米松、大剂量阿糖胞苷及顺铂并联合利妥昔单抗作为补救治疗。Cancer Invest 2006;24:593-600.

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al.复发性伴CD20弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患者采用R-ICE方案vsR-DHAP方案继以自体干细胞移植：CORAL研究[摘要]。J Clin Oncol 2009;27:Abstract8509.

ESHAP(依托泊苷、甲强龙、阿糖胞苷、顺铂)±利妥昔单抗

Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al.ESHAP为复发和难治性淋巴瘤患者一项有效化疗方案：一项随访4年的研究。J Clin Oncol 1994;12:1169-1176.

Martin A, Conde E, Arnan M, et al.R-ESHAP作为复发或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤患者的补救性治疗：先前应用利妥昔单抗对疗效的影响。AGEL/TAMOstudy.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.复发或难治性侵袭性B细胞非霍奇金淋巴瘤患者采用吉西他滨、地塞米松以及顺铂治疗：加拿大国家癌症研究所临床试验组(NCIC-CTG)实施的一项II期临床试验。Cancer 2004;101:1835-1842.

GDP（吉西他滨、地塞米松、卡铂）±利妥昔单抗

Gopal AK, Presso W, Shustov AR, et al.复发和难治性淋巴瘤患者采用吉西他滨、卡铂、地塞米松和利妥昔单抗治疗的有效性和安全性。Puget Sound Oncology Consortium实施的一项前瞻性多中心II期研究。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为复发或难治性弥漫性大细胞淋巴瘤患者的一项高效的补救治疗方案：一项II期研究。Eur J Haematol 2008;80:127-132.

ICE（异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷）±利妥昔单抗

Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T, et al.以异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷(ICE) - 为基础的二线化疗用于治疗复发或难治性侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者。Ann Oncol 2003;14[suppl1]:i5-10.

Kewalramani T, Zelenetz D, Nimer SD, et al.采用利妥昔单抗和ICE(R-ICE)作为复发或难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤患者的二线治疗、要优于自体干细胞移植。Blood 2004;103:3684-8.

Vose J, Sneller V.门诊治疗方案中采用利妥昔单抗加异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷(R-ICE)治疗复发的非霍奇金淋巴瘤患者。Ann Oncol 2003;14 Suppl1:i17-20.

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al.复发性伴CD20弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患者采用R-ICE方案vsR-DHAP方案继以自体干细胞移植：CORAL研究[摘要]。J Clin Oncol 2009;27:Abstract8509.

雷利度胺

Czuczman MS, Vose J, Zinzani P, et al.复发或难治性大B细胞淋巴瘤患者采用雷利度胺口服单药治疗的有效性和安全性：源自一项国际研究的结果(NHL-003)[摘要]。J Clin Oncol 2009;27:Abstracte19504.

Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, et al.雷利度胺单药治疗用于复发和难治性侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者。J Clin Oncol 2008;26:4952-4957.

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):用于治疗高风险、侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者的一项有效且耐受性良好的方案。Blood 1990;76:1293-1298.

EPOCH+利妥昔单抗。

Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, et al.含多柔比星方案对治疗复发性和耐药淋巴瘤的作用：一项随访8年的研究。J Clin Oncol 2000;18:3633-3642.

Jermann M, Jost LM, Taverna C, et al.利妥昔单抗-EPOCH为治疗复发性、难治性或转化性B细胞淋巴瘤患者的一项有效的补救性治疗。一项II期研究的结果。Ann Oncol 2004;15:511-516.

RGemOx（利妥昔单抗、吉西他滨、奥沙利铂）

Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al.吉西他滨联合奥沙利铂加或不加利妥昔单抗作为补救性治疗用于移植失败的复发/难治性B细胞淋巴瘤患者的长期随访结果。Cancer Chemother Pharmacol 2009;64:907-916.

El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, et al.利妥昔单抗、吉西他滨及奥沙利铂：不适合大剂量治疗的复发或难治性B细胞淋巴瘤患者的一项有效的补救治疗方案：Ann Oncol 2007;18:1363-1368.

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

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FNA和空芯针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）可以为诊断提供充分的信息。
- 确诊所需的免疫表型^{c,d}
 - IHC试剂盒：CD45（LCA）、CD20、CD3、CD10、Ki-67、BCL2、BCL6、TdT
或
 - 流式细胞术应做的细胞表面标志：
kappa/lambda、CD45、CD20、CD3、CD5、CD19、CD10、TdT
- 细胞遗传学±FISH检测：t(8;14)或其变异型；MYC；BCL2；BCL6重排
- ISH法检测EBV EBER

基本检查项目：

体检：

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

对于选定的病例有助于诊断的检查：

- 颈部CT
- 讨论生育问题和精子储存
- β2-微球蛋白
- PET-CT扫描^f

见“危险评估
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、可对选定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-、Ki67+(>95%)、BCL2-、BCL6+、伴MYC重排的单纯核型异常。

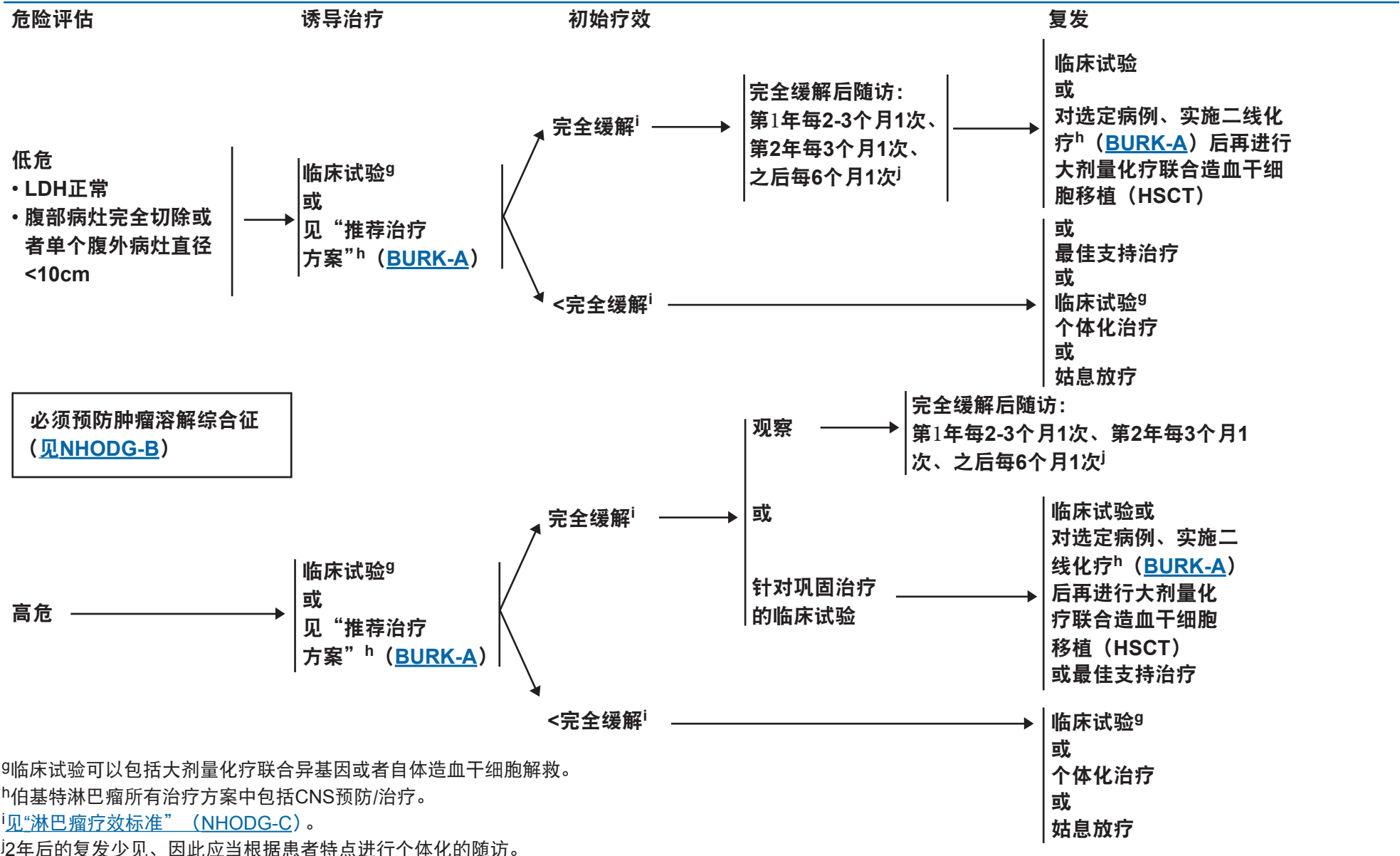
^d参见“免疫分型和基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用”(NHODG-A)。

^e要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的危险。无危险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原及核心抗体。有危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不应为了进行PET-CT扫描而推迟治疗。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。



注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

推荐治疗方案^{a,b} (按英文字母顺序排列)

CHOP方案治疗不充分。

诱导治疗

低危-联合方案

- CALGB10002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+阿霉素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、阿霉素、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个周期）
- 剂量调整的EPOCH（依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素）+利妥昔单抗（至少3个周期、获得完全缓解后再进行1个周期）（本方案包括鞘内注射甲氨蝶呤）（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、阿霉素、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

- CALGB10002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+阿霉素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]、选定病例进行中枢神经系统预防性放疗）+利妥昔单抗。
- CODOX-M（标准或改良方案）（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、鞘内注射甲氨蝶呤+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、阿霉素）+利妥昔单抗（适用于不能耐受高强度治疗的高危患者）（本方案包括鞘内注射甲氨蝶呤）（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、阿霉素、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（对得到明显缓解的选定病例）

没有确定的二线治疗方案可选时、基于有限资料可选用以下方案：

- 剂量调整的EPOCH（依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素）+利妥昔单抗（至少3个周期、获得完全缓解后再进行1个周期）（本方案包括鞘内注射甲氨蝶呤）（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）
- HDAC（大剂量阿糖胞苷）

^a方案的参考文献见[BURK-A第2/2页](#)。

^b伯基特淋巴瘤所有治疗方案中包括CNS预防/治疗。

见“[抗CD20单克隆抗体和病毒再激活](#)”（NHODG-D）

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

推荐治疗方案

参考文献

低危和高危-联合方案

CALGB 10002

Rizzieri DA, Johnson JL, Byrd JC, et al.伯基特或伯基特样白血病/淋巴瘤患者采用利妥昔单抗和短程、高强度化疗加粒细胞集落刺激因子支持治疗的有效性和毒性研究：癌症和白血病学组B（CALGB）研究10002[摘要]。Blood,2010;116:Abstract 858.

CODOX-M（标准或改良方案）（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、鞘内注射甲氨蝶呤+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（高危组）或不与其交替联用（低危组）。

LaCasceA, HowardO, LibS, et al.伯基特和伯基特样淋巴瘤成年患者采用改良magrath方案：疗效持久且毒性较低。Leuk Lymphoma 2004;45:761-767.

Mead Gm,Sydes MR, Walewski J, et al.CODOX-M和CODOX-M与IVAC交替使用治疗伯基特淋巴瘤患者的一项国际性评估：英国国家淋巴瘤组LY06研究结果。Ann Oncol 2002;13:1264-1274.

Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y, et al.治疗伯基特淋巴瘤的CODOX-M/IVAC方案中增加利妥昔单抗的疗效评估：一项回顾性分析。Ann Oncol 2011;22:1859-1864.

剂量调整的EPOCH加利妥昔单抗（本方案包括鞘内注射甲氨蝶呤）

Dunleavy K, Pittaluga S, Wayne AS, et al.MYC+侵袭性B细胞淋巴瘤：初治伯基特淋巴瘤（BL）和MYC+弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）患者采用DA-EPOCH-R的一种新型治疗（摘要）。Ann Oncol 2011;22(Supple4):Abstract 71

HyperCVAD（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、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

Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, et al.成人伯基特和伯基特型淋巴瘤或急性淋巴细胞性白血病患者采用hyper-CVAD加利妥昔单抗化学免疫治疗方案。Cancer 2006;106:1569-1580.

Thomas DA, Kantarjian HM, Cortes J,et al.伯基特淋巴瘤（BL）或伯基特样（BLL）白血病/淋巴瘤和成熟B细胞急性淋巴细胞性白血病（ALL）患者采用hyper-CVAD和利妥昔单抗化学免疫治疗长期随访结果[摘要]。Blood 2008;112:Abstract 1929.

二线治疗方案

RICE（利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷）

Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, et al.复发/难治性B细胞（CD20+）非霍奇金淋巴瘤和成熟B细胞急性淋巴细胞性白血病儿童患者采用利妥昔单抗和异环磷酰胺、卡铂及依托泊苷化疗的一项研究。儿童肿瘤研究组的一份报告。Pediatr Blood Cancer 2009;52:177-181.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

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FNA和空芯针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）可以为诊断提供充分的信息。
- 确诊所需的免疫表型^c
 - IHC试剂盒：CD45（LCA）、CD19、CD20、CD79a、CD3、CD2、CD5、CD7、TdT、CD1a、CD10、CCND1或
 - 流式细胞术应做的细胞表面标志：kappa/lambda、CD45、CD3、CD5、CD4、CD7、CD8、CD19、CD20、CD10、TdT、CD13、CD33、CD1a、胞浆CD3、CD22、髓过氧化物酶
- 细胞遗传学±FISH检测：MYC；t(9;22)；t(8;14)及其变异型；

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、CCND1
- 分子学分析检测：抗体受体基因

^aLL分类包括两种疾病、T细胞LL（90%）和B细胞LL（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:slg-、CD10+/-、CD19+、CD20-/+、TdT+。LBL-T:slg-、CD10-、CD19/20-、CD3-/+、CD4/8+/-、CD1a+/-、TdT+、CD2+、CD7+、胞浆CD3+、sCD3-/+。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

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
- 生化常规
- 尿酸、磷酸盐
- 胸/腹/盆腔诊断质量增强CT
- 腰椎穿刺
- 脑脊液流式细胞学检测
- 单侧或者双侧骨髓活检±穿刺涂片和流式细胞术与细胞遗传学检测
- 乙型肝炎相关检测^d
- 如果需要蒽环类或蒽二酮为基础的方案、行MUGA扫描/超声心动图
- 育龄期妇女进行妊娠试验（如拟行化疗）

对于选定的病例有助于诊断的检查：

- 头部MRI
- 讨论生育问题和精子储存
- β2-微球蛋白
- PET-CT扫描^e

^d要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的危险。无危险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原及核心抗体。有危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扫描而推迟治疗。

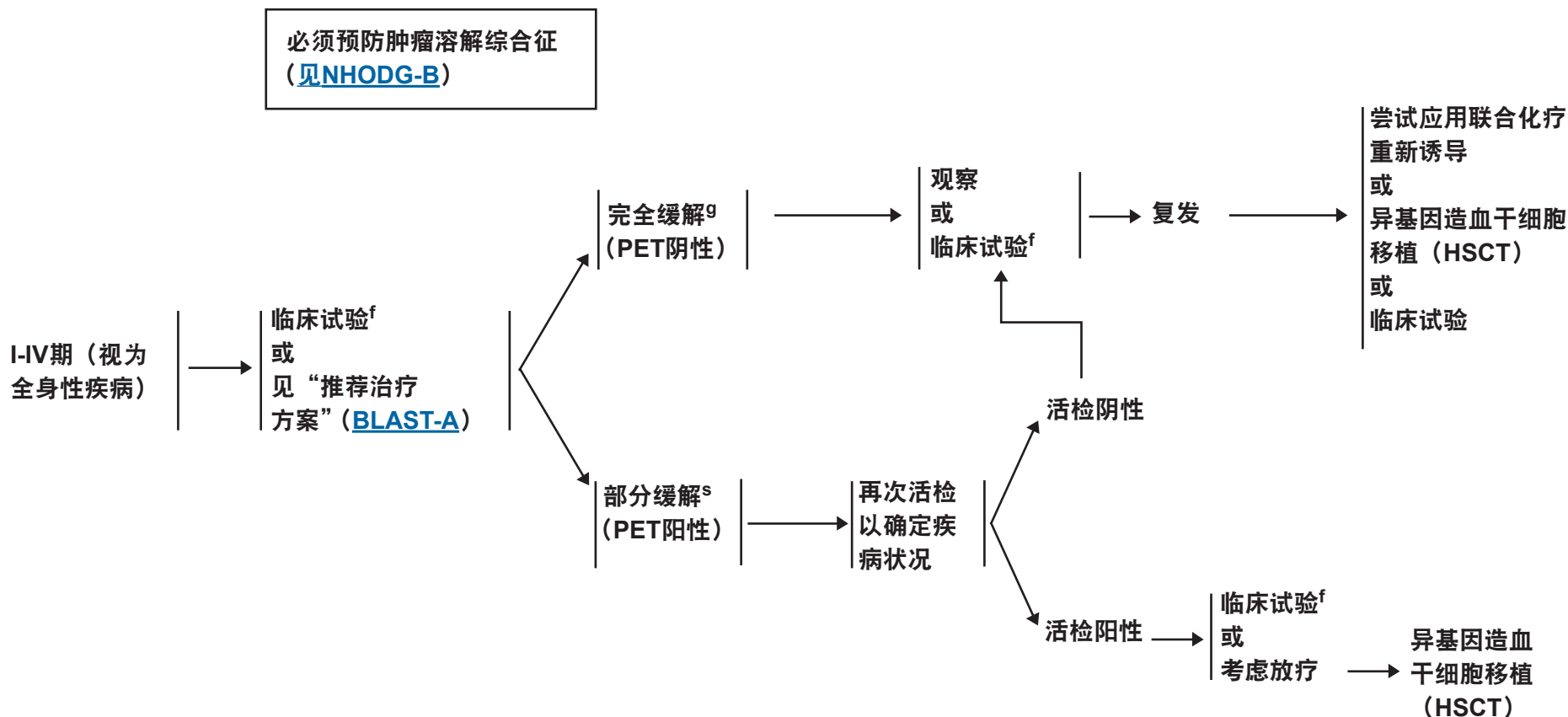
见“临床评估和诱导治疗”
(BLAST-2)

临床评估

诱导/巩固性治疗

缓解

复发



^fLL所有治疗方案中包括CNS预防/治疗。

^g见“淋巴瘤缓解标准”（NHODG-C）。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

推荐治疗方案^a (按英文字母顺序排列)

BFM (Berlin–Frankfurt–Munster)

• 标准BFM方案：

- 诱导阶段：
 - ◆ 长春新碱、柔红霉素、强的松、L-天门冬酰胺酶、鞘内注射阿糖胞苷及甲氨喋呤。
- 巩固阶段（5周）：
- ◆ 强的松、环磷酰胺、6-巯基嘌呤、长春新碱、阿糖胞苷、鞘内注射甲氨喋呤、放疗。
- 中期维持阶段（8周）：
 - ◆ 巯基嘌呤和氨甲喋呤（PO）
- 延迟强化治疗（7周）：
 - ◆ 再诱导阶段（4周）：
 - 地塞米松、长春新碱、阿霉素。
 - ◆ 再巩固阶段（3周）：
 - L-天门冬酰胺酶、长春新碱、环磷酰胺、巯基嘌呤、阿糖胞苷、鞘内注射甲氨喋呤。
- 长期维持（12周）：
 - ◆ 长春新碱、强的松、6-巯基嘌呤、及甲氨喋呤（PO和IT）。

• BFM强化方案：

- 诱导阶段I：
 - ◆ 强的松、长春新碱、柔红霉素、L-天门冬酰胺酶、鞘内注射甲氨喋呤。
- 诱导阶段II：
 - ◆ 环磷酰胺、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、鞘内注射甲氨喋呤
- 巩固阶段I：
 - ◆ 阿糖胞苷、米托蒽醌、甲氨喋呤、L-天门冬酰胺酶、6-巯基嘌呤
- 再诱导阶段I
 - ◆ 强的松、长春新碱、阿霉素
- 三联鞘内注射预防治疗：甲氨喋呤、阿糖胞苷、地塞米松
 - 再诱导阶段II
- 环磷酰胺、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤
 - ◆ 三联鞘内注射预防治疗：甲氨喋呤、阿糖胞苷、地塞米松
- 巩固阶段II
 - ◆ 依托泊苷、阿糖胞苷
- 环磷酰胺、阿糖胞苷

^a方案的参考文献见BLAST-A第3/3页。

^bLL所有治疗方案中包括CNS预防/治疗。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

推荐治疗方案转
BLAST-A第2/3页

BLAST-A
第1/3页

推荐治疗方案^{a,b} (按英文字母顺序排列)

• **CALGBALL方案**

- 诱导治疗（4周）：
 - ◆ 环磷酰胺、柔红霉素、长春新碱、强的松、L-天门冬酰胺酶。
 - ◆ 60岁或以上患者：环磷酰胺、柔红霉素、强的松的剂量改变（详见参考文献）
- 早期强化治疗（4周）：
 - ◆ 鞘内注射甲氨蝶呤、环磷酰胺、6-巯基嘌呤、阿糖胞苷、长春新碱、L-天门冬酰胺酶。
- CNS预防及中期维持治疗：
 - ◆ 颅内照射（在选定病例中）、鞘内注射甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤及甲氨蝶呤口服。
- 后期强化治疗（8周）：
 - ◆ 阿霉素、长春新碱、地塞米松、环磷酰胺、6-巯基嘌呤、阿糖胞苷。
- 延长维持治疗（自诊断起直至24个月）：
 - ◆ 长春新碱、强的松、甲氨蝶呤（口服）、6-巯基嘌呤。

• **HyperCVAD^c**（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松）与甲氨蝶呤及阿糖胞苷交替应用、鞘内注射甲氨蝶呤

- 维持治疗
 - ◆ 6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤、长春新碱、强的松（POMP）。
- CD20+（>20%）急性淋巴瘤母细胞淋巴瘤（ALL）病例、考虑联合利妥昔单抗。
- Ph染色体阳性ALL病例、应联合伊马替尼。

• **LMB-86方案**

- 减细胞治疗
 - ◆ COP（环磷酰胺、长春新碱、强的松）
- 诱导治疗
 - ◆ COPADM（环磷酰胺、长春新碱、强的松、阿霉素、大剂量甲氨蝶呤）
- 巩固治疗
 - ◆ CYVE（阿糖胞苷、依托泊苷；含大剂量阿糖胞苷的方案）

• **维持化疗**

- 基于治疗方法的协议,推荐使用最多2年的维持治疗。

^a方案的参考文献见[BLAST-A第3/3页](#)。

^bLL所有治疗方案中包括CNS预防/治疗。

^c对原发病灶位于纵隔的T淋巴瘤母细胞淋巴瘤及残余病灶行放疗。

见“推荐治疗方案”、[BLAST-A第1/3页](#)

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

推荐治疗方案 参考文献

BFM (Berlin–Frankfurt–Munster)

标准BFM方案

Stock W, La M, Sanford B, et al.什么决定了根据协作组协议治疗的青少年和青壮年急性淋巴细胞性白血病患者疗效？儿童癌症研究组与癌症和白血病组B的对比研究。Blood 2008;112:1646-1654.

BFM强化方案

Hoelzer D, Gokbuget N, Digel W, et al.T淋巴细胞性淋巴瘤成年患者根据急性淋巴细胞性白血病协议进行治疗的结果。Blood 2002;99:4379-4385.

CALGBALL方案

Larson R, Dodge R, Burns C, et al.一个由5种药物组成的缓解诱导方案加强巩固性治疗用于成年急性淋巴细胞性白血病患者:cancerandleukemiagroup Bstudy8811.Blood1995;85:2025-2037.

HyperCVAD（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替应用）继以POMP（6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤、长春新碱、强的松）维持治疗。

Kantarjian Hm, O'Brien S, Smith TL, et al.成年急性淋巴细胞性白血病患者采用hyper-CVAD（一剂量强化方案）的结果。J Clin Oncol 2000;18:547-561.
Thomas DA,O'Brien S,Cortes J,et al.淋巴细胞性淋巴瘤采用hyper-CVAD的结果。Blood 2004;104:1624-1630.

LMB-86方案

Soussain C, Patte C, Ostronoff M, et al.成年小无裂细胞淋巴瘤和白血病。65位成年患者根据LMB儿童协议进行治疗的一项回顾性分析研究。Blood 1995;85:664-674.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

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FNA和空芯针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）可以为诊断提供充分的信息。
- 确诊所需的免疫表型^a
 - IHC试剂盒：CD45（LCA）、CD20、CD3、CD10、BCL2、BCL6、Ki-67、CD138、kappa/lambda、HHV8或
 - 流式细胞术应做的细胞表面标志：kappa/lambda、CD45、CD3、CD5、CD19、CD10、CD20
- EB病毒（EBER-ISH）

某些情况下有助于诊断的检查：

- 进一步免疫组化检查、确定淋巴瘤亚型
 - DLBCL、伯基特淋巴瘤、浆母细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤：CD10、BCL2、Ki-67、BCL6、CD138
- 分子学分析检测：抗原受体基因重排；BCL2、BCL6、MYC重排
- 细胞遗传学±FISH检测：BCL2；BCL6；MYC

检查

基本项目：

- 体检：注意带有淋巴结的区域、包括韦氏环、以及肝脾的大小
- 体能状态
- B症状
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- LDH
- 生化常规
- 尿酸、磷酸盐
- 胸/腹/盆腔诊断质量增强CT
- PET-CT扫描
- 骨髓活检±穿刺涂片
- CD4计数
- 腰椎穿刺
- HIV病毒载量
- 乙型肝炎相关检测^b
- 如果需要蒽环类或蒽二酮为基础的方案、行MUGA扫描/超声心动图
- 育龄期妇女进行妊娠试验（如拟行化疗）

某些情况下有助于诊断的检查：

- 上消化道钡餐（UGI）/钡剂灌肠/内镜
- 颈部CT
- 骨骼平片和骨扫描
- 讨论生育问题和精子储存
- β2-微球蛋白
- 头颅钆增强MRI或者头部CT
- EBV病毒载量

见“治疗和随访”、
(AIDS-2) 和
(AIDS-3)

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

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

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

治疗

抗逆转录病毒药物在化疗时可安全使用、但是建议停止某些治疗方案。任何抗病毒治疗的变更需要传染病专家会诊后方可实施。

伯基特淋巴瘤

- 推荐治疗方案:^c
 - CODOX-M/IVAC (改良): 环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、大剂量甲氨喋呤与异环磷酰胺、依托泊苷、大剂量阿糖胞苷交替应用±利妥昔单抗^d
 - 剂量调整的EPOCH (依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素) ±利妥昔单抗^d
 - CDE (环磷酰胺、阿霉素、依托泊苷) ±利妥昔单抗^d
 - HyperCVAD (环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松与大剂量甲氨喋呤和阿糖胞苷交替) ±利妥昔单抗^d
- 如果CD4<100、考虑撤除利妥昔单抗^d。
- GCSF适用于所有患者

- Castleman病相关淋巴瘤
- 弥漫性大B细胞淋巴瘤
- 原发性渗出性淋巴瘤

- 推荐治疗方案:^c
 - 剂量调整的EPOCH+利妥昔单抗
 - CDE+利妥昔单抗
 - CHOP+利妥昔单抗
 - CDOP (环磷酰胺、脂质体阿霉素、长春新碱、强的松) +利妥昔单抗
- GCSF适用于所有患者
- 鞘内注射 (IT)^e
- 如果CD20-、不宜用利妥昔单抗。
- 如果CD4<100、考虑撤除利妥昔单抗^d。

复发、
[见BCEL-6](#)

见“[抗CD20单克隆抗体和病毒再激活](#)” (NHODG-D)

^c方案的参考文献见AIDS-A。

^d接受抗逆转录病毒治疗的患者、如CD4持续<100、则预后差、利妥昔单抗相关的感染风险增加。Spina M, Jaeger U, Sparano JA, et al. HIV相关性非霍奇金淋巴瘤患者采用利妥昔单抗加静脉滴注环磷酰胺、阿霉素和依托泊苷治疗。3项2期试验的结果汇总。Blood 2005;105:1891-1897. Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD et al. 利妥昔单抗同时联用静脉给予EPOCH化疗对HIV相关性B细胞非霍奇金淋巴瘤患者非常有效。Blood 2010;115:3008-3016. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et

al. HIV相关性非霍奇金淋巴瘤患者采用CHOP加或不加利妥昔单抗的一项3期临床试验中显示利妥昔单抗并不能改善临床疗效。AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. Blood 2005;106:1538-1543.

^eNCCN某些成员机构、对所有涉HIV的DLBCL患者都使用预防性鞘内注射甲氨喋呤。在其他NCCN成员机构中、患者只在某些特定情况下 (鼻窦、睾丸、硬膜外、大细胞淋巴瘤侵犯骨髓、HIV淋巴瘤或>2个结外病变以及LDH升高) 接受鞘内注射甲氨喋呤。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

治疗

抗逆转录病毒药物在化疗时可安全使用、但是建议停止某些治疗方案。任何抗病毒治疗的变更需要传染病专家会诊后方可实施。

浆母细胞淋巴瘤^f

- 推荐治疗方案：^c
 - CODOX-M/IVAC（改良）：
 - 剂量调整的EPOCH
 - HyperCVAD（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素和地塞米松、交替大剂量甲氨喋呤和阿糖胞苷）
- 标准CHOP方案治疗不充分。

原发中枢神经系统淋巴瘤

- 考虑大剂量甲氨喋呤
- 考虑单独放疗
- 对于采用高效抗逆转录病毒治疗（HAART）有良好体能状态的患者、[见NCCN中枢神经指南](#)—原发性中枢神经系统淋巴瘤
- 最佳支持治疗（[见NCCN姑息治疗指南](#)）

见“抗CD20单克隆抗体和病毒再激活”（[NHODG-D](#)）

^c方案的参考文献见[AIDS-A](#)。

^f该治疗方式也适于HIV阴性浆母细胞淋巴瘤。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

推荐治疗方案 参考文献

CODOX-M/IVAC（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、大剂量甲氨蝶呤与异环磷酰胺、依托泊苷、大剂量阿糖胞苷交替应用）

Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, et al. 免疫缺陷病毒相关伯基特淋巴瘤患者采用环磷酰胺、阿霉素、大剂量甲氨蝶呤/异环磷酰胺、依托泊苷以及大剂量阿糖胞苷（CODOX-M/IVAC）强化化疗。Cancer 2003;98:1196-1205

Barnes JA, La Casce AS, Feng Y, et al. 治疗伯基特淋巴瘤的CODOX-M/IVAC方案中增加利妥昔单抗的疗效评估。一项回顾性分析。Ann Oncol 2011;22:1859-1864.

剂量调整的EPOCH（依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素）

Little RF, Pittaluga S, Grant N, et al. 剂量调整的EPOCH方案对获得性免疫缺陷综合征相关淋巴瘤患者有良好疗效：终止抗逆转录病毒治疗的影响和肿瘤生物学特征。Blood 2003;101:4653-4659.

CDE（环磷酰胺、阿霉素、依托泊苷）

Sparano JA, Lee S, Chen MG, et al. HIV相关性非霍奇金淋巴瘤患者采用静脉滴注环磷酰胺、阿霉素以及依托泊苷的一项II期临床试验：Eastern Cooperative Oncology Group的一项临床试验(E1494)。J Clin Oncol 2004;22:1491-1500.

CDE+利妥昔单抗

Spina M, Jaeger U, Sparano JA, et al. HIV相关性非霍奇金淋巴瘤患者采用利妥昔单抗加静脉滴注环磷酰胺、阿霉素和依托泊苷治疗：3项2期试验的结果汇总。Blood 2005;105:1891-1897.

Spina M, Simonelli C, Vaccher E, et al. HIV相关非霍奇金淋巴瘤（NHL）患者采用利妥昔单抗和静滴环磷酰胺、阿霉素及依托泊苷（CDE）并联用HAART的长期随访结果。Blood 2008;112:Abstract1467.

CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）

Ratner L, Lee J, Tang S, et al. 人类免疫缺陷病毒相关性非霍奇金淋巴瘤采用化疗联用高效抗逆转录病毒疗法。J Clin Oncol 2001;19:2171-2178.

HyperCVAD（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、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

Cortes J, Thomas D, Rios A, et al. 获得性免疫缺陷综合征相关性伯基特淋巴瘤/白血病患者采用超分割环磷酰胺、长春新碱、阿霉素和地塞米松和高效抗逆转录病毒疗法。Cancer 2002;94:1492-1499.

Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. 成人伯基特和伯基特型淋巴瘤或急性淋巴细胞性白血病患者采用hyper-CVAD加利妥昔单抗化学免疫治疗方案。Cancer 2006;106:1569-1580.

Thomas DA, Kantarjian HM, Cortes J, et al. 伯基特淋巴瘤（BL）或伯基特样（BLL）白血病/淋巴瘤和成熟B细胞急性淋巴细胞性白血病（ALL）患者采用hyper-CVAD和利妥昔单抗化学免疫治疗长期随访结果。[摘要]。Blood 2008;112:Abstract1929.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

诊断

基本项目：

- 在做出原发性皮肤B细胞淋巴瘤诊断时、须由经验丰富的病理医师对所有切片进行检查（至少1个为含肿瘤组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊、则需重新活检。
- 足够的活检组织进行组织病理学检查（穿刺、切取或切除活检）。
- 确诊所需的免疫表型^{b,c}

➢ IHC试剂盒：CD20、CD79a、CD3、CD5、CD10、BCL2、BCL6、Ki-67、kappa/lambda、IRF4/MUM1

某些情况下有助于诊断的检查：

- 进一步免疫组化检查、确定淋巴瘤亚型
 - 石蜡切片抗原谱：CCND1
 - 对IgM和IgD表达进行评估（以进一步区分腿型DLBCL和滤泡中心淋巴瘤）
- 分子学分析检测：抗原受体基因重排；PCR检测IgH基因重排
- 细胞遗传学±FISH检测：t(14;18)

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

^a非皮肤B细胞淋巴瘤、见“[非胃MALT淋巴瘤](#)”（NGMLT-1）。

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

^c典型的免疫表型：PC-DLBCL：CD20+、Bcl2+、CD10-、Bcl6+/-、IRF4/MUM1+/-；PCFCL：CD20+、Bcl2-、CD10-/+、Bcl6+、IRF4/MUM1-；PCMZL：CD20+、Bcl2+/-、CD10-、Bcl6-、IRF4/MUM1+/-、胞浆κ+或λ+占40%。

检查

基本项目：^d

- 完整的病史及体检、包括完整的皮肤检查
- CBC、白细胞分类、生化常规
- LDH
- 如果拟用利妥昔单抗、行乙型肝炎相关检测^e
- 胸/腹/盆腔CT
- 如为PC-DLBCL、腿型、行骨髓活检
- 育龄期妇女进行妊娠试验（如拟行化疗）

对于选定的病例有助于诊断的检查：

- PET-CT扫描
- 骨髓活检
- 如为PCFCL、考虑进行
- 如为PCMZL、可选
- 如CBC显示淋巴细胞增多、进行外周血流式细胞术检测
- PCMZL的SPEP/免疫球蛋白定量

见“[原发性皮肤边缘区淋巴瘤初始治疗](#)”（CUTB-2）

见“[原发性皮肤滤泡中心性淋巴瘤初始治疗](#)”（CUTB-2）

见“[原发性皮肤弥漫性大B细胞淋巴瘤\(腿型\)初始治疗](#)”（CUTB-4）

PCMZL：原发性皮肤边缘区

PCFCL：原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤

PC-DLBCL：腿型：原发性皮肤弥漫性大B细胞淋巴瘤（腿型）

^d排除药物导致的皮肤淋巴样增生。

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

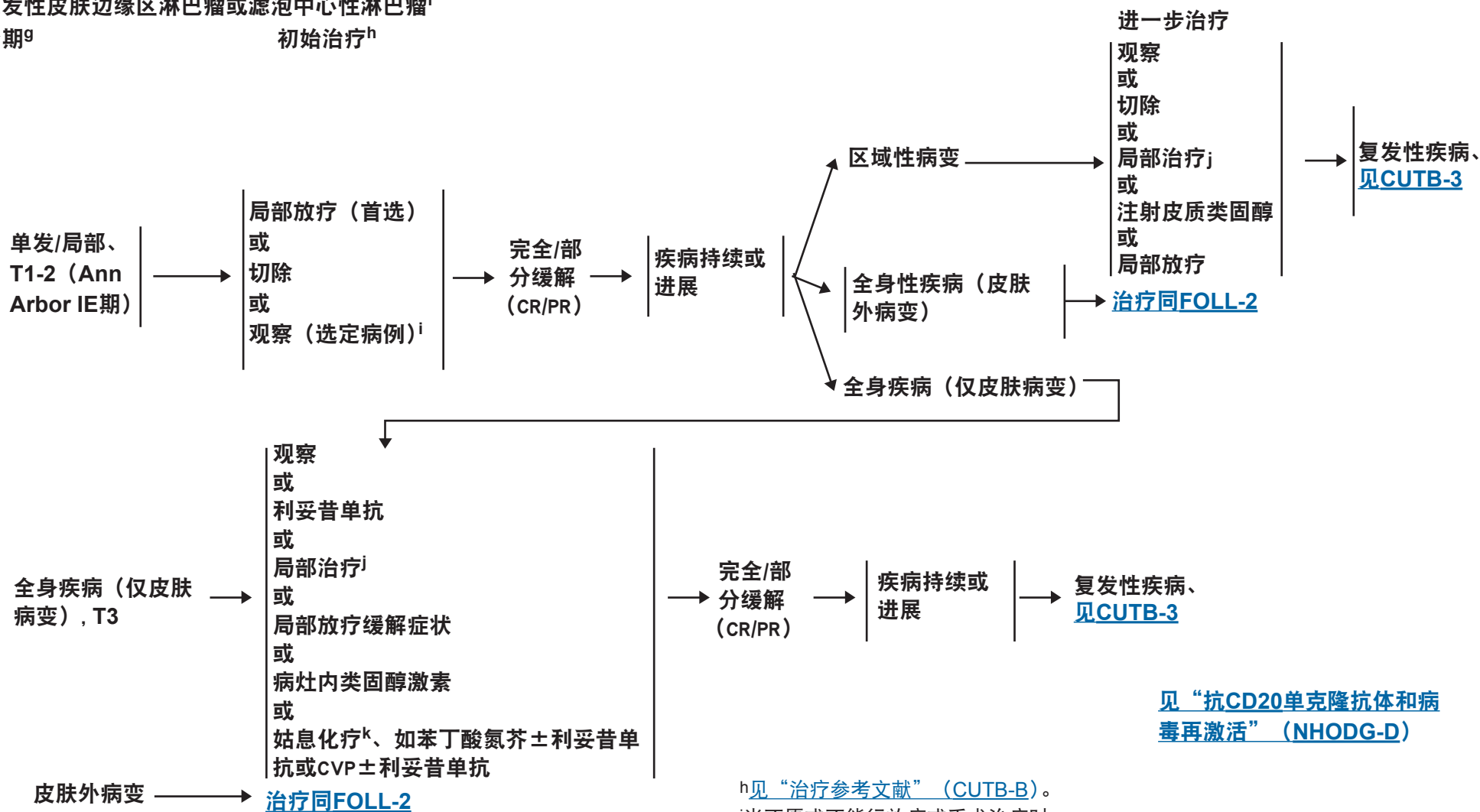
注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

原发性皮肤边缘区淋巴瘤或滤泡中心性淋巴瘤^f

分期^g

初始治疗^h



^f治疗期间不需要额外的影像学检查、除非有临床指征。

^g 见皮肤淋巴瘤TNM分期 (MF/SS除外) (CUTB-A)。

^h 见“治疗参考文献” (CUTB-B)。

ⁱ 当不愿或不能行放疗或手术治疗时。

^j 皮质类固醇、咪喹莫特、氮芥、贝沙罗汀等局部治疗的疗效已经有病例报告。

^k 在少见的极度广泛病变的情况下、采用FOLL-B中其他联合化疗方案。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为2A类。

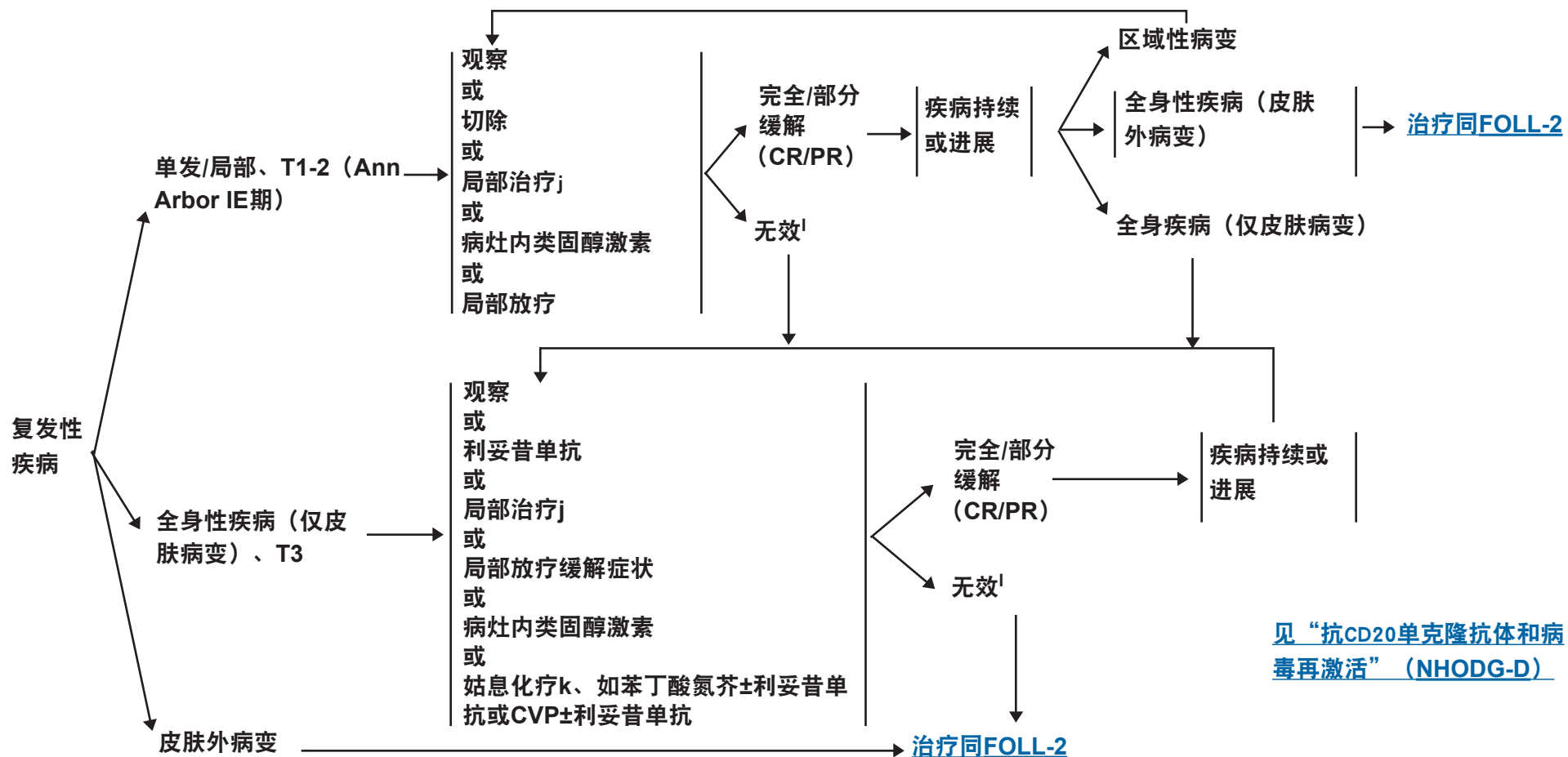
临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

原发性皮肤边缘区淋巴瘤或滤泡中心性淋巴瘤^f

复发性疾病

分期^g

其它治疗^h



^f治疗期间不需要额外的影像学检查、除非有临床指征。

^g见[皮肤淋巴瘤TNM分期 \(MF/SS除外\) \(CUTB-A\)](#)。

^h见[“治疗参考文献” \(CUTB-B\)](#)。

^j皮质类固醇、咪喹莫特、氮芥、贝沙罗汀等局部治疗的疗效已经有病例报告。

^k在少见的极度广泛病变的情况下、采用其他联合化疗方案、见[FOLL-B](#)。

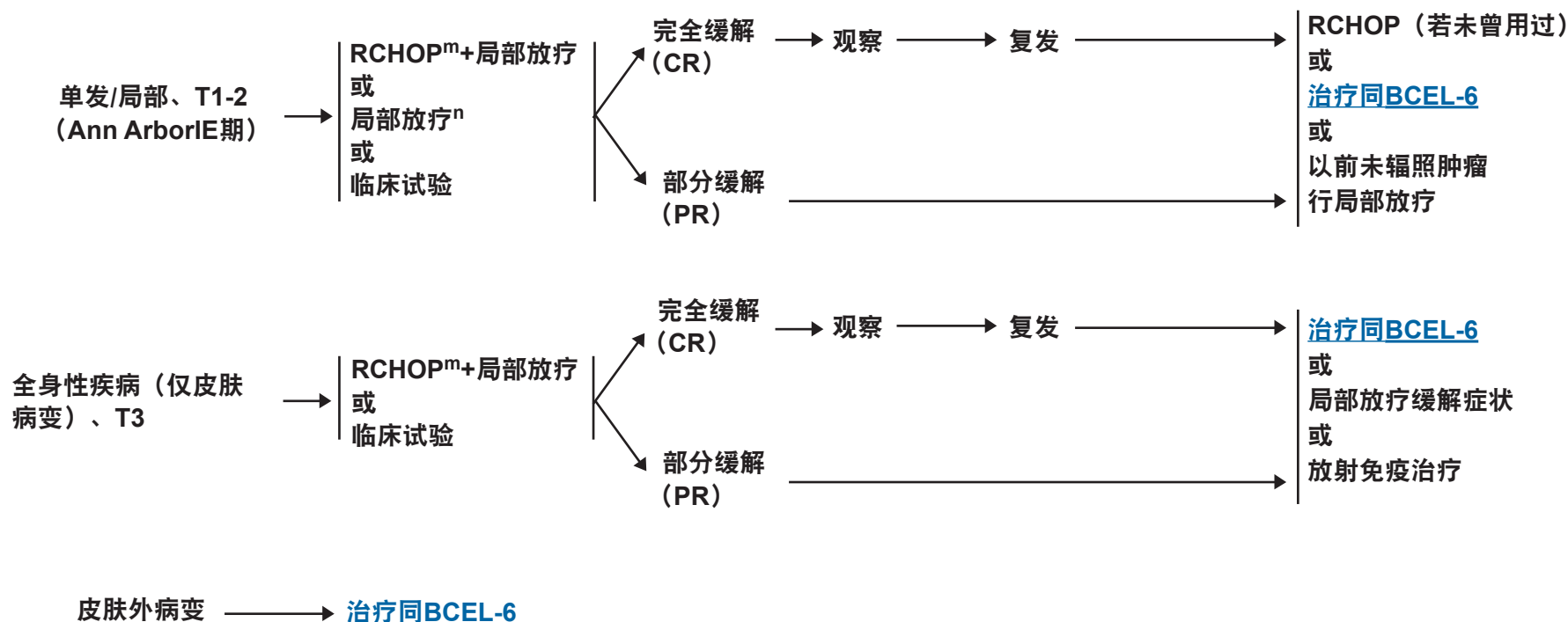
^l对所有先前治疗无效。

原发性皮肤弥漫大B细胞淋巴瘤、腿型

分期⁹

初始治疗

进一步治疗



见“抗CD20单克隆抗体和病毒再激活”(NHODG-D)

⁹见“皮肤淋巴瘤TNM分期(MF/SS除外)”(CUTB-A)。

^m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。

ⁿ用于不能耐受化疗的患者。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

皮肤淋巴瘤TNM分期（除外MF/SS）^{a,b}

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

^a本研究最初发表于《Blood》。Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, et al. 为ISCL和EORTC所著。TNM分级系统适合用于原发性皮肤淋巴瘤、而非蕈样肉芽肿和Sezary综合征: 国际皮肤淋巴瘤协会 (ISCL) 和欧洲癌症研究与治疗组织 (EORTC) 皮肤淋巴瘤工作组的一份建议Blood 2007;110:479-484.©版权归美国血液病协会所有。

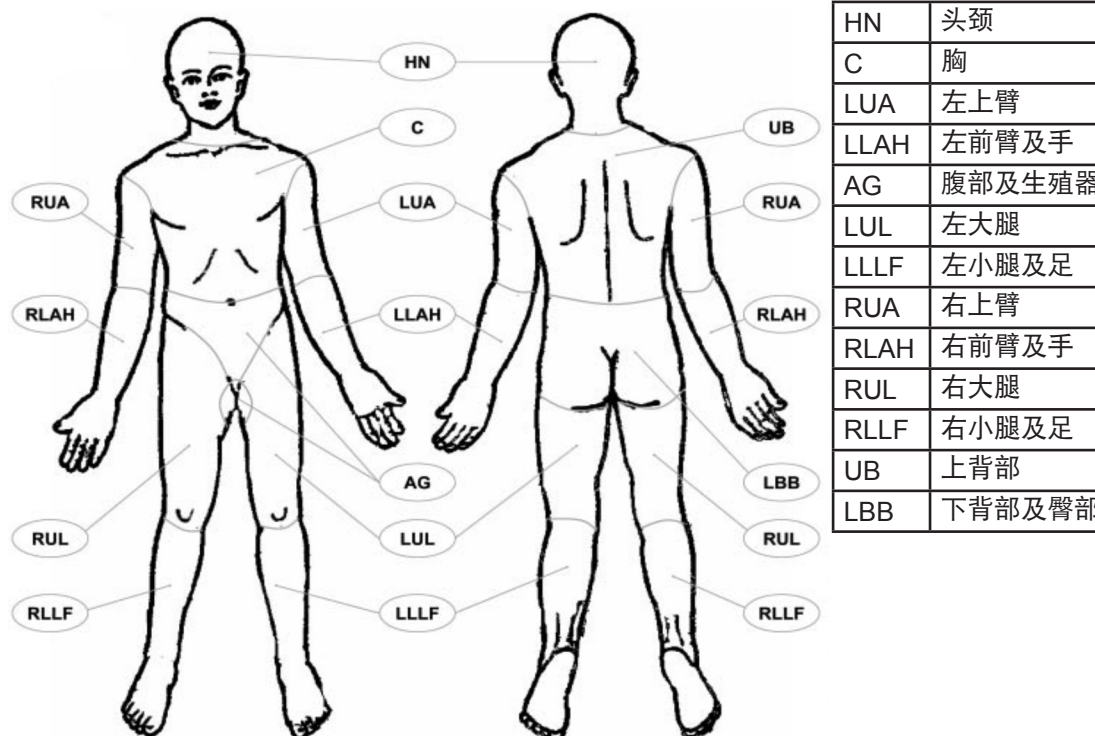
^b体区的划分见 [“T分期（皮肤受累）的体区分布”（CUTB-A第2/2页）](#)。

^c淋巴结区域定义同Ann Arbor分期系统。外周部位: 肘前、颈部、锁骨上、腋窝、腹股沟及腘窝。中央部位: 纵隔、肺门、主动脉旁、膈总。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

T分期（皮肤受累）的体区分布^{a,b,c}



^aKim YH, Willemze R, Pimpinelli N, et al. 为ISCL和EORTC所著。TNM分级系统适合用于原发性皮肤淋巴瘤、而非蕈样肉芽肿和Sezary综合征：国际皮肤淋巴瘤协会（ISCL）和欧洲癌症研究与治疗组织（EORTC）皮肤淋巴瘤工作组的一份建议。Blood 2007;110:479-484.

^b左、右肢端为2个独立体区。体区分布根据淋巴结引流部位而划分。

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

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

利妥昔单抗

Morales AV, Advani R, Horwitz SM, et al.惰性原发性皮肤B细胞淋巴瘤：全身应用利妥昔单抗经验。J Am Acad Dermatol 2008;59:953-957.

Heinzerling LM, Urbanek M, Funk JO, et al.原发性皮肤B细胞淋巴瘤患者采用抗CD20抗体（利妥昔单抗）可减少肿瘤负荷并可使病情稳定。Cancer 2000;89:1835-1844.

Valencak J, Weihsengruber F, Rappersberger K, et al.原发性皮肤B细胞淋巴瘤采用利妥昔单抗弹药治疗：16位患者的疗效及随访情况。Ann Oncol 2009;20:326-330.

Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, et al.欧洲癌症研究与治疗组织（EORTC）和国际皮肤淋巴瘤协会（ISCL）对皮肤B细胞淋巴瘤的推荐治疗达成共识：Blood 2008;112:1600-1609.

Heinzerling L, Dummer R, Kempf W, Schmid MH, Burg G.原发性皮肤B细胞淋巴瘤患者采用抗CD20单克隆抗体利妥昔单抗瘤内注射治疗。Arch Dermatol 2000;136:374-378.

局部治疗

局部治疗/病灶内皮质类固醇

Bekkenk MW, Vermeer MH, Geerts ML, et al.多灶性原发性皮肤B细胞淋巴瘤的治疗：29名患者的临床随访研究。J Clin Oncol 1999;17:2471-2478

局部氮芥治疗

Bachmeyer C, Orlandini V, Aractingi S.多灶性原发性皮肤边缘区B细胞淋巴瘤患者采用氮芥和氟倍他索局部治疗。British Journal of Dermatology 2006;154:1207-1209.

局部贝沙罗汀治疗

Trent JT, Romanelli P, Kerdel FA.皮肤淋巴瘤皮肤采用Targretin局部治疗和局部注射α干扰素治疗。Arch Dermatol 2002;138:1421-1423.

局部咪喹莫特治疗

Coors EA, Schuler G, Von Den Driesch P.对不同种类皮肤淋巴瘤采用咪喹莫特局部治疗。Eur J Dermatol 2006;16:391-393.

Stavrakoglou A, Brown VL, Coutts I.5%咪喹莫特局部治疗为原发性皮肤滤泡中心性淋巴瘤患者的一项成功治疗。Br J Dermatol 2007;157:620-622.

治疗参考文献

化疗

Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM, et al.原发性皮肤边缘区B细胞淋巴瘤：50个病例的临床和治疗特点。Arch Dermatol 2005;141:1139-1145.

Bekkenk MW, Vermeer MH, Geerts ML, et al.多灶性原发性皮肤B细胞淋巴瘤的治疗：29名患者的临床随访研究。J Clin Oncol 1999;17:2471-2478.

Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, et al.欧洲癌症研究与治疗组织（EORTC）和国际皮肤淋巴瘤协会（ISCL）对皮肤B细胞淋巴瘤的推荐治疗达成共识：Blood 2008;112:1600-1609.

Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, et al.原发性皮肤弥漫性大B细胞淋巴瘤（腿型）：60个病例的临床病理学特征和预后分析。Arch Dermatol 2007;143:1144-1150.

Brice P, Cazals D, Mounier N, et al.原发性皮肤大细胞淋巴瘤：LNH87前瞻性临床试验中对采用多药物化疗的49名高分级患者的分析。Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte.Leukemia 1998;12:213-219.

Rijlaarsdam JU, Toonstra J, Meijer OW, Noordijk EM, Willemze R.滤泡中心起源的原发性皮肤B细胞淋巴瘤的治疗：采用放疗或多药化疗的55名患者的临床随访。J Clin Oncol 1996;14:549-555.

Vermeer MH, Geelen FA, van Haselen CW, et al.腿型原发性皮肤大B细胞淋巴瘤。一种独特类型的皮肤B细胞淋巴瘤（预后中等）。荷兰皮肤淋巴瘤工作组。Arch Dermatol 1996;132:1304-1308.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

诊断

基本项目：

- 需要擅长PTCL诊断的血液病理科医生对所有切片进行检查（至少1个为含肿瘤组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊、则需重新活检。
- 仅凭肿块细针穿刺（FNA）不足以做出外周T细胞淋巴瘤的初始诊断。
- 确诊所需的免疫表型^{a,b}
 - IHC试剂盒：CD20、CD3、CD10、BCL6、Ki-67、CD5、CD30、CD2、CD4、CD8、CD7、CD56、CD57、CD21、CD23、EBER-ISH、ALK
 - 或
 - 流式细胞术应做的细胞表面标志：kappa/lambda、CD45、CD3、CD5、CD19、CD10、CD20、CD30、CD4、CD8、CD7、CD2

某些情况下有助于诊断的检查：

- 分子学分析检测：抗原受体基因重排；t(2;5)及其变异型
- 进一步免疫组化检测以明确淋巴瘤亚型：β F1,CD279(PD1)
- 细胞遗传学检查以进行克隆性分析
- CXCL-13

亚型

亚型包括：

- 外周T细胞淋巴瘤（PTCL）、非特指性
- 血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤（AITL）^c
- 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
- 肠病相关性T细胞淋巴瘤（EATL）

不包括的亚型：

- 原发皮肤型ALCL
- 所有其他T细胞淋巴瘤

结外NK/T细胞淋巴瘤、鼻型（[见NKTL-1](#)）

→ 见“检查”（[TCEL-2](#)）

^a大多数情况下应对T细胞受体的基因重排进行分子学诊断、以证实克隆性。T细胞受体基因重排本身不足以构成诊断、因为这常见于再激活/炎症过程中。

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

^cAITL偶尔合并存在DLBCL。应进行EBV检测及适当的免疫组化检查。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

检查

基本项目：^d

- 体检：注意淋巴结累及区域、包括韦氏环、肝脏和脾脏的大小；皮疹以及鼻咽
- 体能状态
- B症状
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- 骨髓活检
- LDH
- 生化常规
- 尿酸
- 胸/腹/盆腔诊断质量增强CT
- PET-CT扫描
- 计算国际预后指数（IPI）^e
- 如果需要蒽环类或蒽二酮为基础的方案、行MUGA扫描/超声心动图
- 育龄期妇女进行妊娠试验（如拟行化疗）

对于选定的病例有助于诊断的检查：

- 颈部CT
- 头部CT或MRI
- 皮肤活检
- 讨论生育问题和精子储存
- HIV、HTLV-1

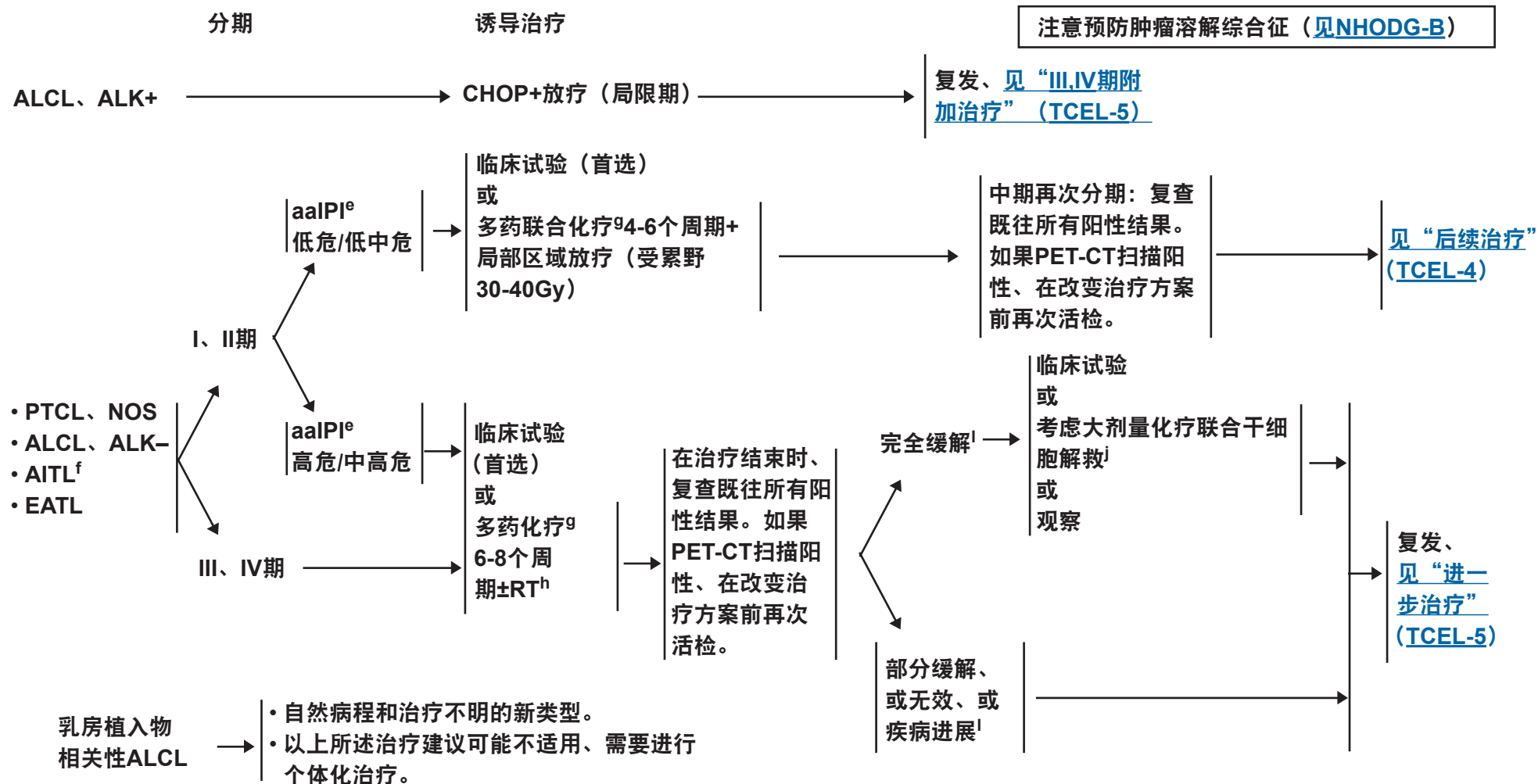
→ 见“诱导治疗”（TCEL-3）

^d鞘内预防性注射在PTCL中的作用尚不清楚。

^e见“国际预后指数”（TCEL-A）。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。



^e见“国际预后指数”（TCEL-A）。

^f选定病例（老年患者或有合并症的患者）考虑进行有关皮质类固醇单药的临床试验以缓解症状。

^g见“推荐治疗方案”（TCEL-B）。

^h病灶局限者进行放疗。

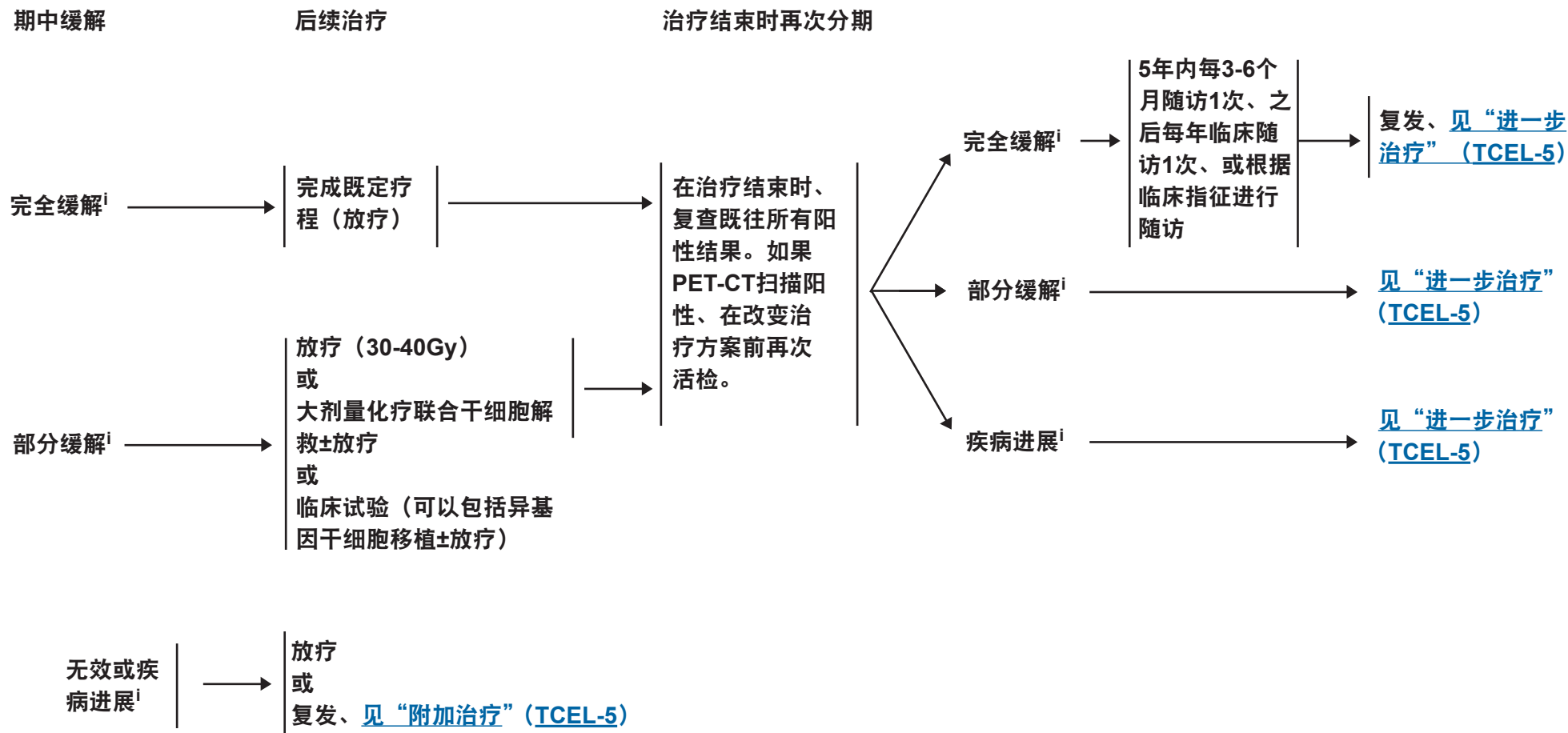
ⁱ见“淋巴瘤疗效标准”（NHODG-C）。

^j局部区域在大剂量化疗前或化疗后可行放疗。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

I、II期、低危/低中危



ⁱ见“淋巴瘤缓解标准”（NHODG-C）。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

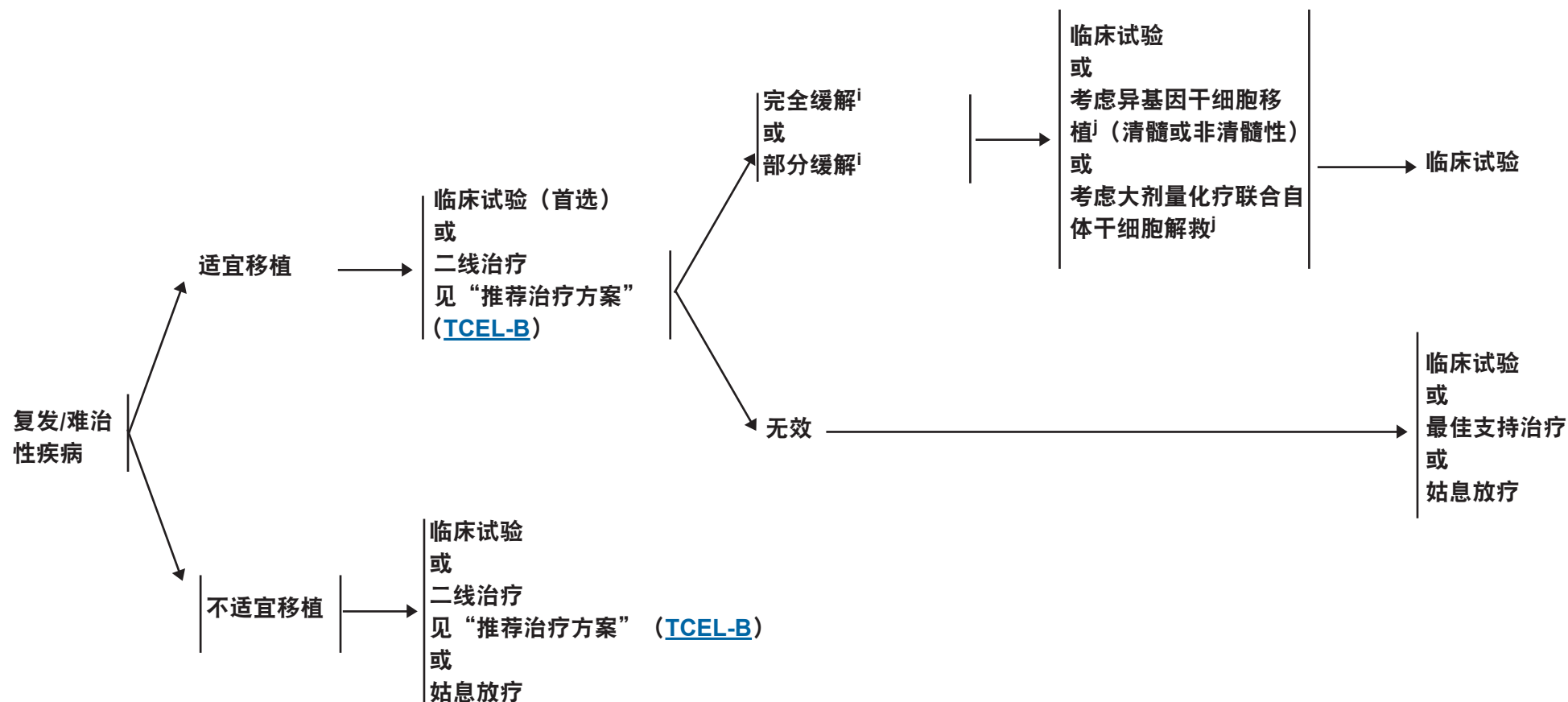
临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

复发/难治性疾病

其它治疗

巩固性/附加治疗

第2次或者更多
次复发



ⁱ见“淋巴瘤疗效标准” (NHODG-C)。

^j局部区域在大剂量化疗前或化疗后可行放疗。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

国际预后指数^a

所有患者:

- 年龄 > 60岁
- 血清LDH水平>正常
- 体能状态评分2-4
- III或IV期
- 结外受累区 > 1个

国际预后指数、所有患者:

低危	0或1
低/中危	2
中/高危	3
高危	4或5

PTCL-U (PIT)^b预后指数

危险因素:

- 年龄 > 60岁
- 血清LDH水平>正常
- 体能状态评分2-4
- 骨髓受累

预后风险:

• 1组	0
• 2组	1
• 3组	2
• 4组	3或4

经年龄校正的国际预后指数^a

年龄≤60岁的患者:

- III或IV期
- 血清LDH水平>正常
- 体能状态评分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

^a国际非霍奇金淋巴瘤预后因素项目。一个侵袭性非霍奇金淋巴瘤的预后模型。N Engl J Med 1993;329:987-994.

^bGallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al.未定型外周T细胞淋巴瘤(PTCL-U):源自回顾性多中心临床研究的一个新的预后模型。Blood 2004;103:2474-2479.

注: 除非另有说明, 所有推荐均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

推荐治疗方案^a (按英文字母顺序排列)

一线治疗方案:^b

- 临床试验 (首选)
- **ALCL、ALK+组织学类型**
 - CHOP-21 (环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松)
 - CHOEP-21 (环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、依托泊苷和强的松)
- **其他组织学类型(ALCL,ALK-;PTCL,NOS;AITL;EATL)、**
可选用方案包括:
 - CHOEP (环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、依托泊苷和强的松)
 - CHOP-14
 - CHOP-21
 - CHOP方案治疗后使用ICE方案 (异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)
 - CHOP方案治疗后使用IVE方案 (异环磷酰胺、依托泊苷、表柔比星) 与中等剂量甲氨蝶呤交替使用[NewCastle方案]。
 - HyperCVAD (环磷酰胺、长春新碱、阿霉素和地塞米松)、与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替

一线巩固治疗方案:

- 除低危组(aalPI)所有患者应考虑给予大剂量化疗和干细胞解救。
ALCL,ALK阳性者为预后良好的亚型、若处于缓解期则不需要巩固性移植治疗。

二线治疗方案 (适宜移植患者):

- 首选临床试验
- Brentuximab vedotin仅用于结节型ALCL (不包括皮肤型ALCL)
- DHAP (地塞米松、顺铂、阿糖胞苷)
- ESHAP (依托泊苷、甲泼尼龙、阿糖胞苷、顺铂)
- GDP (吉西他滨、地塞米松、顺铂)
- GemOx (吉西他滨、奥沙利铂)
- ICE (异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)
- MINE (美司钠、异环磷酰胺、米托蒽醌、依托泊苷)
- 普拉曲沙 (2B类推荐)^c
- 罗米地辛

二线治疗方案 (不适宜移植的患者):

- 首选临床试验
- 阿仑单抗^d
- 硼替佐米^d
- Brentuximab vedotin仅用于结节型ALCL (不包括皮肤型ALCL)
- 环孢霉素 (仅用于AITL患者)^e
- 地尼白介素-白喉毒素连接物
- 吉西他滨
- 普拉曲沙^c
- 放疗
- 罗米地辛

^a方案的参考文献见[TCEL-B第2/2页](#)。

^b除了ALCL,ALK+的标准治疗仍然是CHOP-21以外、PTCL没有标准诱导治疗。临床试验是所有其他亚型的首选。

^c对于AITL患者、普拉曲沙的疗效有限。

^d疗效已在小型临床试验中得到证实、但尚需进一步大型临床试验证实。

^e密切随访肾功能。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

推荐治疗方案

参考文献

一线治疗方案

CHOP

Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Connors JM. 一个单一北美机构根据WHO分类对外周T细胞淋巴瘤的特征描述。Ann Oncol 2004;15:1467-1475.

CHOP或CHOP-14加或不加依托泊苷。

Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, Schmits R, et al. 德国高分级非霍奇金淋巴瘤研究组。预后良好的（LDH正常）侵袭性淋巴瘤年轻患者采用每周2次或每周3次CHOP化疗加或不加依托泊苷治疗：关于DSHNHL的NHL-B1临床试验的结果。Blood 2004;104:626-33.

Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, Schmits R, et al. 德国高分级非霍奇金淋巴瘤研究组。侵袭性淋巴瘤老年患者采用每周2次或每周3次CHOP化疗加或不加依托泊苷治疗：关于DSHNHL的NHL-B2临床试验的结果。Blood 2004;104:634-41.

Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, et al. 成熟T细胞和NK细胞淋巴瘤的治疗和预后：德国高分级非霍奇金淋巴瘤研究组研究中关于T细胞淋巴瘤患者治疗的一项分析。Blood 2010;116:3418-3425.

CHOP方案治疗后使用ICE方案

Horwitz S, Moskowitz C, Kewalramani T, et al. 复发/难治性外周T细胞淋巴瘤采用ICE二线治疗、继以大剂量化疗和自体干细胞移植：意向性分析显示有最小的获益[摘要]。Blood 2005;106:Abstract2679.

CHOP方案治疗后使用IVE方案

Sieniawski M, Lennard J, Millar C, et al. 同CHOP类方案相比、积极的主要化疗加自体干细胞移植治疗科改善外周T细胞淋巴瘤患者的预后[摘要]。Blood 2009;114: Abstract1660.

HyperCVAD与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替治疗。

Escalon MP, Liu NS, Yang Y, et al. T细胞非霍奇金淋巴瘤的预后因素和治疗：M. D. Anderson肿瘤中心经验。Cancer 2005;103:2091-2098.

Pozadzides JV, Perini G, Hess M, et al. 外周T细胞淋巴瘤的预后和治疗：M. D. Anderson癌症中心经验[摘要]。J Clin Oncol 2010;28:Abstract 8051

二线治疗方案

阿仑单抗

Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, et al. 复发或化疗难治性外周T细胞淋巴瘤患者采用阿仑单抗(抗CD52单克隆抗体)的先导性研究。Blood 2004;103:2920-2924.

Brentuximab

Shustov AR, Advani R, Brice P, et al. 复发或难治性系统性间变性大细胞淋巴瘤患者采用brentuximab vedotin(SGN-35)可完全缓解[摘要]。Blood 2010;116:Abstract961.

环孢素用于AILT

Advani R, Horwitz S, Zelenetz A, Horning SJ. 血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤：环孢素治疗经验。Leuk Lymphoma 2007;48:521-525.

地尼白介素-白喉毒素连接物

Talpur R, Apisarnthanarax N, Ward S, Duvic M. 难治性外周T细胞淋巴瘤患者采用地尼白介素-白喉毒素连接物治疗。Leuk Lymphoma 2002;43:121-126.

Dang NH, Pro B, Hagemeister FB, et al. 复发/难治性T细胞非霍奇金淋巴瘤患者采用地尼白介素-白喉毒素连接物治疗的一项II期临床试验。Br J Haematol 2007;136:439-447.

DHAP（地塞米松、顺铂、阿糖胞苷）

Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, et al. 顺铂联合应用大剂量Ara-C和地塞米松（DHAP）是淋巴瘤的一项有效补救治疗。Blood 1988;71:117-122. Mey UJ, Orlopp KS, Flieger D, et al. 复发或难治性侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者采用地塞米松、大剂量阿糖胞苷及顺铂并联合利妥昔单抗作为补救治疗。Cancer Invest 2006;24:593-600.

ESHAP（依托泊苷、甲泼尼龙、阿糖胞苷、顺铂）

Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP-治疗复发和难治性淋巴瘤的一项有效化疗方案：一项4年的随访研究。J Clin Oncol 1994;12:1169-1176.

吉西他滨

Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al. 吉西他滨用于经治皮肤T细胞淋巴瘤：44位患者体验。J Clin Oncol 2000;18:2603-2606.

Zinzani PL, Magagnoli M, Bendandi M, et al. 吉西他滨用于经治外周T细胞淋巴瘤患者。Ann Oncol 1998;9:1351-1353.

GDP（吉西他滨、地塞米松、顺铂）

Crump M, Baetz T, Couban S, et al. 吉西他滨、地塞米松、顺铂用于复发或难治性组织学呈侵袭性的B细胞非霍奇金淋巴瘤患者：加拿大国家癌症研究所临床试验组(NCIC-CTG)实施的一项II期研究。Cancer 2004;101:1835-1842.

GemOx（吉西他滨、奥沙利铂）

Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R方案是治疗复发/难治性弥漫型大B细胞淋巴瘤患者的一项高效补救性方案：一项II期研究。Eur J Haematol 2008;80:127-132.

ICE（异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷）

Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T, et al. 以异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷（ICE）-为基础的二线化疗用于治疗复发或难治性侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者。Ann Oncol 2003;14[suppl1]:i5-10.

普拉曲沙

O'Connor O, Pro B, Pinter-Brown L, et al. PROPEL:复发或难治性外周T细胞淋巴瘤(PTCL)患者采用普拉曲沙治疗的一项枢纽性、多中心、II期临床试验结果[摘要]。J Clin Oncol 2009;27:Abstract8561.

Romdepsin

Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. 经全身性治疗后进展性或复发性外周T细胞淋巴瘤(PTCL)患者采用罗米地辛治疗的一项枢纽性、多中心、国际性开放标签的2期研究的最终结果[摘要]。Blood 2010;116:Abstract114.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

诊断

基本项目：

- 可疑皮肤病变部位活检
- 皮肤病理读片

某些情况下有助于诊断的检查：

- 皮肤活检免疫组化检查^{a,b,c} (CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD20、CD30、CD25、CD26、CD56、TIA1、颗粒酶B、β F1)
- 皮肤活检分子学检查T细胞受体 (TCR) 基因重排 (检测克隆性)^a；PCR法^d
- 外周血Sezary细胞检查 (当皮肤检查不能做出诊断时、尤其在T4期) 包括Sezary细胞制备、流式细胞术分析和PCR检测TCR基因重排
- 可疑部位淋巴结活检 (在缺乏肯定的皮肤诊断时)
- 高危患者进行ATLL血清学或PCR检测

检查

基本项目：

- 完全的体检：
 - 全身皮肤检查：病变面积占体表面积 (%BSA) 比例评估 (手掌+手指≈1%BSA) 和皮损类型 (斑片/斑块、肿瘤、红皮病)
 - 外周淋巴结触诊
 - 触诊肿大的脏器和包块
- 实验室检查：^e
 - 对CBC做Sezary细胞筛查 (人工阅片、“Sezary细胞涂片制备”)
 - Sezary细胞流式细胞术检查 (对T1期为可选项)；检测CD3、CD4、CD7、CD8、CD26、以评价伴随CD4/CD8比增高或免疫表型异常 (包括CD7或CD26缺失) 的CD4+细胞的扩增

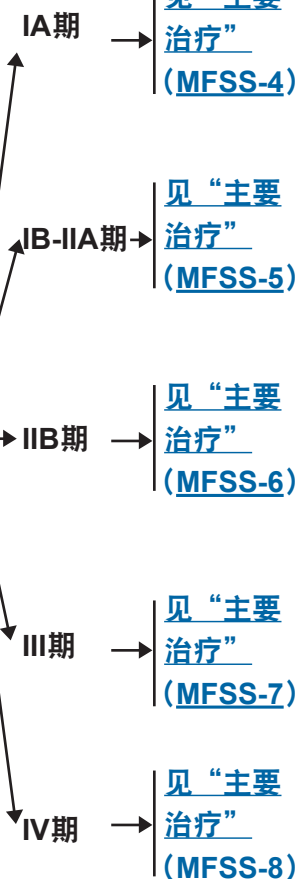
对于选定的病例有助于诊断的检查：

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

- 如疑为Sezary综合征、则检测外周血淋巴细胞TCR基因重排
- 生化常规
- LDH
- 影像学研究
 - 颈/胸/腹/盆腔增强CT或全身PET-CT (≥T2期、大细胞转化型或亲毛囊性蕈样肉芽肿、或有淋巴结肿大或实验室检查异常)
 - 妇女进行妊娠试验^f

分期

(MFSS-2)



^a临床或组织学未诊断病例。Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al.国际皮肤淋巴瘤协会 (ISCL)。定义为早期蕈样肉芽肿。J Am Acad Dermatol 2005;53:1053-1063.

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

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

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

^eSezary综合征 (B2期) 定义见MFSS-2。

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

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

TNMB ^g		蕈样肉芽肿/Sezary综合征的TNMB分类及分期（MFSS-B） ^h
皮肤	T1	局限性斑片 ⁱ 、丘疹和/或斑块状 ^j 覆盖<10%的皮肤表面
	T2	斑片 ⁱ 、丘疹和/或斑块 ^j 覆盖≥10%的皮肤表面
	T3	一个或多个肿瘤 ^k （直径≥1cm）
	T4	融合性红斑≥80%体表面积
淋巴结	N0	无临床异常的外周淋巴结；无需活检 ^l
	N1	有临床异常的外周淋巴结；病理组织学Dutch1级或NCI LN0-2
	N2	有临床异常的外周淋巴结；病理组织学Dutch2级或NCI LN 3
	N3	有临床异常的外周淋巴结；病理组织学Dutch3-4级或NCI LN4
	NX	有临床上异常的外周淋巴结；没有组织病理学确认
内脏	M0	无内脏器官受累
	M1	内脏受累 ^m （必须有病理证实 ^m 、并且器官受侵为特异性）
血	B0	血液中无明显的淋巴瘤细胞：外周血中非典型淋巴细胞（Sezary）≤5% ⁿ
	B1	血液肿瘤负荷低：外周血非典型淋巴细胞（Sezary）细胞>5%、但达不到B2级的标准
	B2	血液肿瘤负荷高：Sezary细胞浓度≥1000/mcL ^m

^gOlsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Blood 2007;110:1713-1722.

^hSezary综合征（B2）的定义为：血液中TCR基因克隆性重排（克隆应与皮肤中的克隆相关）、CD4或CD3细胞的密度增加到大于1000个/mcL、伴CD4/CD8≥10、或者异常表型CD4细胞增加（CD4/CD7为40%或CD4/CD26为30%）。

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

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

^k肿瘤：至少有1个直径≥1cm的实体或结节样皮损、隆起或向深部浸润生长。记录皮损的数量、皮损的总体积、最大的皮损大小、以及身体受累的区域。如果有大

细胞转化的组织学证据也应当记录。鼓励做CD30表型检查。

^l异常外周淋巴结：体检时任何可扪及的周围淋巴结、质硬、边缘不规则、成簇、固定或直径≥1.5cm。体检时应检查的淋巴结群：颈、锁骨上、腋窝内上髁、腋窝和腹股沟淋巴结。中央淋巴结通常难以做病理学检查、目前在淋巴结的分类中已经不考虑、除非需作出组织病理学N3分期。

^m脾和肝脏可通过影像学标准做出诊断。

ⁿSezary细胞的定义为细胞核高度扭曲呈脑回状的淋巴细胞。如果不能根据Sezary细胞确定B2期肿瘤负荷、下列修订的ISCL标准中的任一项连同TCR基因克隆性重排阳性可做为替代。(1)CD4+或CD3+细胞增多伴CD4/CD8≥10；(2)CD4+细胞增多伴异常细胞免疫表型、包括CD7或CD26表达缺失。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

临床分期/MF和SS分类⁹

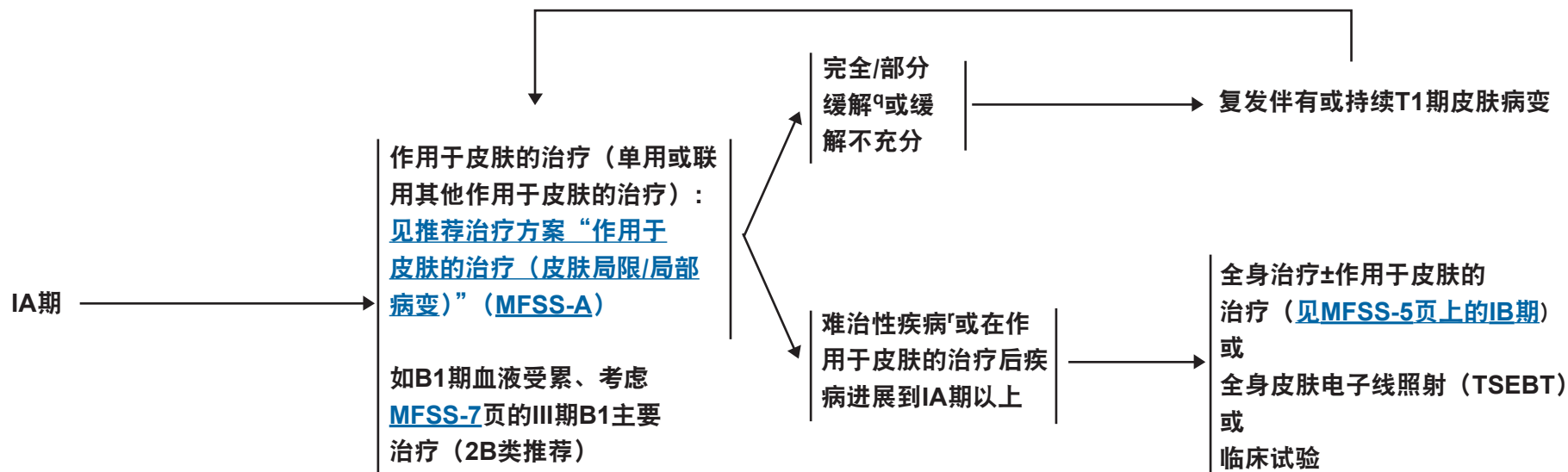
	T	N	M	B
IA IB	1 2	0 0	0 0	0,1 0,1
IIA IIB	1-2 3	1,2 0-2	0 0	0,1 0,1
IIIA IIIB	4 4	0-2 0-2	0 0	0 1
IVA ₁ IVA ₂ IVB	1-4 1-4 1-4	0-2 3 0-3	0 0 1	2 0-2 0-2

⁹Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al.蕈样肉芽肿和Sezary综合征的分类：国际皮肤淋巴瘤协会（ISCL）和欧洲癌症研究与治疗组织（EORTC）皮肤淋巴瘤工作组的一份建议。Blood 2007;110:1713-1722.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。
临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

分期 ([MFSS-2](#))

主要治疗^p



具备亲毛囊性蕈样肉芽肿（MF）或大细胞转化型MF的组织学证据^o → [见MFSS-6页上的IIB期患者主要始治疗](#)

^o亲毛囊性、大细胞转化型MF、或B1期患者疗效较差、可以分别按照“肿瘤IIB期”（[MFSS-6](#)）或IIIB1期（[MFSS-7](#)）治疗。

^p首选在专科治疗中心接受治疗。

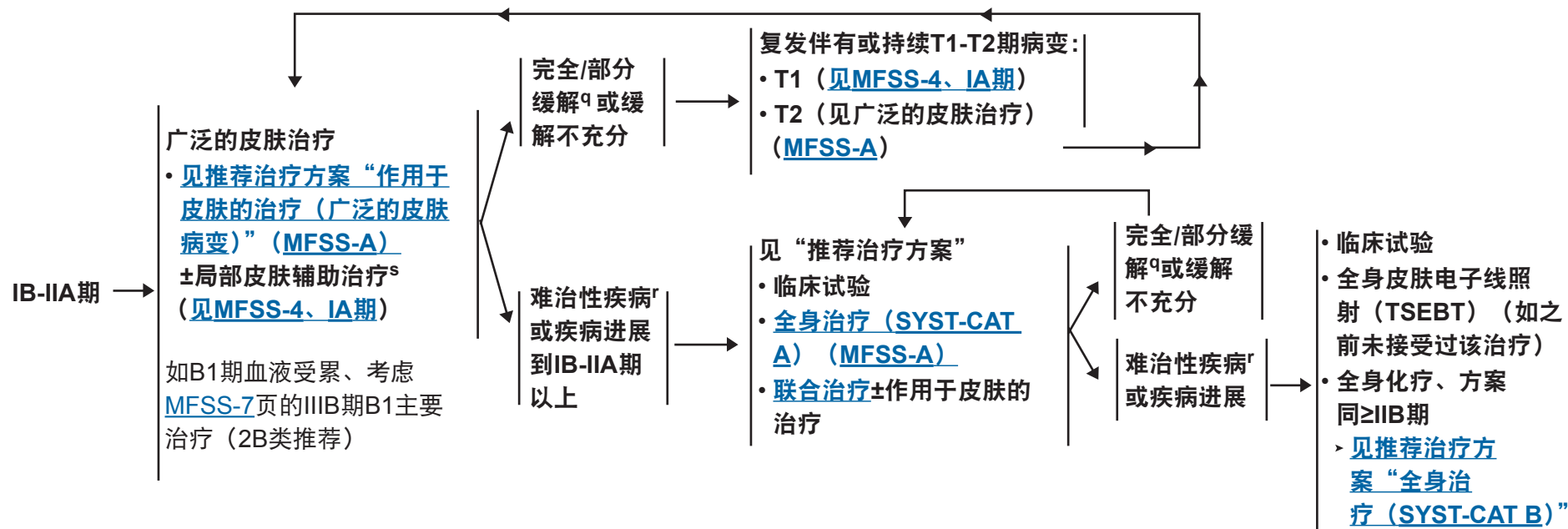
^q获得疗效的患者应当考虑减量或维持治疗以获得最佳缓解持续时间。通常原方案对复发的患者仍然有效。部分缓解的患者在进入难治性疾病治疗之前应当选择主要治疗列表中的其他方案以求提高疗效。初始主要治疗后疾病复发或持续的患者推荐参加临床试验。

^r对先前的多种方案耐药或不耐受。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

分期 (MFSS-2) 主要治疗^p



具备亲毛囊性蕈样肉芽肿（MF）或大细胞转化型MF的组织学证据^o → 见MFSS-6页上的IIIB期患者主要始治疗

^o亲毛囊性、大细胞转化型MF、或B1期患者疗效较差、可以分别按照“肿瘤IIB期”（MFSS-6）或IIIB1期（MFSS-7）治疗。

^p首选在专科治疗中心接受治疗。

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

^r对先前的多种方案耐药或不耐受。

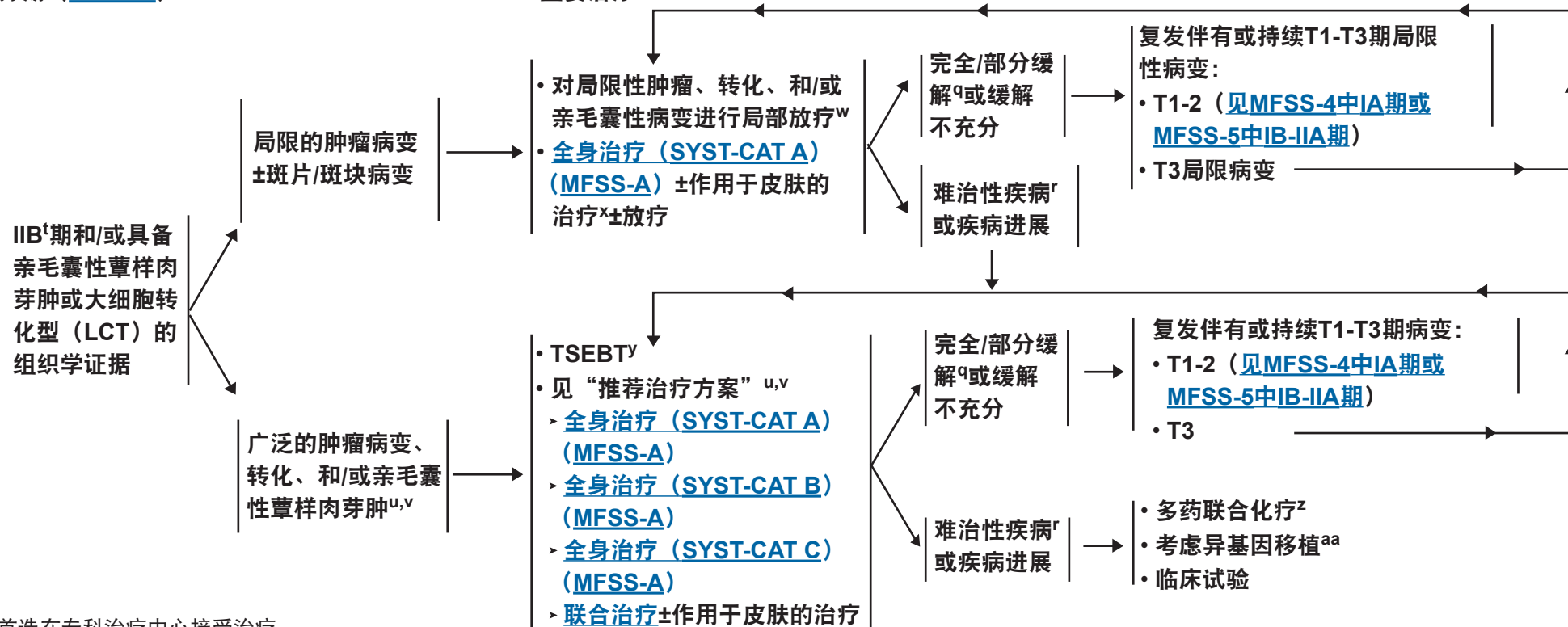
^s全身皮肤治疗有局部耐药的患者、耐药部位可能需要额外增加局部治疗。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

分期 (MFSS-2)

主要治疗^p



^p首选在专科治疗中心接受治疗。

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

^r对先前的多种方案耐药或不耐受。

^t如果怀疑大细胞转化、则再次活检。

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

^v惰性/斑片性亲毛囊性蕈样霉菌病患者（无LCT证据）在采用SYST-CAT B或SYST-CAT C之前、应首先考虑SYST-CAT A治疗。

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

^x作用于皮肤的治疗针对皮肤斑片或斑块病变而非肿瘤病变。

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

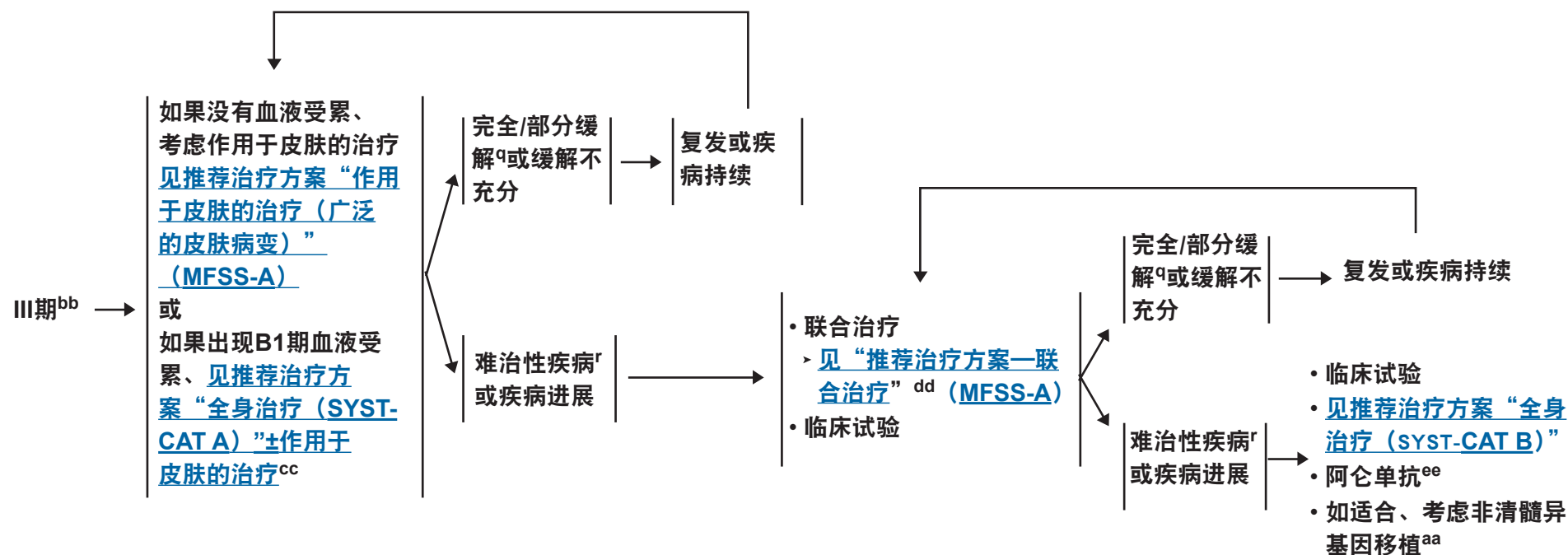
^z大多数患者在接受多药联合化疗之前已接受过多种治疗（SYST-CAT A/B）或联合治疗。

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

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

分期（MFSS-2） 主要治疗^p



^p首选在专科治疗中心接受治疗。

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

^r对先前的多种方案耐药或不耐受。

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

^{bb}III期患者可能不能耐受广泛的作用于皮肤的治疗（而非局部使用类固醇激素）、应用时应谨慎。光疗（PUVA或UVB）或全身皮肤电子线照射（TSEBT）可成功使用。

^{cc}中强度局部使用类固醇激素（±闭合给药模式）联合使用任何一种主要治疗方法来减轻皮肤症状。红皮病样患者继发皮肤病病原菌感染的危险性增高、应当考虑全身抗生素治疗。

^{dd}根据治疗的可获得性和症状的严重性、可在更早期（主要治疗）考虑联合治疗。

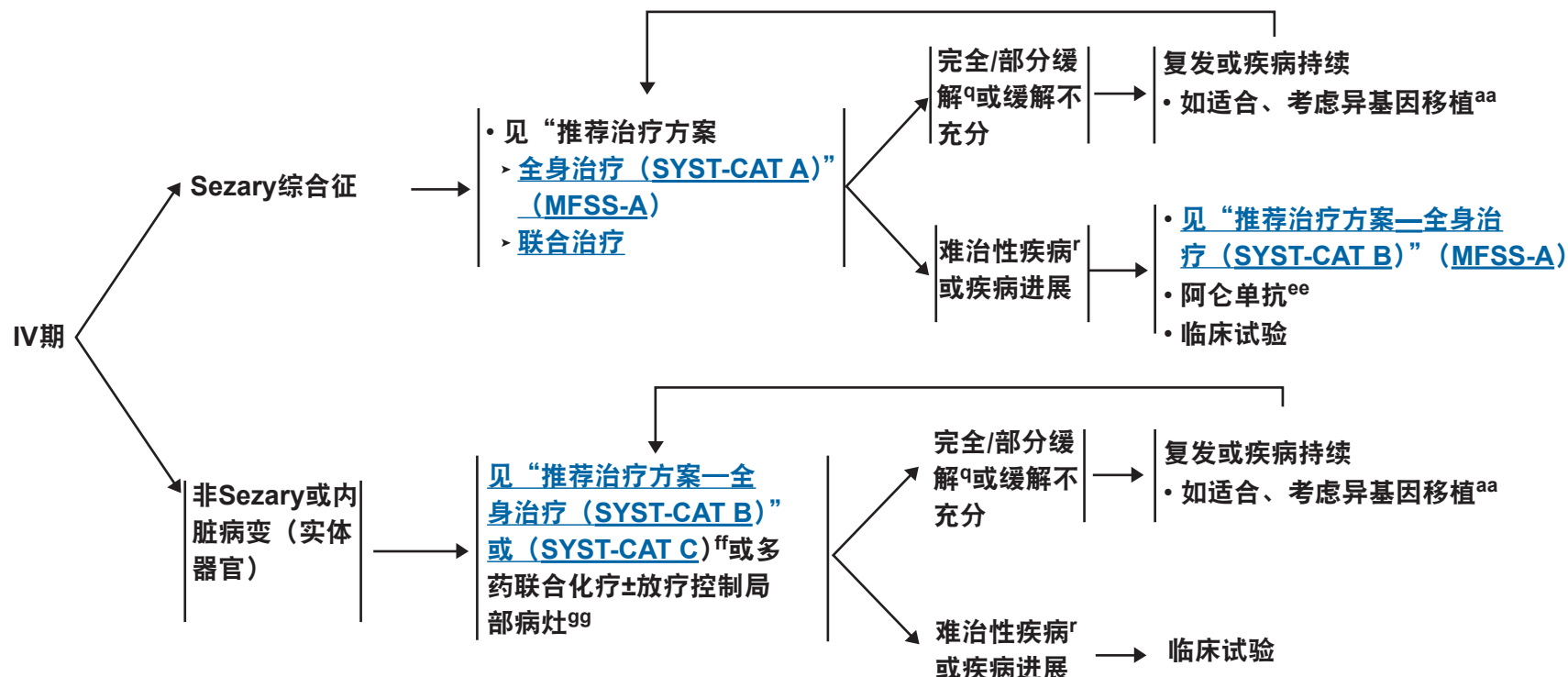
^{ee}低剂量阿仑单抗皮下注射引起感染等并发症的几率较低。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

分期 (MFSS-2)

主要治疗^P



^P首选在专科治疗中心接受治疗。

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

^r对先前的多种方案耐药或不耐受。

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

^{ee}低剂量阿仑单抗皮下注射引起感染等并发症的几率较低。

^{ff}IV期的非Sezary/内脏疾病患者可能会出现更具侵袭性的生长特性。如果没有更具侵袭性的生长的证据、则选择SYST-CAT B方案全身治疗是合适的。如果发现更具侵袭性的生长、那么在SYST-CAT C中列出的药物是首选。

^{gg}考虑化疗后辅助全身生物治疗 (SYST-CAT A) 以提高缓解持续时间。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

推荐治疗方案^a

作用于皮肤的治疗

局限化皮肤受累（局限/局部病变）

- 局部皮质类固醇类药物^b
- 局部化疗（二氯甲基二乙胺[氮芥]、卡莫司汀）
- 局部区域放疗（12-36Gy）
- 局部类视黄醇（贝沙罗汀、他扎罗汀）
- 光疗（UVB、窄谱UVB[nbUVB]用于斑片/薄斑块；PUVA用于厚斑块）^c
- 局部咪喹莫特治疗

皮肤广泛性受累（皮肤广泛性病变）

- 局部皮质类固醇类药物^b
- 局部化疗（二氯甲基二乙胺[氮芥]、卡莫司汀）
- 光疗（UVB、窄谱UVB[nbUVB]用于斑片/薄斑块；PUVA用于厚斑块）^c
- 全身皮肤电子线照射（30-36Gy）^d（限于严重皮肤症状或广泛皮肤厚斑块或肿瘤病变、或对其他治疗效果差者）

全身治疗

A类（SYST-CAT A）

- 类视黄醇（贝沙罗汀、全反式维甲酸、异维甲酸[13-顺式维甲酸]、阿维A）
- 干扰素（IFN-α、IFN-γ）
- HDAC抑制剂（伏立诺他、罗米地辛）^e
- 体外光分离置换法^f
- 地尼白介素-白喉毒素连接物
- 甲氨喋呤（≤100mg每周）

B类（SYST-CAT B）

- 一线治疗
 - 脂质体阿霉素
 - 吉西他滨
- 二线治疗
- 苯丁酸氮芥
 - 喷司他丁
 - 依托泊苷
 - 环磷酰胺
 - 替莫唑胺
 - 甲氨喋呤（> 100mg每周）
 - 硼替佐米
 - 低剂量普拉曲沙

全身治疗（续）

C类（SYST-CAT C）^g

- 脂质体阿霉素
- 吉西他滨
- 地尼白介素-白喉毒素连接物
- 罗米地辛
- 低剂量或标准剂量普拉曲沙
- 见列于TCEL-B的方案^h

联合治疗

作用于皮肤的治疗+全身治疗

- 光疗+类视黄醇^e
- 光疗+干扰素（IFN）
- 光疗+光分离置换^f
- 全身皮肤电子线照射+光分离置换^f

全身治疗+全身治疗

- 类视黄醇+IFN
- 贝沙罗汀+地尼白介素-白喉毒素连接物
- 光分离置换^f+类视黄醇
- 光分离置换^f+IFN
- 光分离置换^f+类视黄醇+IFN

^a方案的参考文献见MFSS-A第2/4页、MFSS-A第3/4页、MFSS-A第4/4页。

^b长期使用局部类固醇激素可能伴随皮肤萎缩和/或紫纹。这种风险随着类固醇激素剂量的增加而加大。在大面积皮肤表面使用大剂量皮质类固醇可能引起全身性吸收。

^cUV的累积剂量使UV相关的皮肤恶性肿瘤发生的风险增高；因此、光疗可能不适合有广泛性鳞状上皮增殖性皮肤肿瘤、基底细胞癌以及黑色素瘤病史的患者。

^d常规于全身皮肤电子线照射（TSEBT）后予以全身治疗、如干扰素或硼替佐米以维持缓解。

^e全身皮肤电子线照射（TSEBT）联合全身类视黄醇或HDAC抑制剂、如伏立诺他或罗米地辛、以及光疗联合伏立诺他或罗米地辛的安全性还不清楚。

^f光分离置换可能更适合做为血液受累（B1或B2）患者的全身治疗。

^g大细胞转化（LCT）MF和IV期非Sezary/内脏疾病患者可能会表现更具侵袭性的生长特性。一般在这种情况下、在SYST-CAT C中列出的药物是首选。

^h联合治疗方案通常只用于复发/难治性患者或皮肤外病变患者。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

推荐治疗方案

参考文献

作用于皮肤的治疗

局部皮质类固醇类药物

Zackheim HS, Kashani Sabet M, Amin S.蕈样肉芽肿患者局部应用皮质类固醇。79名患者的经验。Arch Dermatol 1998;134(8):949-954.

Zackheim HS.斑片期蕈样肉芽肿局部应用皮质类固醇治疗。Dermatol Ther 2003;16:283-287.

卡莫司汀

Zackheim HS.局部应用卡莫司汀（卡氮芥）治疗蕈样肉芽肿。Dermatol Ther 2003;16:299-302.

氮芥（二氯甲基二乙胺盐酸盐）

Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppe RT.局部应用氮芥治疗蕈样肉芽肿:最新的Stanford经验。Arch Dermatol 2003;139:165-173.

局部区域放疗

Wilson LD, Kacinski BM, Jones GW.局部浅层放疗用于治疗IA期皮肤T细胞淋巴瘤（蕈样肉芽肿）。Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40:109-115.

局部贝沙罗汀治疗

Breneman D, Duvic M, Kuzel T, et al.皮肤T细胞淋巴瘤采用贝沙罗汀凝胶直接皮肤外涂治疗的1期和2期临床试验。Arch Dermatol 2002;138:325-332.

Heald P, Mehlmauer M, Martin AG, et al.局部外用贝沙罗汀用于治疗复发性或顽固性早期皮肤T细胞淋巴瘤患者: 该III期临床试验的结果。J Am Acad Dermatol 2003;49:801-815.

他扎罗汀凝胶

Apisarnthanarax N, Talpur R, Ward S, Ni X, Kim HW, Duvic M.0.1%他扎罗汀凝胶用于治疗难治性蕈样肉芽肿病变:一项开放标签先导性研究。J Am Acad Dermatol 2004;50:600-607.

局部咪喹莫特治疗

Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP, Zeng C, Aeling JL.斑片期和斑块期蕈样肉芽肿患者采用5%咪喹莫特霜剂治疗。J Am Acad Dermatol 2005;52:275-280.

光疗（UVB及PUVA）

Gathers RC, Scherschun L, Malick F, Fivenson DP, Lim HW.窄谱UVB光疗用于治疗早期蕈样肉芽肿患者。J Am Acad Dermatol 2002;47:191-197.

Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, et al.经补骨脂素加UVA单药治疗后达完全缓解的早期皮肤T细胞淋巴瘤患者的长期随访结果。Arch Dermatol 2005;141:305-311.

全身皮肤电子线照射（TSEBT）

Chinn DM, Chow S, Kim YH, Hoppe RT.全身皮肤电子线照射加或不加辅助性局部氮芥治疗或单用氮芥作为T2或T3期蕈样肉芽肿的初始治疗方案。Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;43:951-958.

Ysebaert L, Truc G, Dalac Set al.T1-T2期蕈样肉芽肿患者采用放疗的最终研究结果。Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:1128-1134.

全身治疗

阿仑单抗（适用于Sezary综合征±淋巴结病变）

Lundin J, Hagberg H, Repp R, et al.晚期蕈样肉芽肿/Sezary综合征患者采用阿仑单抗(抗CD52单克隆抗体)治疗的2期研究。Blood 2003;101:4267-4272.

Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, et al.Sezary综合征患者采用低剂量间歇性阿仑单抗治疗:14名患者的临床和免疫学发现。Haematologica 2007;92:784-794.

Gautschi O, Blumenthal N, Streit M, et al.阿仑单抗为难治性Sezary综合征的一项成功的化疗方案(Campath-1H)。Eur J Haematol 2004;72:61-63.

类视黄醇

Zhang C, Duvic M.类视黄醇用于治疗皮肤T细胞淋巴瘤患者。Dermatol Ther 2006;19:264-271.

Duvic M, Martin AG, Kim Y, et al.复发或顽固性早期皮肤T细胞淋巴瘤患者采用贝沙罗汀口服（Targretin胶囊）治疗的2期和3期临床试验。Arch Dermatol 2001;137:581-593.

Duvic M, Hymes K, Heald P, et al.贝沙罗汀为治疗难治性晚期皮肤T细胞淋巴瘤的一项有效且安全的药物。多国II-III期临床试验结果。J Clin Oncol 2001;19:2456-2471.

干扰素

Olsen EA.干扰素用于治疗皮肤T细胞淋巴瘤。Dermatol Ther 2003;16:311-321.

Kaplan EH, Rosen ST, Norris DB, et al.采用重组人干扰素γ治疗皮肤T细胞淋巴瘤患者的一项II期研究。J Natl Cancer Inst 1990;82:208-212.

[转下页](#)

注: 除非另有说明, 所有推荐均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

推荐治疗方案

参考文献

全身治疗（续）

伏立诺他

Duvic M, Talpur R, NiX, et al.难治性皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)患者采用口服伏立诺他（辛二酰苯胺异羟肟酸、SAHA）治疗的一项2期临床试验。Blood 2007;109:31-39.

Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al.顽固性、进展性或治疗无效的皮肤T细胞淋巴瘤患者采用伏立诺他治疗的IIb期多中心临床试验。J Clin Oncol 2007;25:3109-3115.

Duvic M, Olsen EA, Breneman D, et al.晚期皮肤T细胞淋巴瘤患者采用伏立诺他治疗的长期耐受性和临床获益的评估。Clin Lymphoma Myeloma 2009;9:412-416.

罗米地辛

Piekarz R, Turner M, et al.皮肤T细胞淋巴瘤患者采用组蛋白去乙酰化酶抑制剂单药治疗的一项II期多机构临床试验。J Clin Oncol 2009;27:5410-5417.

Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, et al.难治性皮肤T细胞淋巴瘤患者采用罗米地辛治疗的一项多中心、国际性、先导性研究的最终结果。J Clin Oncol 2010;28:4485-4491.

体外光分离置换法（ECP）

Edelson R, Berger C, Gasparro F, et al.皮肤T细胞淋巴瘤患者采用体外光化学治疗。初步结果。N Engl J Med 1987;316:297-303.

Zic JA, Stricklin GP, Greer JP, et al.皮肤T细胞淋巴瘤患者采用体外光化学治疗的长期随访结果。J Am Acad Dermatol 1996;35:935-945.

地尼白介素-白喉毒素连接物

Olsen E, Duvic M, Frankel A, et al.采用双倍剂量地尼白介素-白喉毒素连接物治疗皮肤T细胞淋巴瘤患者的一项先导性III期临床试验。J Clin Oncol 2001;19:376-388.

Prince HM, Duvic M, Martin A, et al.皮肤T细胞淋巴瘤患者采用地尼白介素-白喉毒素连接物的一项III期安慰剂对照临床试验。J Clin Oncol 2010;28:1870-1877.

Talpur R, Jones DM, Alencar AJ, et al.CD25表达同组织学分级有关并能反应地尼白介素-白喉毒素连接物对皮肤T细胞淋巴瘤患者的疗效。J Invest Dermatol 2006;126:575-583.

甲氨蝶呤

Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Hwang ST.红皮病型皮肤T细胞淋巴瘤采用小剂量甲氨蝶呤治疗。29名患者的结果。J Am Acad Dermatol 1996;34:626-631.

Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A.小剂量甲氨蝶呤用于治疗蕈样肉芽肿。69名患者的一项回顾性分析研究。J Am Acad Dermatol 2003;49:873-878.

脂质体阿霉素

Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al.皮肤T细胞淋巴瘤患者采用聚乙二醇化脂质体多柔比星的一项多中心临床研究。Cancer 2003;98:993-1001.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

Quereux G, Marques S, Nguyen J-M, et al.晚期或难治性蕈样肉芽肿或Sezary综合征患者采用聚乙二醇化脂质体多柔比星治疗的前瞻性多中心临床研究。Arch Dermatol 2008;144:727-733.

吉西他滨

Duvic M, Talpur R, Wen S, Kurzrock R, David CL, Apisarnthanarax N.皮肤T细胞淋巴瘤患者单用吉西他滨治疗的II期评估试验。Clin Lymphoma Myeloma 2006;7(1):51-58.

Marchi E, Alinari L, Tani M, et al.吉西他滨作为皮肤T细胞淋巴瘤的前线治疗:32名患者的一项II期研究。Cancer 2005;104:2437-2441.

Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al.吉西他滨用于经治皮肤T细胞淋巴瘤患者:44名患者的治疗经验。J Clin Oncol 2000;18:2603-2606.

Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, et al.经治T细胞淋巴瘤患者采用吉西他滨单用治疗:长期疗效评估。Ann Oncol 2010;21:860-863.

Awar O, Duvic M.转化性蕈样肉芽肿采用间歇性小剂量吉西他滨治疗。Oncology 2007;73:130-135.

喷司他丁

Cummings FJ, Kim K, Neiman RS, et al.难治性淋巴瘤和皮肤T细胞淋巴瘤患者采用喷司他丁治疗的II期临床试验。J Clin Oncol 1991;9:565-571.

替莫唑胺

Tani M, Fina M, Alinari L, Stefoni V, Baccarani M, Zinzani PL.经治皮肤T细胞淋巴瘤患者采用替莫唑胺的II期临床试验。Haematologica 2005;90(9):1283-1284.

Querfeld C, Rosen ST, Guitart J, et al.蕈样肉芽肿/sezary综合征患者采用替莫唑胺的一项多中心的II期临床试验:应结合O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶和错配修复蛋白。Clin Cancer Res 2011;17:5748-5754.

硼替佐米

Zinzani PL, Musuraca G, Tani M, et al.复发或难治性皮肤T细胞淋巴瘤患者采用蛋白酶抑制剂硼替佐米治疗的II期临床试验。J Clin Oncol 2007;25:4293-4297.

低剂量普拉曲沙

Horwitz SM, Duvic M, Kim Y, et al.普拉曲沙对治疗皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)有效:一项多中心、剂量探索试验的结果[摘要]。Blood 2009;114:Abstract910.

普拉曲沙

O'Connor O, Pro B, Pinter-Brown L, et al.PROPEL:复发或难治性外周T细胞淋巴瘤(PTCL)患者采用普拉曲沙治疗的一项前瞻性、多中心II期试验结果[摘要]。J Clin Oncol 2009;27:Abstract 8561.

[转下页](#)

推荐治疗方案

参考文献

联合治疗

作用于皮肤的治疗+全身治疗

Rupoli S, Goteri G, Pulini S, et al.早期蕈样肉芽肿患者采用小剂量干扰素α和PUVA治疗的长期经验。Eur J Haematol 2005;75:136-145.

Kuzel TM, Roenigk HH Jr, Samuelson E, et al.蕈样肉芽肿和Sezary综合征采用干扰素α-2a联合光疗的有效性分析。J Clin Oncol 1995;13:257-263.

McGinnis KS, Shapiro M, Vittorio CC, et al.补骨脂素加长波UVA (PUVA) 和贝沙罗汀治疗：用于治疗晚期皮肤T细胞淋巴瘤患者的一项有效的起协同作用的联合辅助治疗。Arch Dermatol 2003;139:771-775.

Wilson LD, Jones GW, Kim D, et al.红皮病性 (T4) 蕈样肉芽肿患者采用全身皮肤电子线照射联合体外光分离置换疗法的经验。J Am Acad Dermatol 2000;43:54-60.

Stadler R, Otte H-G, Luger T, et al.I期和II期皮肤T细胞淋巴瘤患者采用干扰素α-2a加阿维A或干扰素α-2a加PUVA治疗的一项前瞻性随机多中心临床试验。Blood 1998;92:3578-3581.

全身治疗+全身治疗

Foss F, Demierre MF, DiVenuti G.复发或难治性T细胞淋巴瘤患者采用贝沙罗汀和地尼白介素-白喉毒素连接物治疗的一项1期临床试验。Blood 2005;106:454-457.

Straus DJ, Duvic M, Kuzel T, et al.皮肤T细胞淋巴瘤患者采用口服贝沙罗汀(Targretin)联用干扰素α-2b(IntronA)治疗的一项II期临床试验结果。Cancer 2007;109:1799-1803.

Talpur R, Ward S, Apisarnthanarax N, Breuer Mcham J, Duvic M.皮肤T细胞淋巴瘤采用优化贝沙罗汀治疗方案。J Am Acad Dermatol 2002;47:672-684.

Suchin KR, Cucchiara AJ, Gottlieb SL, et al.皮肤T细胞淋巴瘤采用联合免疫调节治疗：一项单机构14年的经验。Arch Dermatol.2002;138:1054-1060.

Richardson SK, Lin JH, Vittorio CC, et al.多模式免疫调节治疗对Sezary综合征患者有高临床缓解率。Clin Lymphoma Myeloma 2006;7:226-232.

异基因干细胞移植

Duarte RF, Canals C, Onida F, et al.蕈样肉芽肿和Sezary综合征患者采用异基因造血干细胞移植治疗。欧洲血液和骨髓移植组淋巴瘤工作组进行的一项回顾性研究分析。J Clin Oncol 2010;28:4492-4499.

Duarte RF, Schmitz N, Servitje O, Sureda A.原发性皮肤T细胞淋巴瘤患者采用造血干细胞移植治疗。Bone Marrow Transplant 2008;41:597-604.

Duvic M, Donato M, Dabaja B, et al.晚期蕈样肉芽肿和Sezary综合征患者采用全身皮肤电子线照射和非清髓性异基因造血干细胞移植治疗。J Clin Oncol 2010;28:2365-2372.

Molina A, Zain J, Arber DA, et al.难治性Sezary综合征和蕈样肉芽肿患者采用异基因造血干细胞移植后可产生持久的临床、细胞遗传学及分子学缓解。J Clin Oncol 2005;23:6163-6171.

Wu PA, Kim YH, Lavori PW, Hoppe RT, Stockerl-Goldstein KE.蕈样肉芽肿和Sezary综合征患者采用异体或自体造血干细胞移植治疗的一项荟萃分析。Biol Blood Marrow Transplant 2009;15:982-990.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

诊断

检查

诊断分类

见ATLL-A

基本项目：^a

- HTLV-1血清学检查：酶联免疫吸附试验（ELISA）、如ELISA阳性、行Western印迹试验以确证
- 对不典型细胞行外周血涂片分析^b
- 外周血细胞流式细胞术检测^c

某些情况下有助于诊断的检查：

- 以下情况需要淋巴结切除活检、皮肤活检、胃肠道或骨髓活检^d、如果：
 - 外周血检查不能确诊、或
 - 为排除潜在的感染（结核、组织胞浆菌、弓形体感染等）
 - 如进行活检、推荐应用以下石蜡切片免疫组织化学抗体谱^{e,f}：CD3、CD4、CD7、CD8、CD25

基本项目：

- 完整的病史及体检、包括完整的皮肤检查
- CBC及血涂片：急性与慢性亚型均有淋巴细胞增多（成人淋巴细胞绝对值[ALC>4000/uL]）
- 电解质、BUN、肌酐、血钙、血清LDH
- 胸/腹部/盆腔/颈部CT扫描
- 育龄期妇女进行妊娠试验（如拟行化疗）

对于选定的病例有助于诊断的检查：

- 上消化道内镜检查
- 有症状的患者进行骨骼检查
- 粪便检查寄生虫（极易发生类圆线虫感染）
- PET-CT扫描
- 中枢神经系统评估：所有急性或淋巴瘤亚型患者或有神经系统表现的患者进行CT扫描、MRI扫描和/或腰椎穿刺

见“慢性/沉型闷性型的主要治疗”
(ATLL-2)

见“急性型的主要治疗”
(ATLL-3)

见“淋巴瘤主要治疗”
(ATLL-3)

^a诊断ATLL需要对肿瘤组织进行组织病理学检查与免疫分型、或进行外周血形态学检查及免疫分型、和/或HTLV血清学检查。

^b典型的ATL细胞（“花细胞”）具有明显的多分叶核、染色质均匀凝集、核仁小或无核仁、无颗粒及胞浆嗜碱、可见多形态细胞。缺乏其他表现时、外周血形态不典型细胞应≥5%。

^c外周血免疫表型异常的T淋巴细胞≥5%为诊断必需。

^d骨髓受累是独立的预后不良因素。

^e参见“免疫分型和基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用”
(NHODG-A)。

^fCD4阳性T细胞通常也表达CD2、CD5、CD25、CD45RO、CD29、T细胞受体αβ及HLA-DR。大多数病例为CD7-、CD26-及CD3低表达。少数病例为CD8+或CD4/CD8双阳性或双阴性。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

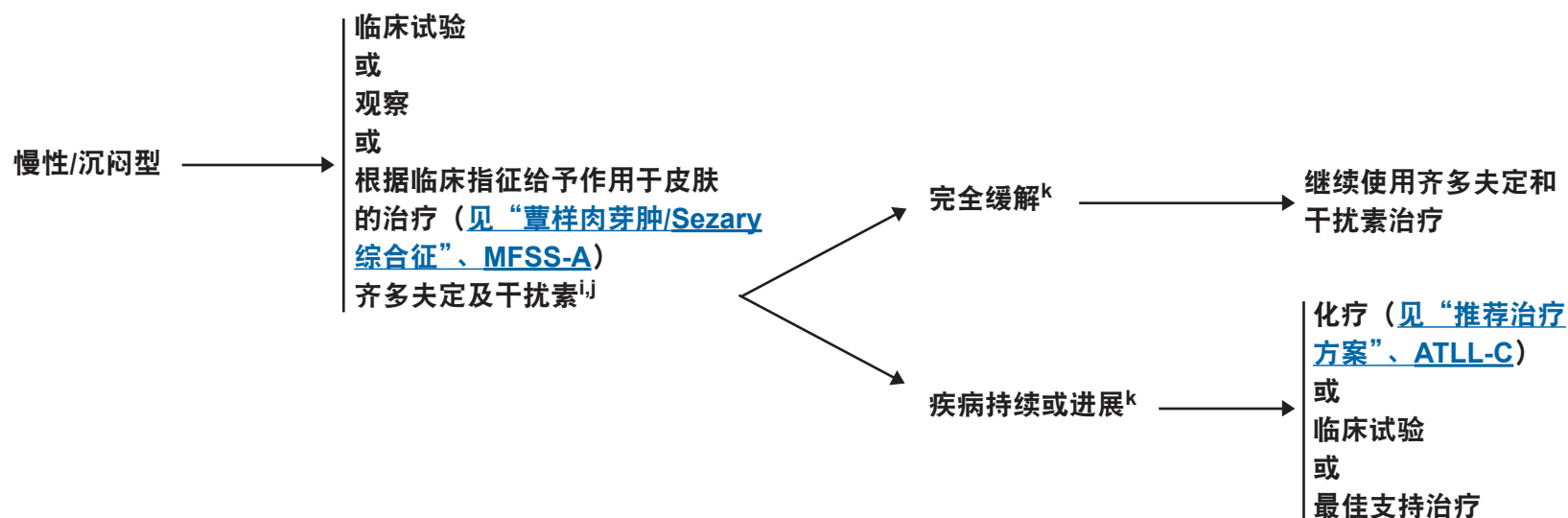
临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

ATLL亚型^g

一线治疗方案^h

初始疗效
(2个月时)

附加治疗方案



^g见“ATLL临床亚型诊断标准”(ATLL-A)。

^h支持治疗：推荐应用磺胺甲基异噁唑/甲氧苄氨嘧啶预防性抗感染及预防类圆线虫病。

ⁱ如果患者在临床试验之外对齐多夫定及干扰素治疗无反应或出现疾病进展、应停止齐多夫定与干扰素的治疗。如果有证据显示临床获益、则应继续治疗直至获得最佳缓解。如果出现危及生命的表现、可以在治疗不足2个月时停药。

^j见齐多夫定与干扰素参考文献(ATLL-D)。

^k见“ATLL缓解标准”(ATLL-B)。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

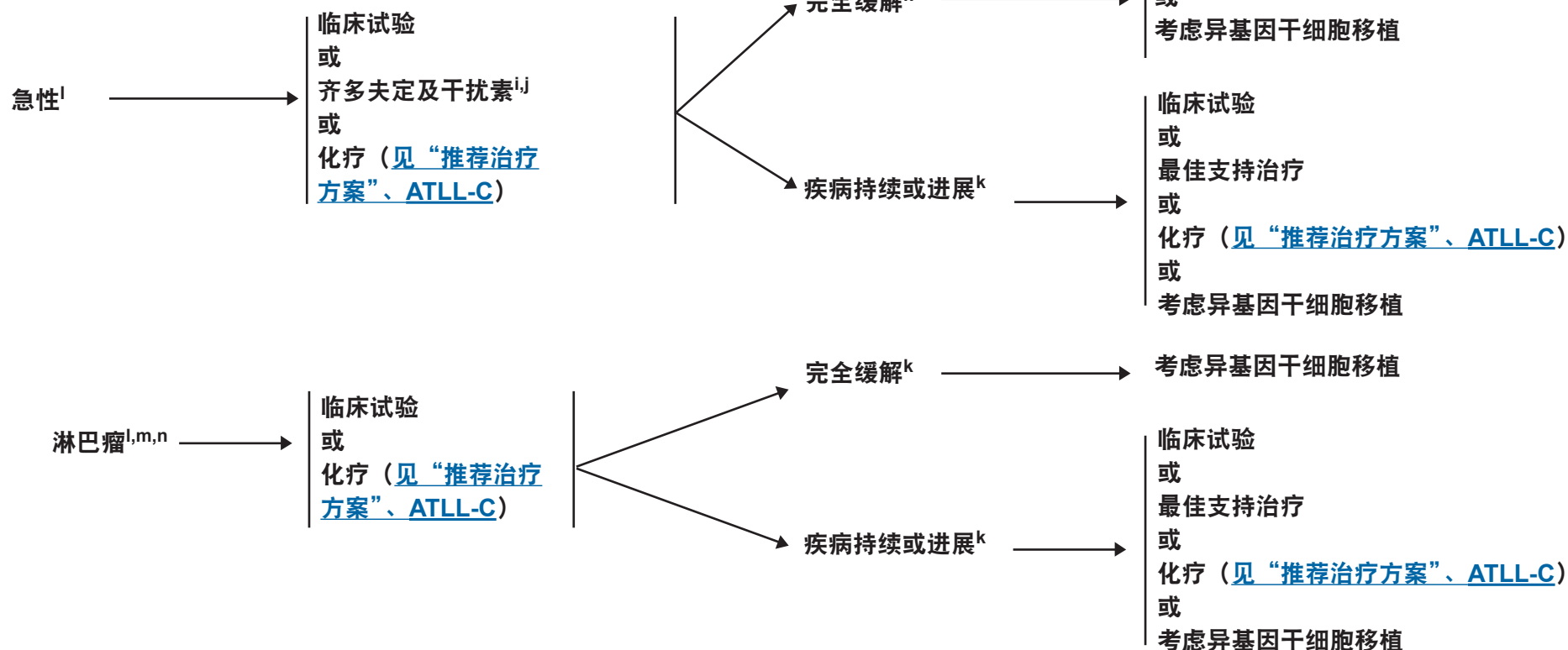
临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

ATLL亚型^g

一线治疗方案^h

初始疗效 (2个周期后)

附加治疗方案



^g见“ATLL临床亚型诊断标准” (ATLL-A)。

^h支持治疗：推荐应用磺胺甲异噁唑/甲氧苄氨嘧啶预防性抗感染及预防类圆线虫病。

ⁱ如果患者在临床试验之外对齐多夫定及干扰素治疗无反应或出现疾病进展、应停止齐多夫定与干扰素的治疗。如果有证据显示临床获益、则应继续治疗直至获得最佳缓解。如果出现危及生命的表现、可以在治疗不足2个月时停药。

^j见齐多夫定与干扰素参考文献 (ATLL-D)。

^k见“ATLL缓解标准” (ATLL-B)。

^l长期治疗的疗效有限。小型系列研究显示移植有效。目前尚无明确的治疗模式。

^m抗病毒治疗无效。

ⁿ中枢神经系统转移的预防：推荐鞘内化疗（甲氨喋呤、阿糖胞苷及皮质类固醇）。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

ATLL临床亚型的分类与诊断标准^a

	健康携带者	沉闷型ATL	慢性ATL	急性ATL	ATL淋巴瘤
抗HTLV-1血清学检查	+	+	+	+	+
前病毒克隆性整合	- (血)	+	+	+	+
		(血)	(血)	(血)	(淋巴结)
淋巴细胞计数	正常	正常	升高	升高	升高
异常细胞比例 (%)	< 5%	> 5%	> 5%	> 5%	< 1%
高钙血症	-	-	-	+	+
LDH	正常	≤正常值1.5倍	≤正常值2倍	> 正常值2倍	> 正常值2倍
皮肤与肺受累	-	+	+	+	+
骨髓或脾受累	-	-	+	+	+
骨、消化道或中枢神经系统受累	-	-	-	+	+

^a改编自ShimoyamaM及淋巴瘤研究组成员。成人T-细胞白血病-淋巴瘤的诊断标准和临床亚型分类。淋巴瘤研究组的一份报告(1984-87)。Br J Haematol 1991;79:428-437.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。



ATLL缓解标准^a

治疗反应	定义	淋巴结	结外包块	脾、肝	皮肤	外周血	骨髓
完全缓解*	疾病消退	正常	正常	正常	正常	正常 [†]	正常
不确定的完全缓解*	大病灶消退、 残留病灶稳定	缩小≥75% [‡]	缩小≥75% [‡]	正常	正常	正常 [†]	正常
部分缓解*	疾病有所消退	缩小≥50% [‡]	缩小≥50% [‡]	无继续增大	缩小≥50%	缩小≥50%	无关
疾病稳定*	未获得完全/ 部分缓解但疾病 无进展	大小无变化	大小无变化	大小无变化	大小无变化	无变化	无变化
疾病复发或 进展	出现新的病灶或 原有病灶增大	出现新的肿块 或原有肿块增 大≥50% [§]	出现新的肿块 或原有肿块增 大≥50% [§]	出现新的肿块 或原有肿块增 大≥50%	原有病灶增大 ≥50%	出现新的肿块 或原有肿块增 大≥50% [#]	复发

*各标准符合应持续至少4周。

[†]当淋巴细胞（包括花细胞）绝对值 < 4×10⁹/L时、若花细胞 < 5%、可认为已获得完全缓解。

[‡]根据可测量病灶的最大直径之和计算。

[§]定义为可测量病灶的最大直径之和从最低值增加 > 50%。

[#]定义为花细胞计数从最低值增加 ≥ 50%、淋巴细胞（包括花细胞）绝对值 ≥ 4×10⁹/L。

^aTsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al. 成人T细胞白血病-淋巴瘤的定义、预后因素、治疗以及缓解标准：国际共识会议的一项提议。J Clin Oncol 2009;27:453-459.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

推荐治疗方案

- 化疗^a
 - CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）
 - 剂量调整的EPOCH（依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素）
 - HyperCVAD（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松）与高剂量的甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替

^a目前没有应用这些方案治疗ATLL的文献资料、但NCCN各成员机构有使用这些方案治疗ATLL。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

齐多夫定及干扰素参考文献

齐多夫定及干扰素

Bazarbachi A, Hermine O. 经治成人T细胞白血病/淋巴瘤患者初次采用齐多夫定和 α -干扰素联合治疗。J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1996;13 Suppl 1:S186-190.

Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, et al. 成人T细胞白血病/淋巴瘤患者采用齐多夫定和 α -干扰素治疗的荟萃分析显示该治疗可改善白血病亚型的生存率。J Clin Oncol 2010;28:4177-4183.

Hermine O, Allard I, Levy V, Arnulf B, Gessain A, Bazarbachi A. 急性和淋巴瘤形式成人T细胞白血病/淋巴瘤患者采用齐多夫定和 α -干扰素治疗的一项II期临床试验。Hematol J 2002;3:276-282.

Hodson A, Crichton S, Montoto S, et al. 齐多夫定和 α -干扰素联用化疗方案可改善急性和淋巴瘤亚型成人T细胞白血病/淋巴瘤的生存率。J Clin Oncol 2011;29:4696-4701.

White JD, Wharfe G, Stewart DM, et al. 成人T细胞白血病/淋巴瘤患者采用齐多夫定和 α -2B干扰素联合治疗。Leuk Lymphoma 2001;40:287-294.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

诊断^a

基本项目：

- 对所有切片进行血液病理学检查（至少1个为含肿瘤组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊、则需重新活检。
- 单独细针穿刺（FNA）或空芯针活检不宜做为淋巴瘤初始诊断的依据。^b
- 但是在某些情况下、当淋巴结难以切除或切取活检时、联合FNA和空芯针活检并结合辅助检查（免疫组化、流式细胞术、PCR检测抗原受体基因重排、FISH检测主要的染色体易位）可以为诊断提供充分的信息。
- 确诊所需的免疫表型^{c,d}
 - IHC试剂盒：B细胞：CD20；T细胞谱系抗原：CD2、CD7、CD8、CD4、CD5。cCD3ε；NK细胞谱系的标记：CD56；Ki-67（核抗原标志物）
 - EBER-ISH^e

某些情况下有助于诊断的检查

- 分子学分析、以检测TCR基因重排

亚型

亚型包括：

- 结外NK/T细胞淋巴瘤、鼻型
- 不包括的亚型：
 - NK细胞白血病
 - 前体NK细胞肿瘤

检查

基本项目：

- 体检；完整的耳鼻喉科检查时要注意鼻咽部受累（包括韦氏环）、检查睾丸和皮肤
 - 体能状态
 - B症状
 - CBC、白细胞分类、血小板计数
 - LDH
 - 生化常规
 - 尿酸
 - 骨髓活检+穿刺涂片^f
 - 胸/腹/盆腔诊断质量增强CT或诊断质量CT及PET-CT
 - 专用CT扫描鼻腔、硬腭、颅前窝或鼻咽部MRI
 - 计算NK/T细胞增殖指数（PI）^g
 - 如果所使用方案包括含蒽环类或含蒽醌类药物、行MUGA扫描/超声心动图检查。
 - EBV病毒载量^h
- 对于选定的病例有助于诊断的检查：
- 育龄期妇女进行妊娠试验
 - 讨论生育问题和精子储存
 - HIV检测

见“诱导治疗”
(NKTL-2)

^a首选在专科治疗中心接受治疗。

^b诊断活检中坏死很常见、而且很可能会延误诊断。活检样本应当包括病变的边缘、以便增加包括有活性的组织的机会。

^c参见“免疫分型和基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用”（NHODG-A）。即便是在没有明显累及的区域、多次鼻咽活检也有可能是有效的检查方法。

^d典型NK/T细胞的免疫表型：CD20-、CD2+、cCD3ε+（表面CD3-）、CD7+、CD8+、CD45RO+、CD43+、CD56+、T细胞受体(TCR)αβ-、TCR-、TCRγδ-、TCR和Ig基因通常是生殖细胞系（NK细胞谱系）EBV-EBER+。

^e如果结果为阴性、则提示应进行病理鉴别诊断。

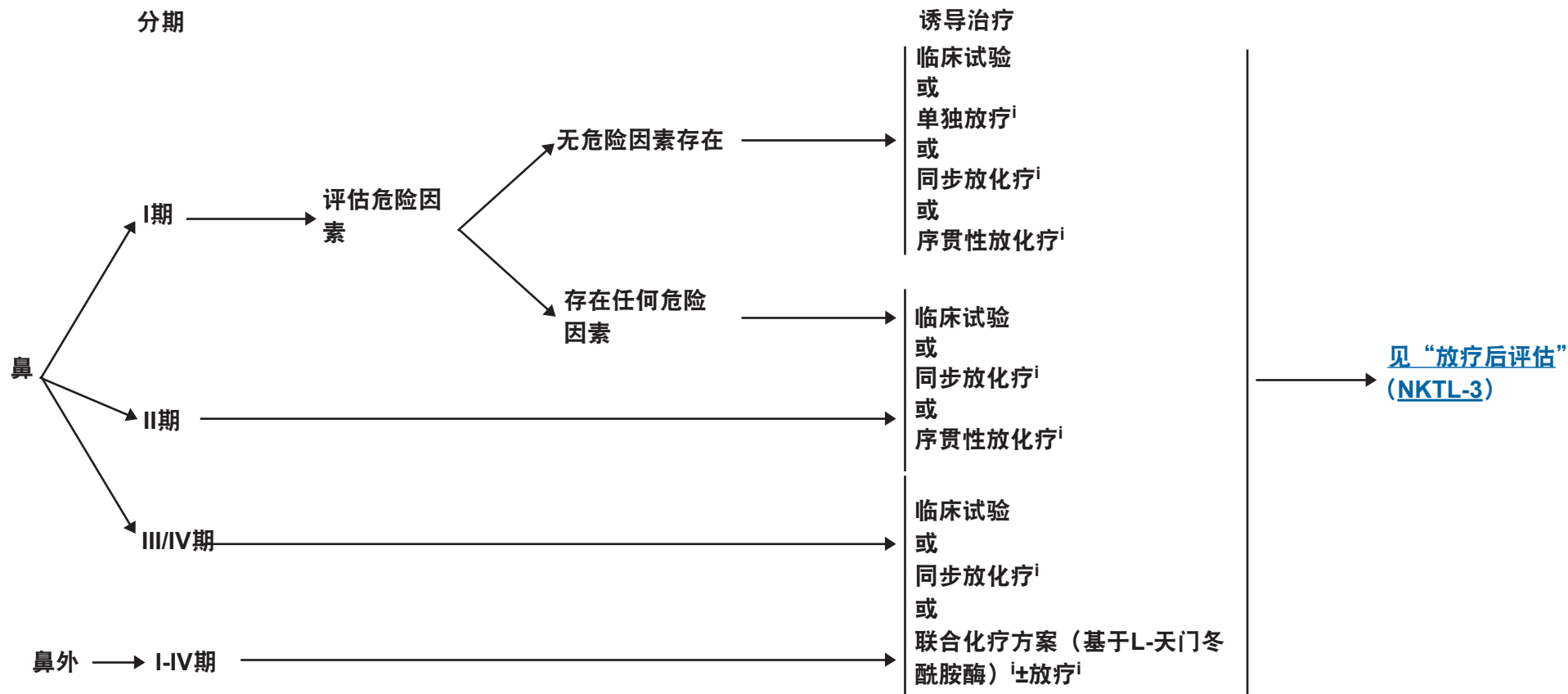
^f骨髓穿刺涂片—淋巴聚集罕见、如果EBER-1阳性、则认为受累、可能存在血球吞噬现象。

^g见“NK/T细胞淋巴瘤预后指数”（NKTL-A）。

^hEBV病毒载量是重要的诊断、并可能用于疾病监测。结果阳性符合鼻型NK/T细胞淋巴瘤。EBV病毒血症不能正常化应被视为疾病持续的间接证据。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。



风险因素

（包括NKTL-A页上的NK/T细胞淋巴瘤增殖指数（PI）等因素）

- 年龄 > 60岁
- B症状
- ECOGPS ≥ 2
- LDH升高
- 区域性淋巴结受累
- 肿瘤局部入侵（LTI）；骨或皮肤
- 高Ki-67染色的组织学证据
- EBV DNA滴度 ≥ 6.1 × 10⁷ 拷贝/ml

经允许后改编自Kohrt H, Lee M, Advani R. 节外自然杀伤细胞/T细胞淋巴瘤风险分级. Expert Rev Anticancer Ther 2010;10:1395-1405.

ⁱ见“推荐治疗方案”（NKTL-B）。

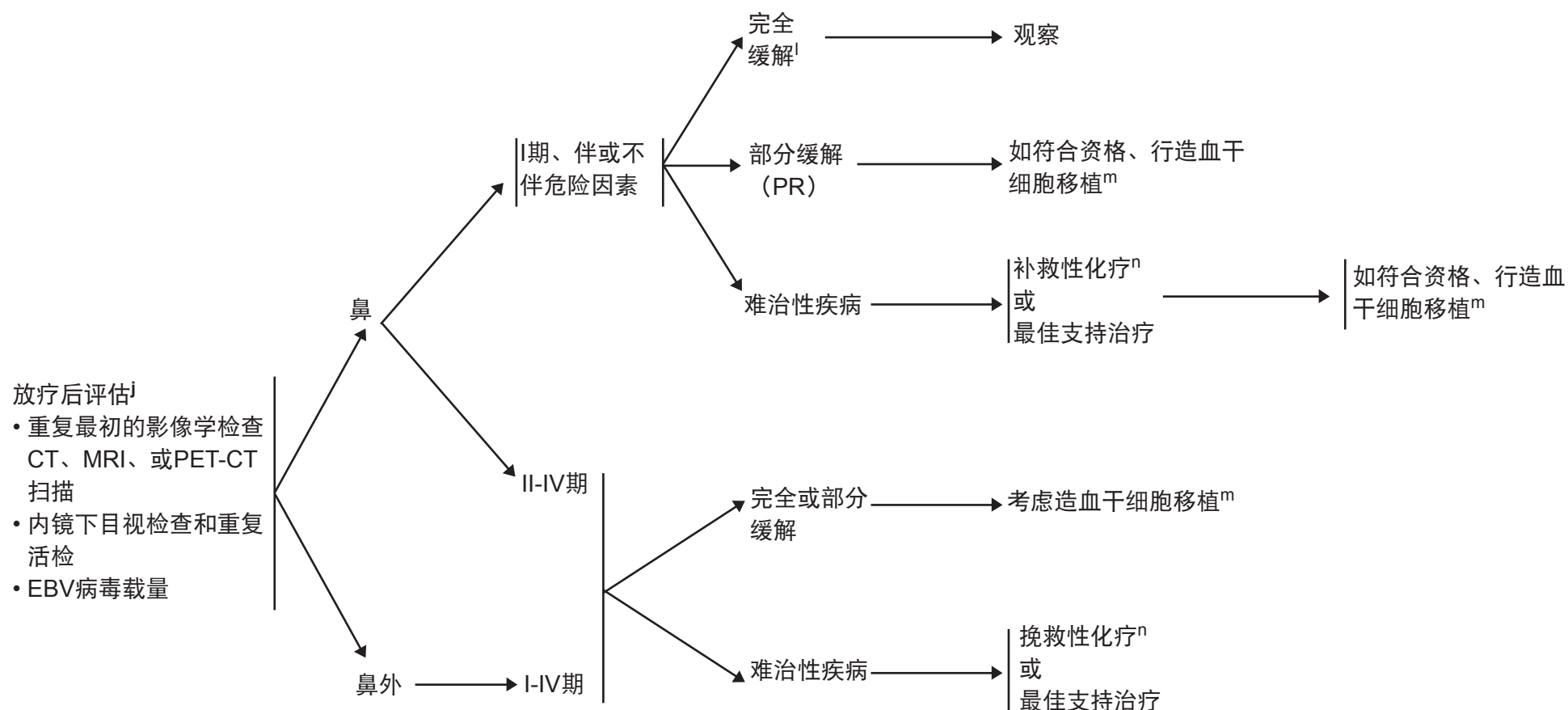
注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

放疗后评估

治疗反应评估^k

附加治疗



^j尚未充分确定PET扫描在该病中的作用。

^k见“淋巴瘤缓解标准”(NHODG-C)。

^l包括耳鼻喉科评估结果阴性。

^m如果有匹配的供者、首选异基因移植。

ⁿ联合化疗方案（L-天门冬酰胺酶为基础）、见“推荐治疗方案”(NKTL-B)。

经允许后改编自Kohrt H, Lee M, Advani R. 节外自然杀伤细胞/T细胞淋巴瘤风险分级。
Expert Rev Anticancer Ther 2010;10:1395-1405.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

NK/T细胞淋巴瘤预后指数^a

所有患者

血清LDH水平>正常

B症状

淋巴结、N1到N3期、未达M1期

Ann Arbor III期

危险因素的数目

低危

0

低/中危

1

中/高危

2

高危

3或4

^aLeeJ, SuhC, ParkYH, et al.鼻型结外自然杀伤T细胞淋巴瘤：来自回顾性多中心研究的一个预后模型。J Clin Oncol 2006;24:612-618.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

推荐治疗方案a (按英文字母顺序排列)

联合化疗方案（L-天门冬酰胺酶为基础）

- AspaMetDex（L-门冬酰胺酶、甲氨蝶呤和地塞米松）（作为2先治疗方案报告）
- SMILE（皮质类固醇[地塞米松]、甲氨蝶呤、异环磷酰胺、L-天冬酰胺酶、依托泊苷）

同步放化疗（CCRT）

- CCRT（放射剂量50Gy、及3个疗程的DeVIC[地塞米松、依托泊苷、异环磷酰胺、卡铂]）
- CCRT（放射剂量40至52.8Gy、顺铂）、随后行3周期的VIPD化疗（依托泊苷、异环磷酰胺、顺铂、地塞米松）

序贯性化放疗

- SMILE继以放疗（45-50.4Gy）
- VIPD继以放疗（45-50.4Gy）

单纯放疗

- 推荐的肿瘤放射剂量为≥50Gy。
 - 早期或前期放疗对于提高鼻型局限性鼻外NK/T细胞淋巴瘤（位于上呼吸道）患者的总生存期（OS）和无病生存期（DFS）有着重要作用。
 - 前期RT可能会产生更多的生存利益给 I 期患者。

^a见方案[NKTL-B第2/2页](#)的参考文献。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

推荐治疗方案 参考文献

联合化疗方案（L-天门冬酰胺酶为基础）

Jaccard AGN, Coppo P, Morschhauser F, et al. 复发或难治性结外NK/T细胞淋巴瘤患者采用含有L-门冬酰胺酶方案治疗的一项前瞻性II期临床试验[摘要]。Blood 2008;112:Abstract79.

Yamaguchi M, Suzuki R, Kwong YL, et al. 晚期复发或难治性结外NK/T细胞淋巴瘤及白血病患者采用地塞米松、氨甲喋呤、异环磷酰胺、L-天门冬酰胺酶、和依托泊苷（SMILE）化疗的I期研究。Cancer Sci 2008;99:1016-1020.

Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, et al. 新诊断的IV期复发或难治性鼻型结外NK/T细胞淋巴瘤及白血病患者采用SMILE化疗的II期研究：NK细胞肿瘤研究组的研究。J Clin Oncol 2011;29:4410-4416.

Jaccard A, Gachard N, Marin B, et al. 一项2期研究中复发或难治性结外NK/T细胞淋巴瘤患者采用L-门冬酰胺酶加氨甲喋呤和地塞米松（AspaMetDex方案）治疗的有效性研究。Blood 2011;117:1834-1839.

同步放化疗

Yamaguchi M TK, Oguchi M, Isobe Y, et al. 日本临床肿瘤学组（JCOG）的淋巴瘤研究组（JCOG-LSG）。局部鼻型NK/T细胞淋巴瘤患者采用同步性化放疗的I/II期研究。JCOG0211的最终研究结果[abstract]。J Clin Oncol 2009;27:Abstract8549.

Kim SJ, Kim K, Kim BS, et al. 新诊断的IE-II期、鼻型结外NK/T细胞淋巴瘤患者采用放疗加每周一次顺铂继以VIPD化疗的同步治疗方案的II期临床试验。改善淋巴瘤患者生存率研究联盟。J Clin Oncol 2009;27:6027-6032.

单纯放疗

Huang MJ, Jiang Y, Liu WP, et al. 局部结外（上呼吸消化道）NK/T细胞淋巴瘤患者采用早期或前期放疗可改善生存率。Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:166-174.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

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试剂盒：CD3、CD5、CD10、BCL6、BCL2、IRF4/MUM1、CD20、CD79a、PAX5、Ki67、kappa/lambda
 - 流式细胞术应做的细胞表面标志：CD3、CD5、CD7、CD4、CD8、CD19、CD20、CD10、kappa/lambda
- EBV-LMP1或EBER-ISH评测（如果EBV-LMP1阴性、推荐使用EBER-ISH）。

某些情况下有助于诊断的检查：

- IHC试剂盒：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志：CD138、细胞质kappa/lambda、CD30、CD57、CD56、CD16、CD25、CD52。
- 分子学分析检测：IgH基因重排^a。
- BCL6基因突变分析^a
- 通过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
- 乙型肝炎相关检测^b
- 胸/腹/盆腔CT

对于选定的病例有助于诊断的检查：

- 如果需要使用含蒽环类方案或含蒽二酮方案、行MUGA扫描/超声心动图
- 骨髓评估
- PET-CT扫描
- 脑MRI检查
- EBV PCR
- CMVPCR
- 原发性vs再激活的EBV血清学检查。

早期病变

多形性

单形性

经典霍奇金淋巴瘤

见“主要治疗”
(PTLD-2)

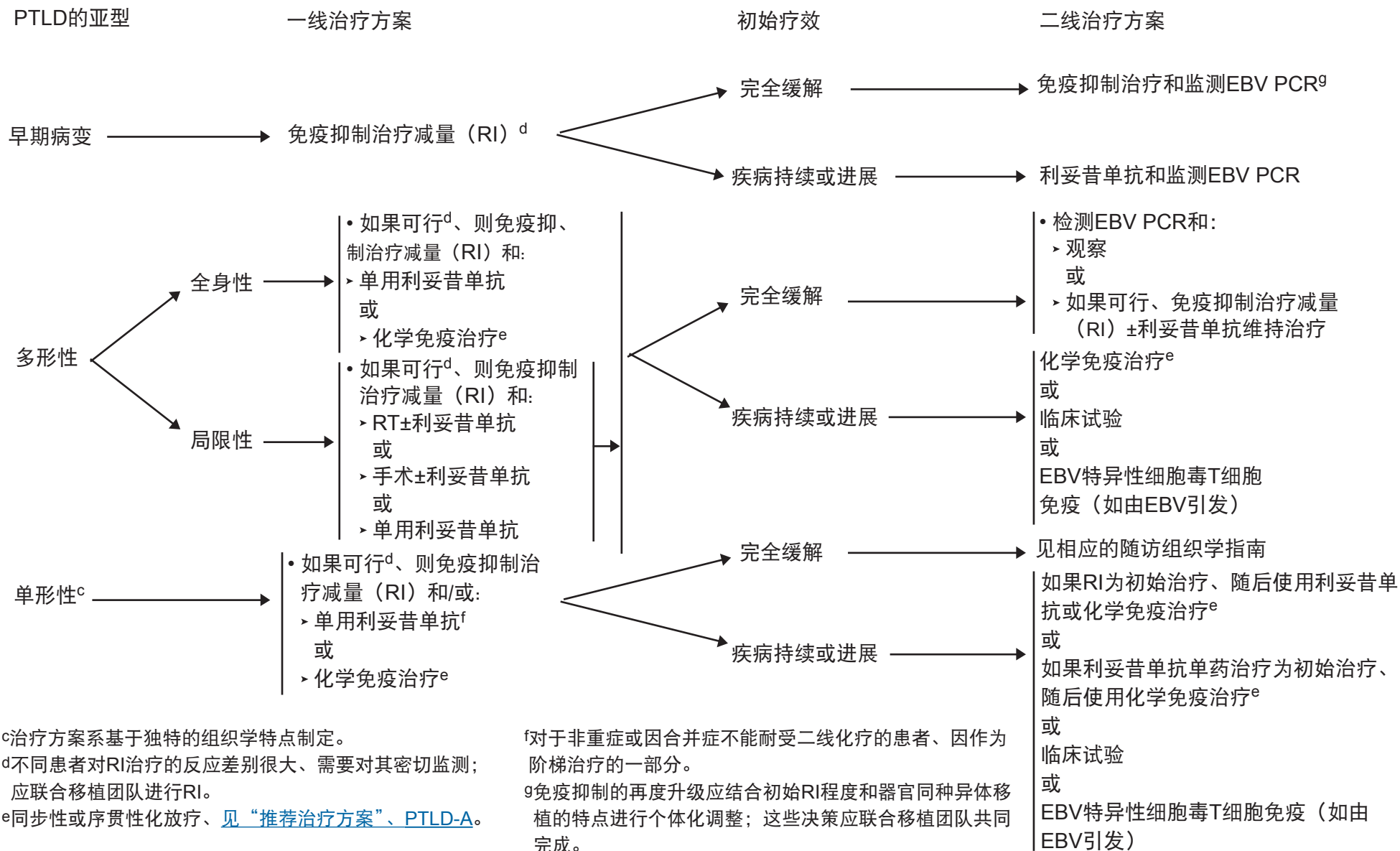
治疗同霍奇金淋巴瘤（见《NCCN霍奇金淋巴瘤指南》）

^aBCL6基因突变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测是因为免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的危险。无危险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原及核心抗体。有危险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测e抗原。如果呈阳性、则测定病毒载量并咨询消化科医师。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。



^c治疗方案系基于独特的组织学特点制定。

^d不同患者对RI治疗的反应差别很大、需要对其密切监测；应联合移植团队进行RI。

^e同步性或序贯性化放疗、见“推荐治疗方案”、PTLD-A。

^f对于非重症或因合并症不能耐受二线化疗的患者、因作为阶梯治疗的一部分。

⁹免疫抑制的再度升级应结合初始RI程度和器官同种异体移植的特点进行个体化调整；这些决策应联合移植团队共同完成。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

推荐治疗方案 (按英文字母顺序排列)

同步放化疗

- RCHOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松)
- RCHOEP (利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松、依托泊苷)
- RCVP (利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、强的松) (用于不能耐受蒽环类的体弱的患者)

序贯性放化疗

- 利妥昔单抗每周375mg/m²x4周,之后CHOP-21 (环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松) (第9周第1天开始x4周期)

[见“抗CD20单克隆抗体和病毒再激活”\(NHODG-D\)](#)

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

诊断

基本项目：

- 组织病理学检查并非诊断必须
- 外周血涂片形态学分析
- 确诊所需的免疫表型^a
 - IHC试剂盒：CD1a、TdT、CD2、CD3、CD5、TCL-1
 - 流式细胞术应做的细胞表面标志：TdT、CD1a、CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD52、TCRa/β
- 细胞遗传学检测：inv(14)(q11;q32); t(14;14)(q11;q32); t(X;14)(q28;q11); 三染色体细胞8

某些情况下有助于诊断的检查：

- 分子学分析检测：TCR-β、TCR-γ基因重排；ATM变异；TCL-1过度表达；MTCP-1基因重排

检查

基本项目：

- 完整的病史及体检、包括完整的皮肤检查以及淋巴结、脾、肝的检查
- 体能状态
- LDH、电解质、BUN、肌酐
- CBC、白细胞分类
- 胸/腹/盆腔CT

对于选定的病例有助于诊断的检查：

- 如果需要使用含蒽环类方案或含蒽二酮方案、行MUGA扫描/超声心动图
- 骨髓评估
- PET-CT扫描
- HTLV-1血清学检查：如ELISA阳性、进行ELISA和Western印迹证实试验
- 如果考虑行阿仑单抗治疗、应筛查是否存在活动感染病灶和CMV血清学检查

无症状^b

观察直至出现病情进展或出现症状

有症状性疾病

见TPLL-2

^a典型的免疫表型：CD1a-、TdT-、CD2+、sCD3+/-、cCD3+/-、CD5+、CD7++、CD52++、TCRaβ+、CD4+/CD8-(65%)、CD4+/CD8+(21%)、CD4-/CD8+(13%)。

^b少数患者可无症状且呈缓慢病程。在这些合适的患者中选用观察和期待疗法是一项合理的治疗选择。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

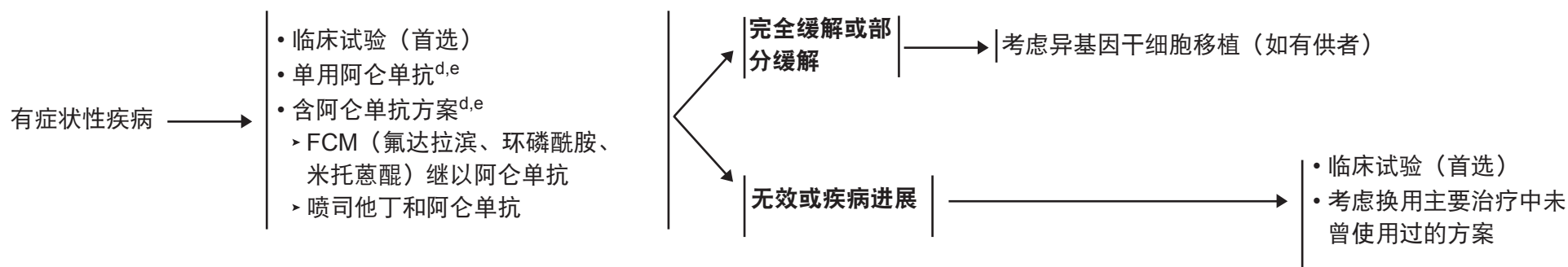
有症状性疾病

主要治疗^c

初始疗效

巩固治疗^c

补救性/二线治疗^c



^c见“治疗参考文献”（TPLL-A）。

^d根据资料显示、阿仑单抗皮下给药方式可降低药物活性、T-PLL患者应优选静脉给药方式而非皮下给药。(Dearden CE, Khot A, Else M, et al.阿仑单抗用于T-细胞幼淋巴细胞白血病患者：通过一系列静脉给药病例和一个探索皮下给药的研究对比了两者的效果。Blood 2011;118:5799-5802).

^e当采用阿仑单抗±嘌呤类似物治疗时、建议检测CMV再激活情况；针对疱疹病毒和卡氏肺囊虫肺炎行抗感染预防性治疗。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

治疗参考文献

阿仑单抗

Dearden CE, Matutes E, Cazin B, et al. T-细胞幼淋巴细胞白血病患者采用CAMPATH-1H治疗有高缓解率。Blood 2001;98:1721-1726.

Keating MJ, Cazin B, Coutre S, et al. Campath-1H用于治疗T-细胞幼淋巴细胞白血病患者（经至少一种化疗方案失败）情况。J Clin Oncol 2002;20:205-213.

Khot AtS, Matutes E, Kaczmarek PA, et al. T-细胞幼淋巴细胞白血病患者采用阿仑单抗作为一线治疗、皮下给药途径不如静脉给药途径有效。一项先导性研究结果(UKCLL05)[摘要]。Blood 2008;112:Abstract4204.

Dearden CE, Khot A, Else M, et al. 阿仑单抗用于T-细胞幼淋巴细胞白血病患者：通过一系列静脉给药病例和一个探索皮下给药的研究对比了两者的效果。Blood 2011;118:5799-5802.

阿仑单抗联用喷司他丁

Ravandi F, Aribi A, O'Brien S, et al. T细胞肿瘤患者采用阿仑单抗联用喷司他丁的一项II期研究。J Clin Oncol 2009;27:5425-5430.

FMC（氟达拉滨、米托蒽醌、环磷酰胺）继以阿仑单抗

Hopfinger G, Busch R, Barbara E, et al. 德国CLL研究组（GCLLSG）的TPLL-1协议-磷酸氟达拉滨、米托蒽醌和环磷酰胺（FMC）继以阿仑单抗的一项前瞻性II期临床试验。Blood 2007;110:Abstract2039.

异基因干细胞移植

Castagna L, Nozza A, Bertuzzi A, Siracusano L, Timofeeva I, Santoro A. 原发性难治性幼淋巴细胞白血病患者采用降低强度的异基因外周血干细胞移植治疗：非移植抗宿主疾病的移植抗白血病反应。Bone Marrow Transplant 2001;28:1155-1156.

Kalaycio ME, Kukreja M, Woolfrey AE, et al. 异基因干细胞移植用于治疗幼淋巴细胞白血病。Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16:543-547. Murase K, Matsunaga T, Sato T, et al. 一位伴小肠受累的T-幼淋巴细胞白血病患者采用异基因骨髓移植治疗。Int J Clin Oncol 2003;8:391-394.

Wiktor-Jedrzejczak W, Dearden C, de Wreede L, et al. T-幼淋巴细胞白血病患者采用造血干细胞移植治疗：欧洲血液和骨髓移植组和Royal Marsden Consortium的一项回顾性研究。Leukemia 2011[e-pub].

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

诊断^a

基本项目：

- 外周血检查显示毛细胞特征性形态学表现以及骨髓活检样本中网状浸润增加的特征性表现。频繁进行（骨髓）穿刺干抽检查。
- IHC检查和流式细胞术对鉴别诊断毛细胞性白血病和毛细胞变异不可或缺^b。
- 确诊所需的免疫表型^{c,d}
 - IHC试剂盒：CD20、CD25、CD123、CCND1、Annexin A1
或
 - 流式细胞术应做的细胞表面标志：CD3、CD5、CD10、CD11c、CD19、CD20、CD22、CD25、CD103

某些情况下有助于诊断的检查：

- 分子学分析检测：IGHV突变情况
- Sequencing for BRAF V600E mutation

检查

基本项目：

- 体检：脾大和/或肝大表现；外周淋巴结肿大（不常见）
 - 体能状态
 - 外周血检查
 - CBC、白细胞分类、血小板计数
 - 生化常规并特别注意肾功能状况
 - LDH
 - 骨髓活检±穿刺涂片
 - 如果拟用利妥昔单抗、行乙型肝炎相关检测^e
 - 育龄期妇女进行妊娠试验（如拟行化疗）
- 某些情况下有助于诊断的检查
- 胸/腹/盆腔诊断质量增强CT
 - PET-CT扫描
 - 讨论生育问题和精子储存

见“主要治疗”
(HCL-22)

^a此项GL适用于毛细胞白血病、而非毛细胞变异。对毛细胞变异的治疗资料尚不足。

^b毛细胞变异的特点为CD25-、CD123-、AnnexinA1-。这有助于区分变异型和典型的HCL。

^c典型的免疫表型：CD5-、CD10-、CD11c+、CD20+(亮)、CD22+、cD25+、CD103+、CD123+、细胞周期蛋白D1+、AnnexinA1+。以单核细胞减少为特征。

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

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

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

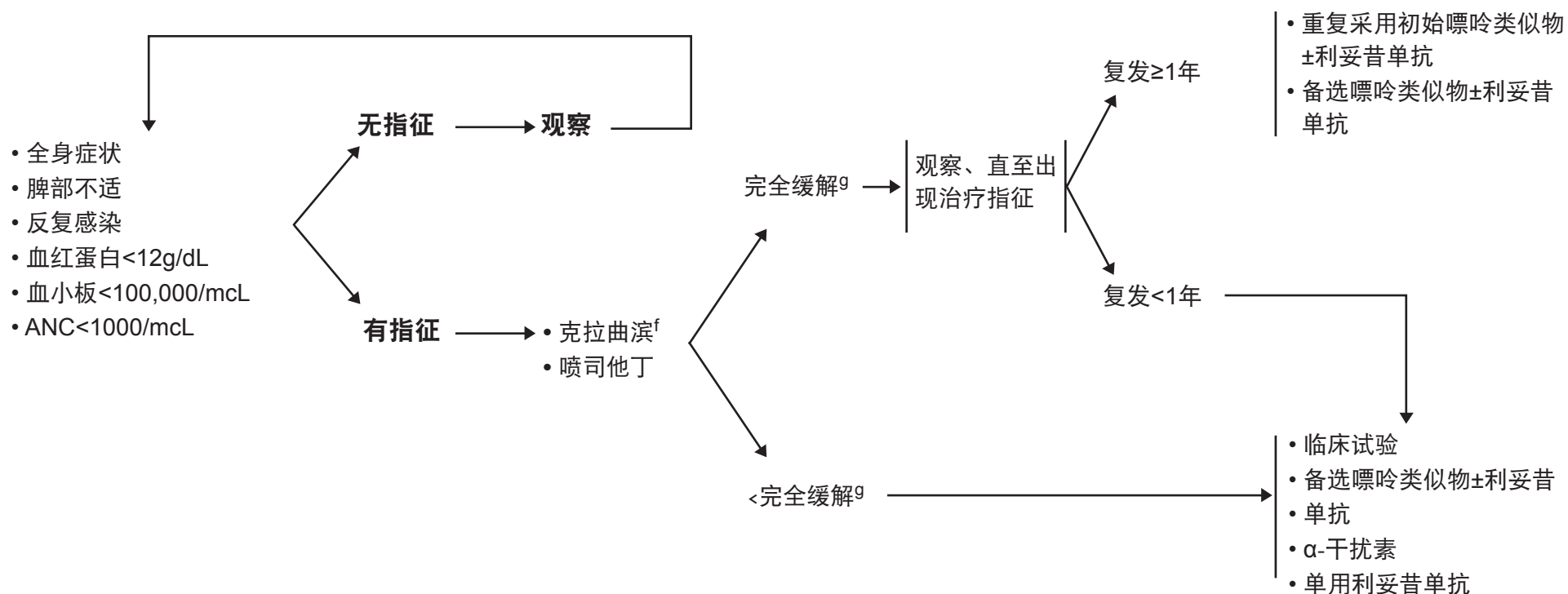
临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

治疗指征

初始治疗^h

随访

复发/难治性疾病^h



改编自：Grever MR、我如何治疗毛细胞白血病。Blood 2010;115:21-28.

^f存在威胁生命的活动性或慢性感染的患者不应给予克拉屈滨治疗。

^g完全缓解定义为：血球计数恢复（Hgb>12g/dL,ANC>1500/mcL,血小板>100,000/mcL）、骨髓活检或外周血样本的形态学检查中未发现HCL细胞、体检发现器官肿大消退、无疾病症状。微小残留病变的消除（由流式细胞术、免疫组化、分子学分析检查确定）有未经证实的价值。

^h见“治疗参考文献”（HCL-A）。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

治疗参考文献

嘌呤类似物单药治疗

Flinn IW, Kopecky KJ, Foucar MK, et al.对毛细胞白血病患者采用喷司他丁治疗的缓解持续情况、死亡率及继发性恶性肿瘤情况的长期随访。Blood 2000;96:2981-2986.

Goodman GR, Burian C, Koziol JA, Saven A.毛细胞白血病患者采用克拉屈滨治疗后的延期随访。J Clin Oncol 2003;21:891-896.

Zinzani PL, Tani M, Marchi E, et al.毛细胞白血病患者采用2-氯脱氧腺苷作为前线治疗的长期随访结果。Haematologica 2004;89:309-313.

Chadha P, Rademaker AW, Mendiratta P, et al.毛细胞白血病患者采用2-氯脱氧腺苷(2-CdA)治疗：西北大学的长期随访经验。Blood 2005;106:241-246.

Robak T, Jamrozik K, Gora-Tybor J, et al.对比研究了初治活动性毛细胞白血病患者采用克拉曲滨每周给药方案和每天给药方案：波兰成人白血病研究组（PALG）实施的一项前瞻性随机多中心临床试验的最终研究报告。Blood 2007;109:3672-3675.

Else M, Dearden CE, Matutes E, et al.233名毛细胞白血病患者初始采用喷司他丁或克拉曲滨的长期随访（从确诊开始中位16年）结果。Br J Haematol 2009;145:733-740.

Forstpointer R, Unterhalt M, Dreyling M, et al.毛细胞白血病患者采用2-氯脱氧腺苷每日给药方案与每周给药方案的随机对照试验：一项多中心III期临床试验（SAKK32/98）。Leuk Lymphoma 2009;50:1501-1511.

Dearden CE, Else M, Catovsky D.毛细胞白血病患者采用喷司他丁和克拉曲滨治疗的长期随访结果。Leuk Lymphoma 2011;52Suppl2:21-24.

Grever M, Kopecky K, Foucar MK, et al.毛细胞白血病初治患者采用喷司他丁或干扰素 α -2a的随机对照试验：A一项组间研究。J Clin Oncol 1995;13:974-982.

Tallman MS, Hakimian D, Variakojis D, et al.采用2-氯脱氧腺苷一个疗程可使大多数毛细胞白血病患者达到完全缓解。Blood 1992;80:2203-2209.

Kraut EH, Bouroncle BA, Grever MR.小剂量脱氧柯福霉素用于治疗毛细胞白血病。Blood 1986;68:1119-1122.

利妥昔单抗

Lauria F, Lenoci M, Annino L, et al.进展性毛细胞白血病患者采用抗CD20单克隆抗体（Mabthera）的有效性研究。Haematologica 2001;86:1046-1050.

Nieva J, Bethel K, Saven A.使用克拉曲滨失败的毛细胞白血病患者采用利妥昔单抗的2期研究。Blood 2003;102:810-813.

Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C, et al.利妥昔单抗用于治疗复发或难治性毛细胞白血病患者。Blood 2003;102:3906-3911.

嘌呤类似物加利妥昔单抗

Else M, Osuji N, Forconi F, et al.利妥昔单抗联用喷司他丁或克拉曲滨对于治疗复发/难治性毛细胞白血病的作用。Cancer 2007;110:2240-2247.

Else M, Dearden CE, Matutes E, et al.利妥昔单抗加喷司他丁或克拉曲滨：治疗复发后毛细胞白血病患者有效联合用药。Leuk Lymphoma 2011;52Suppl2:75-78.

Ravandi F, O'Brien S, Jorgensen J, et al.毛细胞白血病患者采用克拉曲滨继以利妥昔单抗治疗的2期临床研究。Blood 2011;118:3818-3823.

α -干扰素

Damasio EE, Clavio M, Masoudi B, et al.毛细胞白血病患者采用 α -干扰素作为诱导治疗或维持治疗：一项长期随访分析。Eur J Haematol 2000;64:47-52.

Benz R, Siciliano RD, Stussi G, Fehr J.毛细胞白血病患者采用 α -干扰素诱导治疗和小剂量 α -干扰素维持治疗的长期随访结果。Eur J Haematol 2009;82:194-200.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

免疫分型/基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a (使用时应该结合临床病理学)

总原则

- 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。
- 根据鉴别诊断开始选择范围较宽但有限的抗体谱。
 - 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试剂盒。
- 根据初始结果在附加试剂盒中增加抗原。
- 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。

B细胞抗原阳性

- 形态学
 - 小细胞
 - 中等细胞
 - 大细胞：
- 免疫表型/基因学检查
 - 幼稚B细胞：CD5、CD23
 - GCB细胞：CD10、BCL6、FDC(CD21,23)
 - Post-GC细胞：IRF4/MUM1,CD138
 - 重链和轻链免疫球蛋白(s,c,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
- 临床特点
 - 年龄
 - 位置（淋巴结、结外、特殊部位）

T细胞抗原阳性

- 形态特征
 - 间变性对非间变性
 - 亲表皮性
- 免疫表型
 - CD30、ALK*、CD56、β3F1、细胞毒性颗粒蛋白
 - CD4、CD8、CD5、CD7
 - 滤泡性T细胞：CD10、BCL6、CD279(PD1)
 - EBV-EBER
- 临床位置
 - 皮肤
 - 结外非皮肤部位（特殊部位）
 - 淋巴结

*CD30若呈阳性、无例外地行ALK检查

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

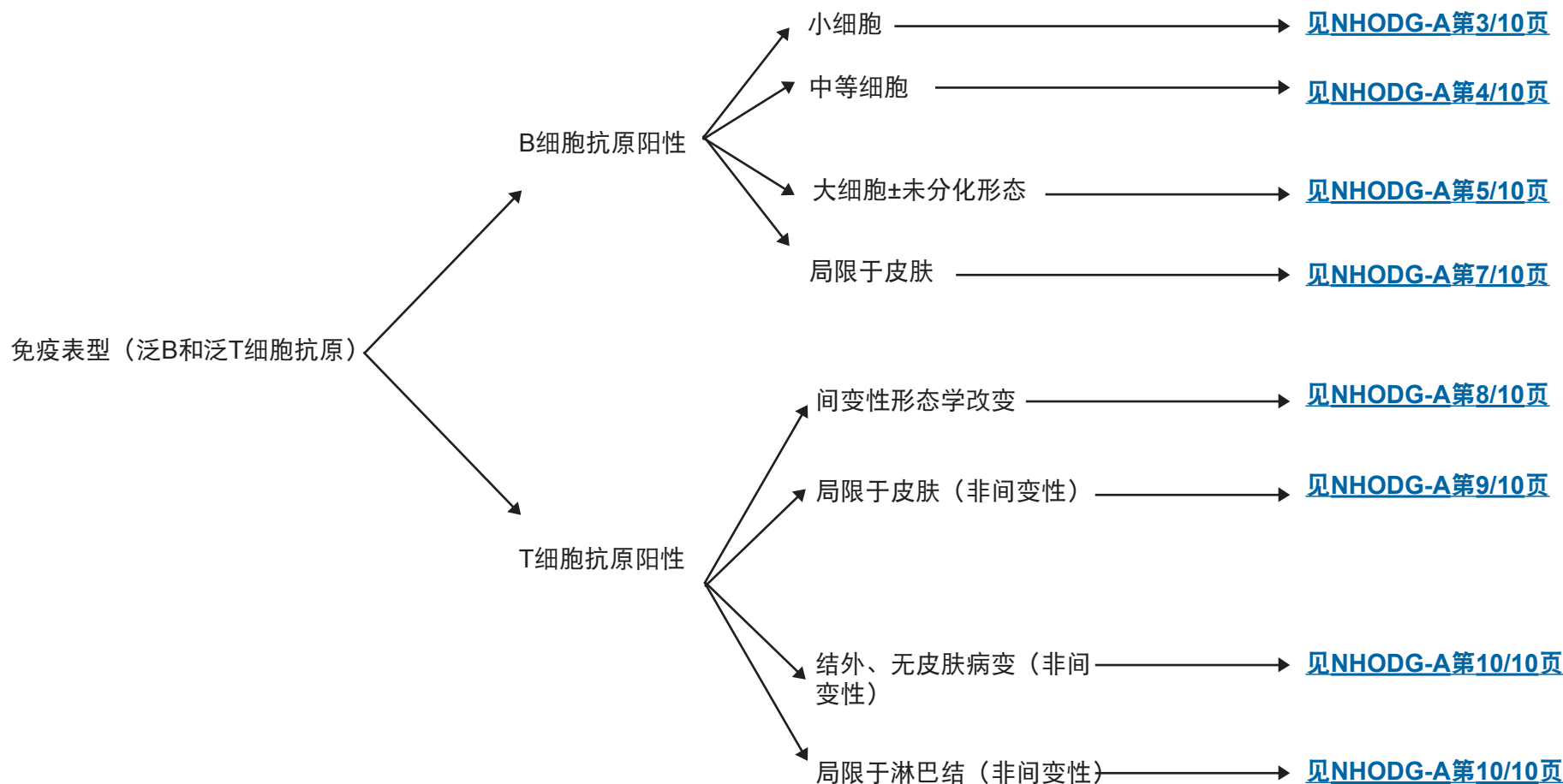
注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

[见初步形态学、临床以及免疫表型分析\(NHODG-A第2/10页\)](#)

免疫分型/基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a (使用时应该结合临床病理学)

初步形态学、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。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

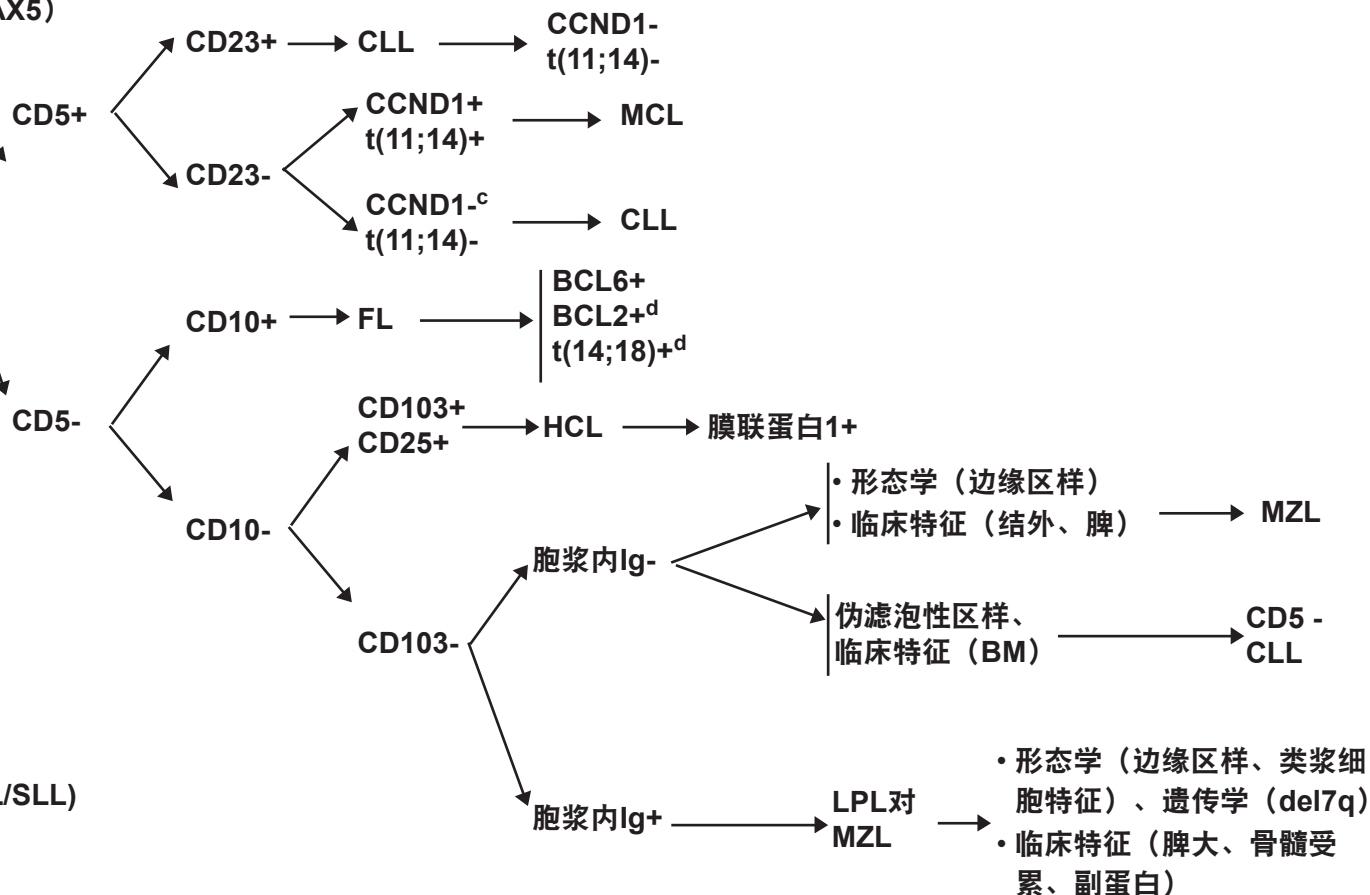
免疫分型/基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a

(使用时应该结合临床病理学)

B细胞抗原阳性 (CD19、CD20、CD79a、PAX5)

小细胞:

抗原谱: CD5、
CD10、CD23、
CCND1、BCL2、
BCL6(CD25、CD103)^b



小细胞:

- 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL)
- 套细胞淋巴瘤 (MCL)
- 脾边缘区淋巴瘤
- 毛细胞白血病 (HCL)
- 淋巴浆细胞淋巴瘤 (LPL)
- 结外边缘区淋巴瘤 (MALT淋巴瘤)
- 结内边缘区淋巴瘤
- 滤泡性淋巴瘤 (FL)

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

^b如HCL需进行鉴别诊断、行流式细胞术、外周血或骨髓检查。

^cCCND1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。

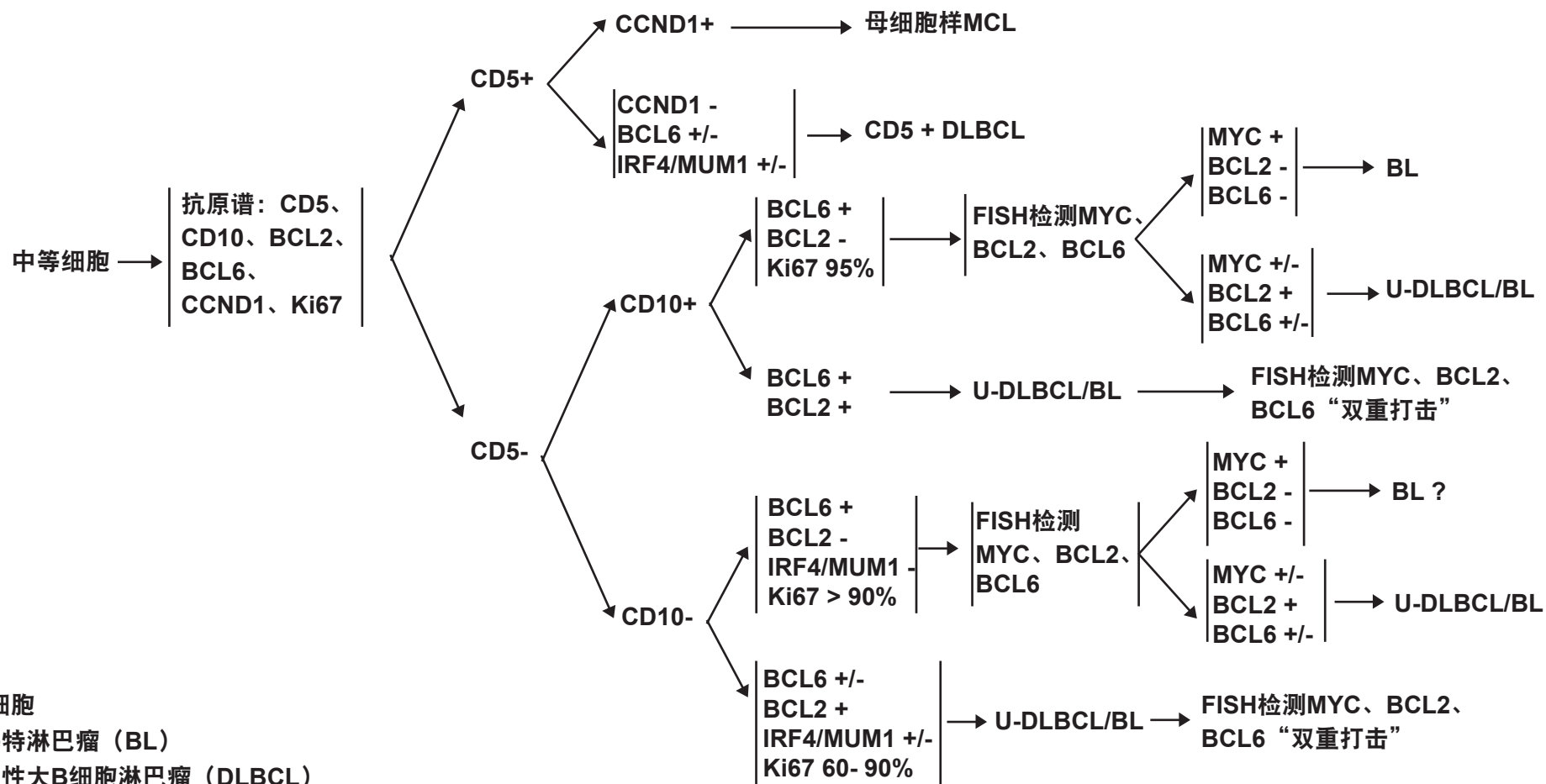
^d85%的滤泡性淋巴瘤为BCL2+或t(14;18)+。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

免疫分型/基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a
(使用时应该结合临床病理学)

B细胞抗原阳性 (CD19、CD20、CD79a、PAX5)



中等细胞

- 伯基特淋巴瘤 (BL)
- 弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)
- 套细胞淋巴瘤 (MCL)、母细胞变异型
- 介于弥漫性大B细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤之间的不能分类的B细胞淋巴瘤 (U-DLBCL/BL)

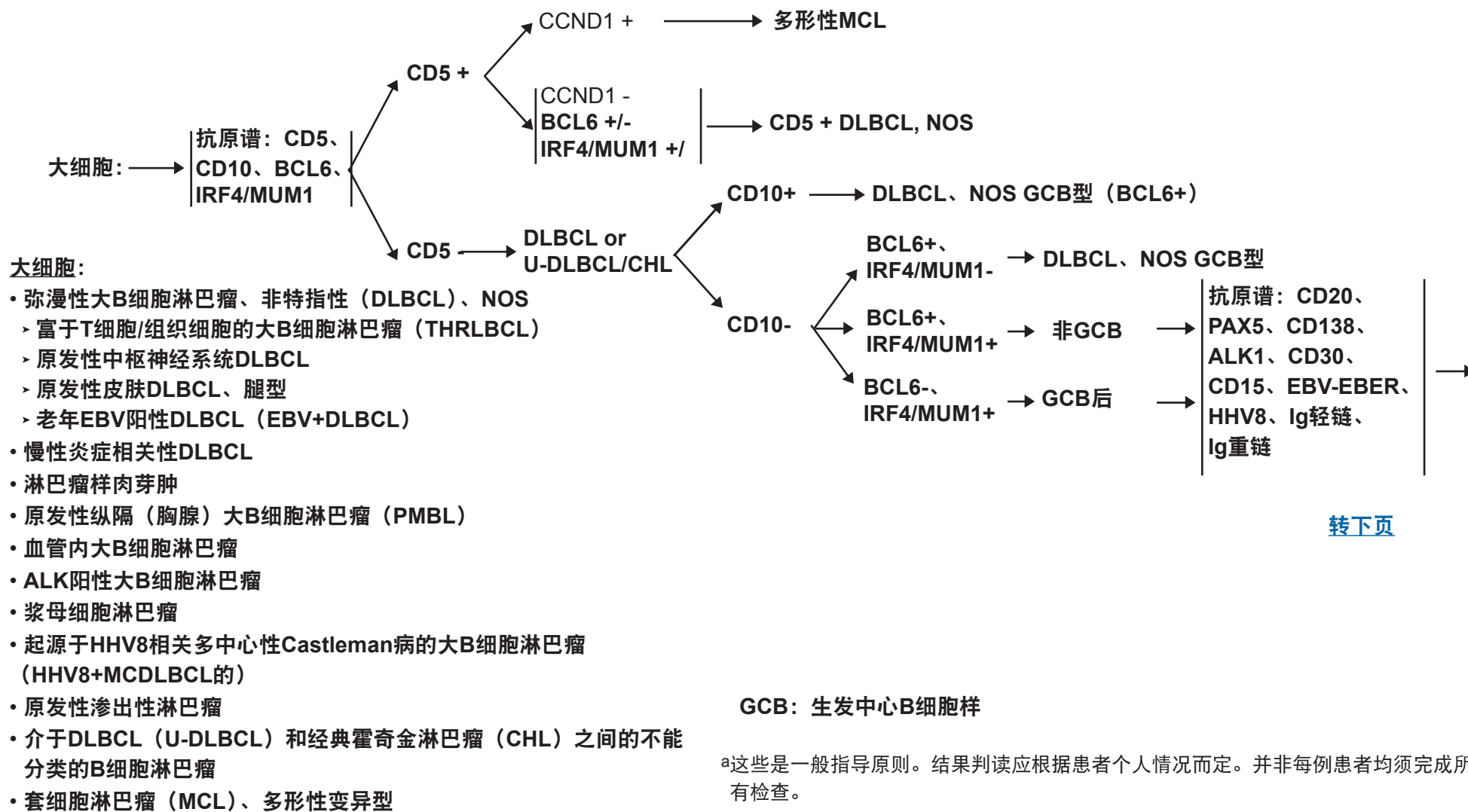
^a这些是一般指导原则。结果判读应根据患者个人情况而定。并非每例患者均须完成所有检查。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

免疫分型/基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a
(使用时应该结合临床病理学)

B细胞抗原阳性 (CD19、CD20、CD79a、PAX5)



注: 除非另有说明, 所有推荐均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

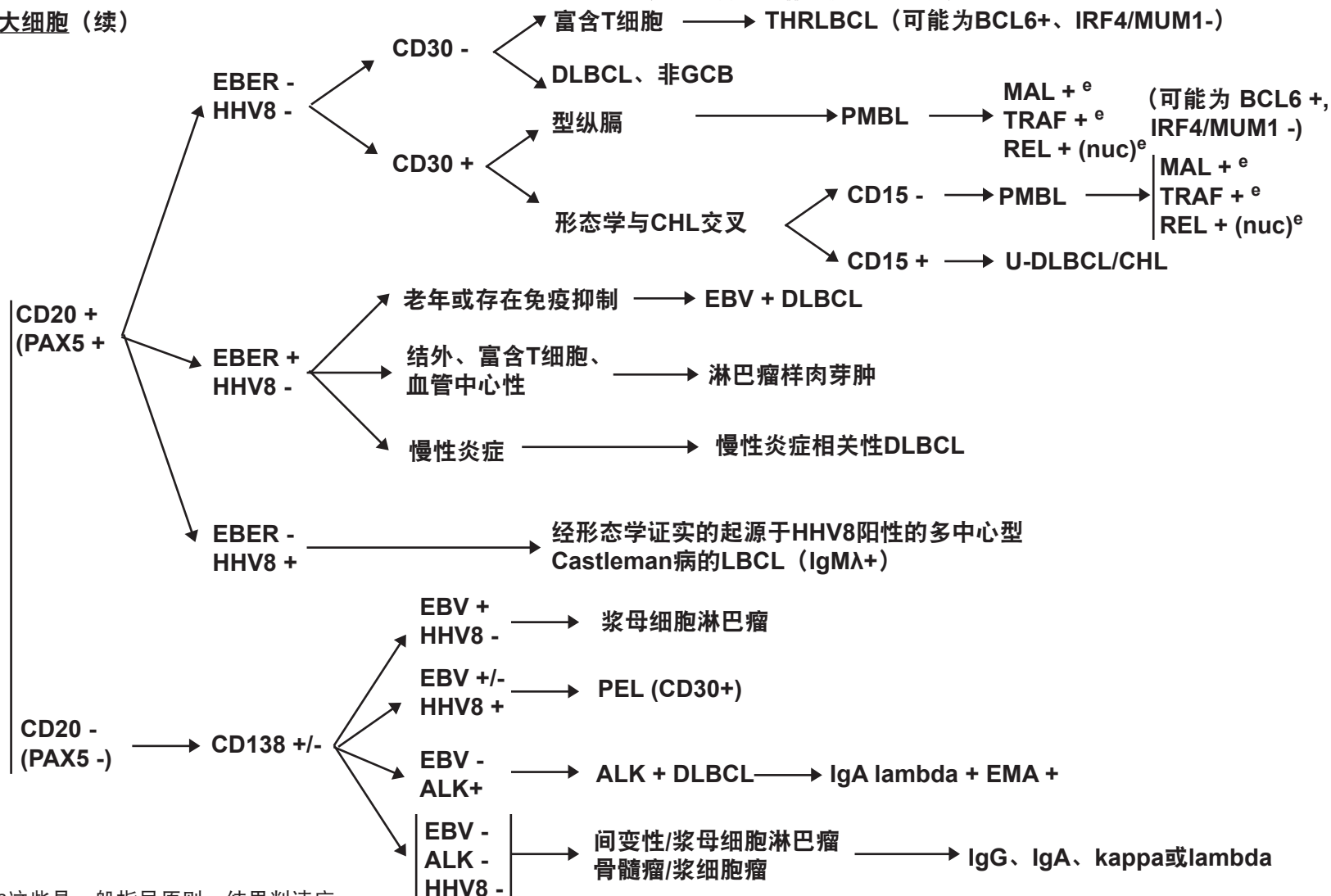
^a这些是一般指导原则。结果判读应根据患者个人情况而定。并非每例患者均须完成所有检查。

[转下页](#)

免疫分型/基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a

(使用时应该结合临床病理学)

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。

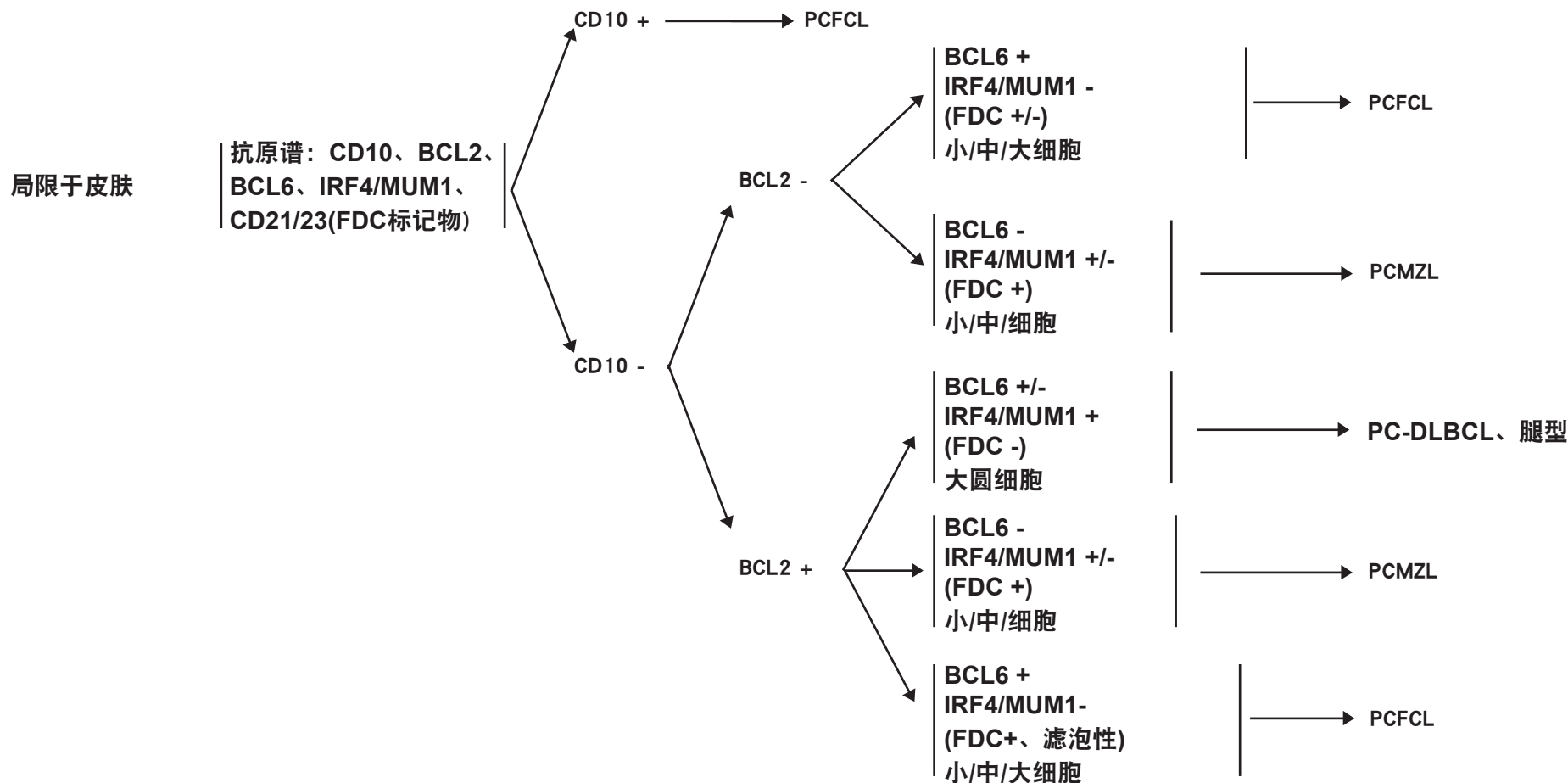
^e该染色/检查难以常规进行。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

免疫分型/基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a
(使用时应该结合临床病理学)

B细胞抗原阳性 (CD19、CD20、CD79a、PAX5)



- 原发性皮肤边缘区淋巴瘤 (PCMZL)
- 原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤 (PCFCL)
- 原发性皮肤DLBCL、腿型 (PC-DLBCL、腿型)

FDC: 滤泡性树突状细胞

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

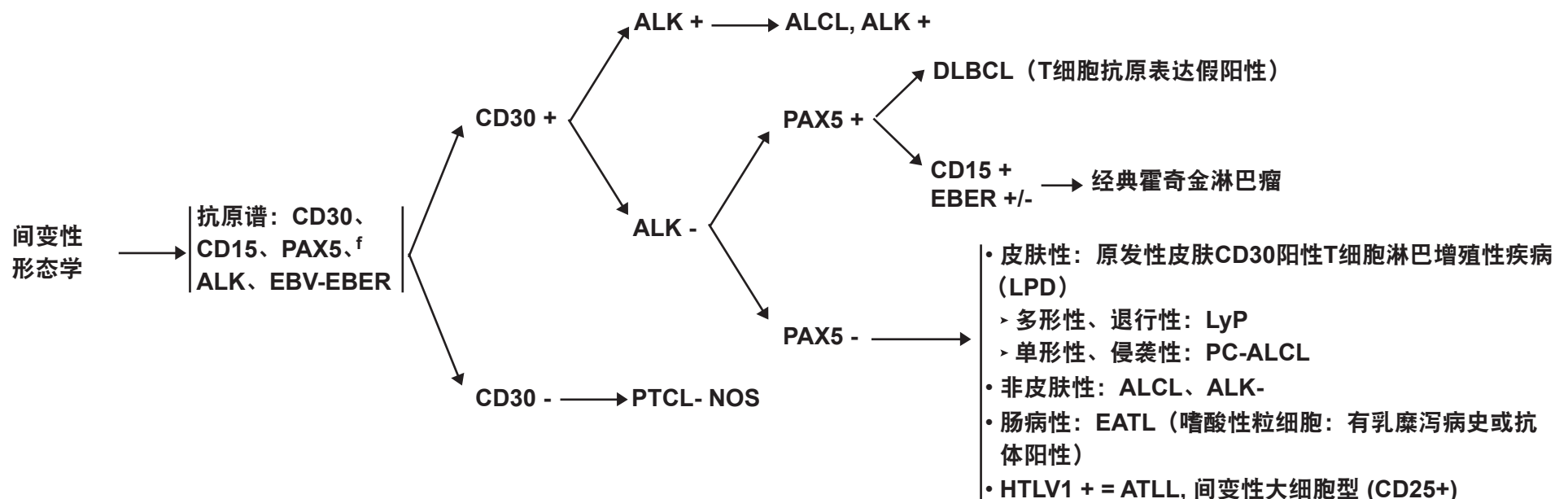
注: 除非另有说明, 所有推荐均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

免疫分型/基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a

(使用时应该结合临床病理学)

T细胞抗原 (CD2、CD3、CD5、CD7) 阳性 (且B细胞抗原阴性)



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)
- 原发性皮肤CD30阳性T细胞淋巴增殖性疾病
 - 淋巴瘤样丘疹病 (LyP)
 - 原发性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。

^f罕见T细胞淋巴瘤可能呈PAX5+。这些病例中可能需要PCR分析以确定谱系。

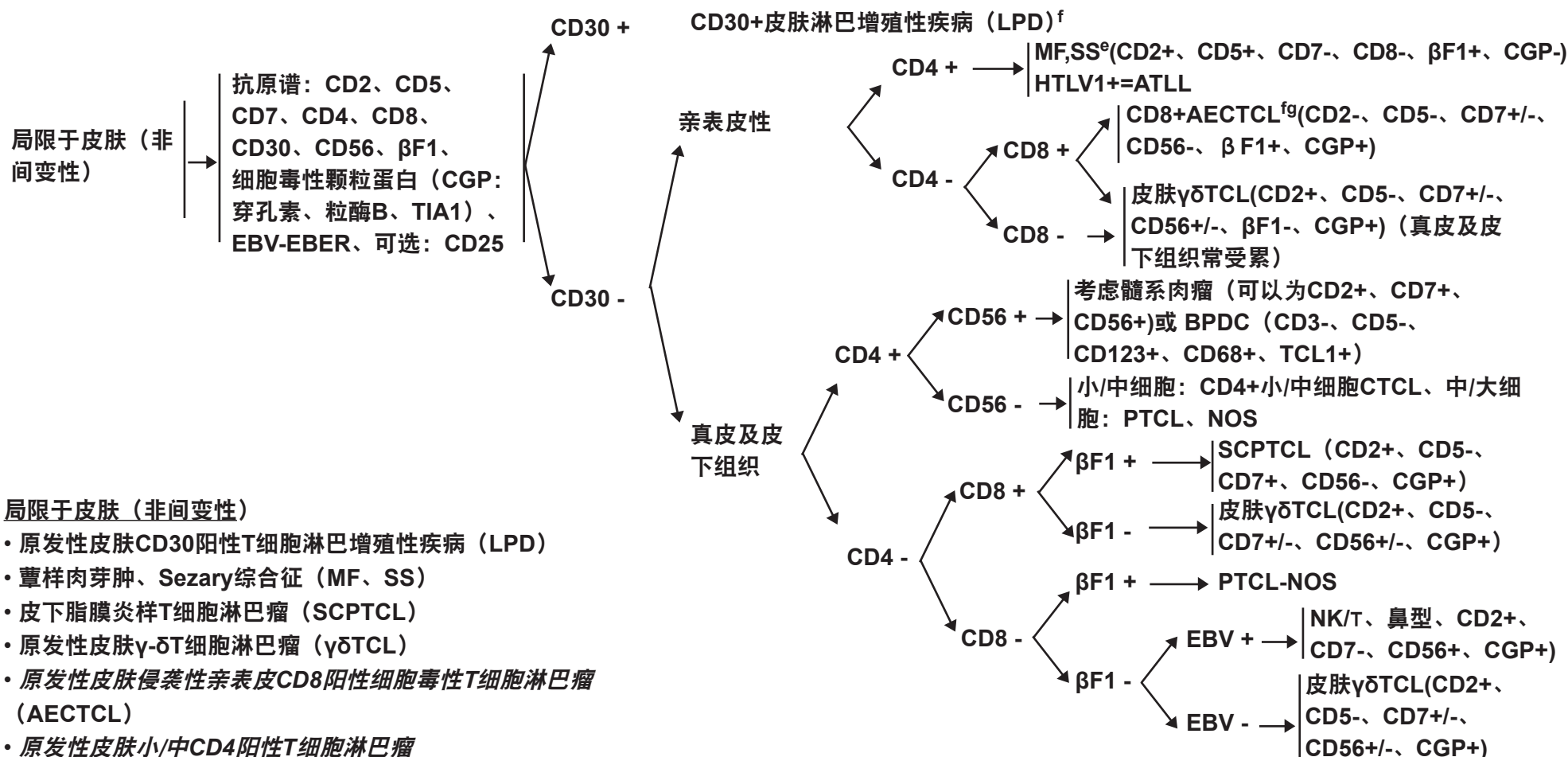
注: 除非另有说明, 所有推荐均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

免疫分型/基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a

(使用时应该结合临床病理学)

T细胞抗原 (CD2、CD3、CD5、CD7) 阳性[和B细胞抗原 (Pax5) 阴性]



局限于皮肤 (非间变性)

- 原发性皮肤CD30阳性T细胞淋巴增殖性疾病 (LPD)
- 蕈样肉芽肿、Sezary综合征 (MF、SS)
- 皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤 (SCPTCL)
- 原发性皮肤γ-δT细胞淋巴瘤 (γδTCL)
- 原发性皮肤侵袭性亲表皮CD8阳性细胞毒性T细胞淋巴瘤 (AECTCL)
- 原发性皮肤小/中CD4阳性T细胞淋巴瘤
- 结外NK/T细胞淋巴瘤、鼻型
- 外周T细胞淋巴瘤、非特指性 (NOS)
- 母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤 (BPDC)

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

^f少数MF病例为CD30+、CD4-及CD8+/-或TIA1+。

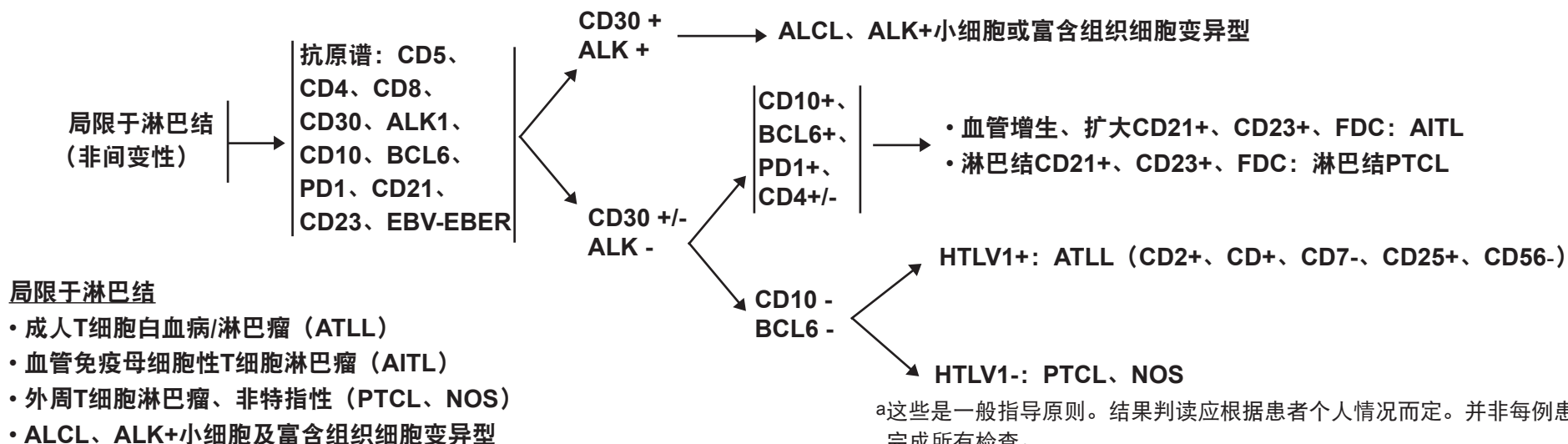
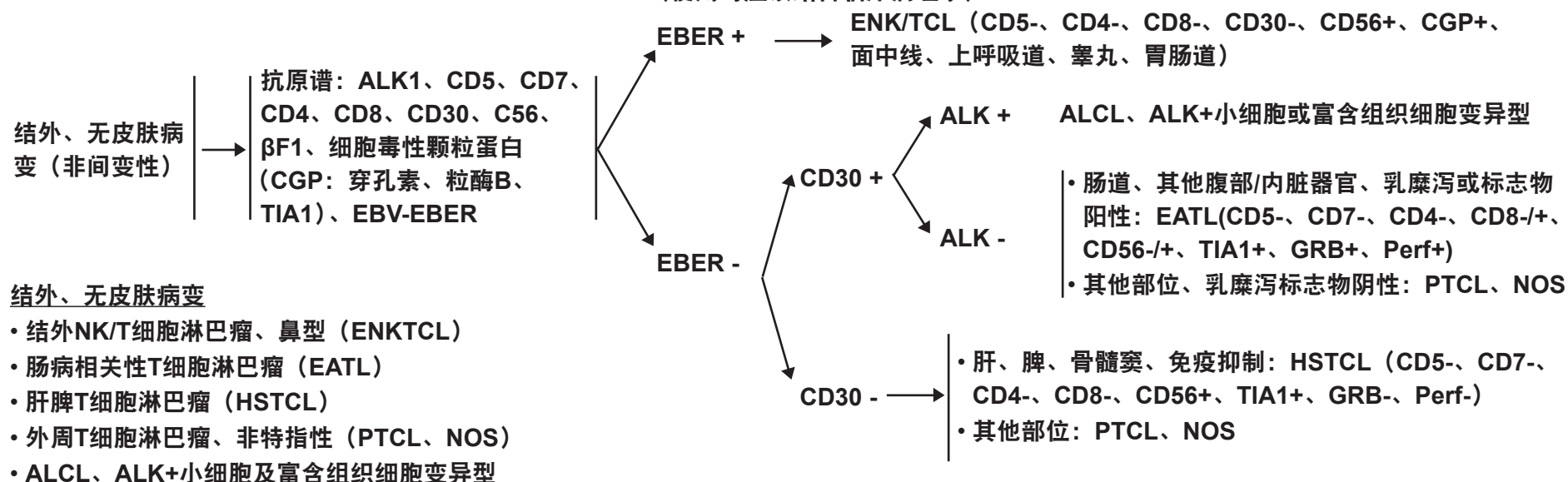
^gAECTCL有特殊的形态学特征及临床表现。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

免疫分型/基因检测在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a

(使用时应该结合临床病理学)



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

注: 除非另有说明, 所有推荐均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗, 因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

肿瘤溶解综合征

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。

高风险特征

- 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
- 基础性尿酸升高
- 别嘌呤醇无效
- 肾脏疾病或肿瘤肾脏转移

TLS的治疗:

- 如果能在化疗前预期到TLS的可能并开始治疗、那么就能很好的防治TLS。
- 关键治疗包括:
 - 严格输液
 - 处理高尿酸血症
 - 严密监测电解质、积极纠正电解质紊乱
- 一线治疗及再治疗
 - 化疗开始前2-3天开始给予别嘌呤醇、持续10-14天、或
 - 有以下任何一种危险因素的患者予以拉布立酶:
 - ♦ 存在任何高风险特征
 - ♦ 大剂量化疗病人迫切需要拉布立酶
 - ♦ 充分输液可能很困难或不可能的情况下
 - ♦ 急性肾衰竭
 - 一个剂量的拉布立酶通常就足够了。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。

注: 除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验: NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

淋巴瘤缓解标准 (不包括PET)

疗效分类	体检	淋巴结	淋巴结肿块	骨髓
完全缓解 (CR)	正常	正常	正常	正常
CRu (未证实的)	正常	正常	正常	不确定
	正常	正常	缩小 > 75%	正常或不确定
部分缓解 (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
复发/疾病进展	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

出处：表2来自Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B et al:国际研讨会关于非霍奇金淋巴瘤的缓解标准的一份的报告。J Clin Oncol 1999;17:1244.经美国临床肿瘤学会授权再版。

见“疗效评价及PET显像” (NHODG-C第2/2页)

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

修订版淋巴瘤缓解标准 (包括PET)^a

治疗反应	定义	淋巴结肿块	脾、肝	骨髓
完全缓解 (CR)	所有的病灶证据均消失	(a) 治疗前FDG高亲和性或PET阳性；PET阴性的任何大小淋巴结 (b) FDG亲和性不定或PET阴性；CT显示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
部分缓解 (PR)	淋巴结缩小、没有新病灶	6个最大病灶结节两个最大相互垂直径乘积之和 (SPD) 缩小≥50%、没有其他淋巴结增大 a) 治疗前FDG高亲和性或PET阳性；原病灶中有1或多个PET阳性病灶 b) FDG亲和性不定或PET阴性；CT显示淋巴结恢复至正常大小	病灶SPD缩小（单结节最大横径缩小）≥50%；肝脾没有增大	如果治疗前为阳性、则不做为疗效判断标准；细胞类型应该明确
病情稳定 (SD)	达不到CR/PR或PD的标准	(a) 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 (b) FDG亲和性不定或PET阴性；CT测量原病灶大小没有改变		
疾病复发或疾病进展 (PD)	任何新增加的病灶；或者原病灶直径增大≥50%	出现最大径>1.5cm的新病灶；多个病灶SPD增大≥50%；或治疗前最小径>1cm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阳性。	任何病灶SPD与最低值相比增大>50%	新病灶或者复发病灶

出处：表2出自Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al.修订版恶性淋巴瘤缓解标准。J Clin Oncol 2007;25(5):579-586。^a推荐用于弥漫大B细胞淋巴瘤及霍奇金淋巴瘤。
经美国临床肿瘤学会授权再版。

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

抗CD20单克隆抗体和病毒再激活

- 所有接受利妥昔单抗治疗的患者均应进行乙肝表面抗原（HBsAg）和核心抗体（HBcAb）检测
 - 任一筛查试验阳性的患者应进行乙肝病毒载量的PCR定量检测
 - 在乙肝高发地区或发病率尚不明确地区、推荐所有接受免疫治疗、化疗或化学免疫治疗的患者进行乙肝相关检测

注：患者接受静脉免疫球蛋白治疗（IVIG）可能引起HBcAb阳性。

- HBSAg或HBcAb阳性的任何患者均被建议进行经验性抗病毒和抗肿瘤治疗
 - 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、建议咨询肝病科医生
 - 抗肿瘤治疗结束后、乙肝预防性治疗应至少维持6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

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
- 检查在行为上的变化、例如混乱、头晕或失去平衡、谈话或行走困难、和视觉问题

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

放疗原则^a

照射野：

治疗选项：受累野或缩小受累野

结节外部位：

- 器官受累：照射野仅包括受累器官（例如：胃MALT：全胃；腮腺放疗仅包括一侧全部腮腺）
- 骨/脊椎受累：仅照射受累部位（及边缘）。未受累的周围淋巴结不需要照射。

淋巴结区：

- 照射野：在大多数情况下、照射受累野是合适治疗选择。不推荐局域野或扩大野放疗、除非高度怀疑周围淋巴结受累。
 - 对于DLBCL患者、化疗后的巩固放疗范围可限于初始的受累淋巴结。推荐纵隔、腹盆腔的放射野范围仅限于化疗后的病灶横径大小。
 - 如果放疗做为主要治疗、建议受累野放疗（IFRT）和缩野放疗（受累淋巴结放射治疗）
 - 边界划定受成像质量和临床信息的影响。

剂量：

- 滤泡性淋巴瘤放疗：24-30Gy（36Gy只适用于大肿块型病变）
- MALT淋巴瘤放疗：胃：30Gy。其他器官：24-30Gy
- 早期套细胞淋巴瘤放疗：30-36Gy
- DLBCL化疗后达完全缓解（CR）的巩固放疗剂量：30-36Gy
 - 化疗后部分缓解（PR）患者残留病灶推荐放疗剂量：40-50Gy
- 晚期低分级淋巴瘤（FL、SLL、MZL、MCL）、推荐用迷你放疗来缓解症状：2Gyx2（可重复）

^a参考文献：

Horning SJ, Weller E, Kim K, et al.局限期弥漫型侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者采用化疗加或不加放疗：东部肿瘤协作组研究1484.J Clin Oncol 2004;22:3032-3038.

Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al.局限性中分级和高分级非霍奇金淋巴瘤患者单独采用化疗与采用化疗加放疗的疗效对比。N Engl J Med1998;339:21-26.

Haas RL, Poortmans P, de Jong D, et al.受累区小剂量放疗对惰性淋巴瘤患者有很高缓解率。J Clin Oncol 2003;21:2474-2480.

Campbell BA, Voss N, Woods R, et al.局限期滤泡性淋巴瘤患者长期随访结果：受累区放疗对受累淋巴结放疗。Cancer 2010;116:3797-3806.

Lowry L, Smith P, Qian W, et al.用于非霍奇金淋巴瘤局部治疗的减量放疗：一项III期随机临床试验。Radiother Oncol 2011;100:86-92.

Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, et al.局限性结外黏膜相关淋巴组织淋巴瘤采用放疗的长期随访结果。Cancer 2010;116:3815-3824.

Phan J, Mazloom A, Medeiros L J, et al.行R-CHOP化疗的弥漫性大B细胞淋巴瘤患者采用巩固性放疗的好处。J Clin Oncol 2010;28:4170-4176.

注：除非另有说明、所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗、因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

分类

表1

成熟B细胞、T细胞、NK细胞淋巴瘤WHO分类（2008）

成熟B细胞肿瘤

- 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤
- 前B淋巴细胞白血病
- 脾边缘区淋巴瘤
- 毛细胞白血病
- 脾淋巴瘤/白血病、不能分类*
 - 脾脏弥漫性红髓小B细胞淋巴瘤*
 - 毛细胞白血病变异型*
- 淋巴浆细胞淋巴瘤
 - 华氏巨球蛋白血症
- 重链病
 - α重链病
 - γ重链病
 - μ重链病
- 浆细胞骨髓瘤
- 孤立性骨浆细胞瘤
- 骨外浆细胞瘤
- 结外粘膜相关淋巴组织边缘区淋巴瘤（MALT淋巴瘤）
- 结内边缘区淋巴瘤
 - 儿童结内边缘区淋巴瘤*
- 滤泡性淋巴瘤
 - 儿童滤泡性淋巴瘤*
- 原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤
- 套细胞淋巴瘤

弥漫性大B细胞淋巴瘤、非特指性（DLBCL、NOS）

- 富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤
- 原发性中枢神经系统DLBCL
- 原发性皮肤DLBCL、腿型
- 老年EBV阳性DLBCL*
- 慢性炎症相关性DLBCL
- 淋巴瘤样肉芽肿
- 原发性纵隔（胸腺）大B细胞淋巴瘤
- 血管内大B细胞淋巴瘤
- ALK阳性大B细胞淋巴瘤
- 浆母细胞淋巴瘤
- 起源于HHV8相关多中心性Castleman病的大B细胞淋巴瘤
- 原发性渗出性淋巴瘤
- 伯基特淋巴瘤
- 介于弥散性大B细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤之间的不能分类的B细胞淋巴瘤
- 介于弥散性大B细胞淋巴瘤和经典霍奇金淋巴瘤之间的不能分类的B细胞淋巴瘤

[转下页](#)

*斜体表示分类为暂定分类。目前WHO工作组尚未有充分依据认定该类型为一独立疾病。

分类

表1 (续)

成熟T/NK细胞淋巴瘤

- 前T淋巴细胞白血病
- T大颗粒淋巴细胞白血病
 - 慢性NK细胞淋巴增殖性疾病*
- 侵袭性NK细胞白血病
- 儿童系统性EBV阳性T细胞淋巴增殖性疾病
- 水疱痘疮样淋巴瘤
- 成人T细胞白血病/淋巴瘤
- 结外NK/T细胞淋巴瘤、鼻型
- 肠病相关性T细胞淋巴瘤
- 肝脾T细胞淋巴瘤
- 皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤
- 蕈样肉芽肿
- Sezary综合征
- 原发性皮肤CD30阳性T细胞淋巴增殖性疾病
 - 淋巴瘤样丘疹病
 - 原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤
- 原发性皮肤γδT细胞淋巴瘤
- 原发性皮肤侵袭性亲表皮CD8阳性细胞毒性T细胞淋巴瘤*
- 原发性皮肤小/中CD4阳性T细胞淋巴瘤*
- 外周T细胞淋巴瘤、非特指性 (NOS)
- 血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤
- 间变性大细胞淋巴瘤、ALK阳性
- 间变性大细胞淋巴瘤、ALK阴性*

霍奇金淋巴瘤

- 结节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
 - 富于淋巴细胞的经典霍奇金淋巴瘤
 - 混合细胞型经典霍奇金淋巴瘤
 - 淋巴细胞消减型经典霍奇金淋巴瘤

移植后淋巴增殖性疾病 (PTLD)

- 早期病变
 - 浆细胞过度增生传染性
 - 单核细胞增多症样PTLD
- 多形性PTLD
- 单形性PTLD (B细胞及T/NK细胞型)#
- 经典霍奇金淋巴瘤型PTLD#

摘自Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW(Eds):造血系统和淋巴系统肿瘤的世界卫生组织分类。IARC Press: Lyon 2008.

*斜体表示分类为暂定分类。目前WHO工作组尚未有充分依据认定该类型为一独立疾病。

#根据各自对应的白血病或淋巴瘤分类。

分期

表2

Ann Arbor分期系统、Cotswolds修订版

分期 累及区域

- I 累及单一淋巴结区
- II 累及横隔同侧多个淋巴结区
- III 累及横隔两侧多个淋巴结区
- IV 多个结外病变或淋巴结病变合并结外病变
- X 肿块 > 10cm
- E 淋巴结外病变的直接侵犯、或仅单一结外部位受累
- A/B B症状：体重减轻 > 10%、发热、夜间盗汗

引自：Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al:召开委员会讨论霍奇金淋巴瘤患者的评估和分期的报告

讨论

NCCN 对证据和共识的分类

1 类：基于高水平证据，NCCN 成员一致认为此项治疗合理。

2A 类：基于低水平证据，NCCN 成员一致认为此项治疗合理。

2B 类：基于低水平证据，NCCN 大多数成员认为此项治疗合理。

3 类：基于任何水平证据，NCCN 成员对于此项治疗是否合理存在重大分歧。

除非另有说明，所有推荐均为 2A 类。

概述

非霍奇金淋巴瘤（NHL）是一组多样化的淋巴增殖性疾病，起源于 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞或自然杀伤（NK）细胞。在美国，80%–85% 的 NHL 病例为 B 细胞淋巴瘤，15%–20% 为 T 细胞淋巴瘤。NK 细胞淋巴瘤非常罕见。在 2012 年，预期将有 70,130 例 NHL 新发病例，并且估计将有 18,940 例患者死于 NHL；不包括慢性淋巴细胞白血病（CLL）¹。NHL 在男性和女性新发肿瘤中位列第 7 位，占新发肿瘤病例的 4% 和肿瘤相关死亡病例的 3%¹。

1970 年至 1995 年期间，NHL 的发病率急剧上升，但是 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）流行及获得艾滋病（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。过去的 20 年中，NHL 患者的中位年龄有所升高²。因此，NHL 患者可能患有严重的合并症，使治疗的选择更加复杂。

美国国家综合癌症网络公司（NCCN）指南（NCCN 指南®）中的 NHL 部分，由多学科 NHL 专家组通过会议讨论进行制定，旨在基于现有证据下提供 NHL 的标准诊断和治疗方法。《NCCN 指南》和后续讨论着重于 NHL 各种亚型的分类、免疫表型、支持治疗的考虑，更重要的是，对《NCCN 指南》下的淋巴瘤亚型的诊断性检查、治疗和监测策略提供推荐。

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^{3,4}。虽然这种分类方法曾经在美国被广泛使用，但是由于发现不同类型淋巴细胞（B、T 和 NK 淋巴细胞）的存在而迅速过时。Kiel 分类将这种新信息应用于对淋巴瘤的分类，成为首个最为重要的分类方法⁵⁻⁷。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⁸。这种分类方法将弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（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，因此所分类型没有重现性⁹。此外，在发表 IWF 分类方法之后，又发现的许多新的疾病，而这种分类方法并不能把这些疾病包括在内。

修订的欧美淋巴系肿瘤分类

在 1994 年，国际淋巴瘤研究组（ILSG）提出了修订的欧美淋巴系肿瘤分类（REAL），根据细胞起源（B、T 或 NK 细胞）、形态、免疫表型、遗

传特征和临床特征对淋巴瘤进行分类和描述¹⁰。1997 年，国际淋巴瘤分类计划在 1403 例 NHL 患者队列中对 REAL 分类方法进行了一项临床评价^{11,12}。NHL 诊断在其中的 1378 例患者（98.2%）中得到了确认。该研究确定了 13 种最为常见的组织学类型，这些类型约占美国所有 NHL 病例的 90%。这些结果如下：弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）占 31%；滤泡性淋巴瘤（FL）占 22%；小淋巴细胞淋巴瘤/慢性淋巴细胞白血病（SLL/CLL）占 6%；套细胞淋巴瘤（MCL）占 6%；外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）占 6%；粘膜相关淋巴组织（MALT）淋巴瘤占 5%。其余亚型中，每种的发生率都不足 2%。重要的是，美国超过 50% 的淋巴瘤病例为 DLBCL 或 FL。研究者总结称，REAL 分类方法在临床上可以对 NHL 各种类型进行准确分型。

世界卫生组织分类

在 2001 年，世界卫生组织（WHO）更新了造血系统和淋巴组织肿瘤的分类^{13,14}。WHO2001 分类采用 REAL 分类的原则，代表血液系统恶性肿瘤分类获得的第一个国际共识。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。考虑到细胞起源（B、T 或 NK 细胞），这种分类方法将淋巴瘤再细分为来源于前体淋巴细胞的淋巴瘤及来源于成熟淋巴细胞的淋巴瘤。该分类还根据免疫表型、遗传和临床特征对分类进行进一步的完善，这些考虑有助于确定具体淋巴瘤亚型的积极治疗。

在 2008 年，国际 T 细胞淋巴瘤项目在对 1314 例 PTCL 和自然杀伤/T 细胞淋巴瘤（NKTCL）患者的队列研究中对 T 细胞淋巴瘤的 WHO 分类进行了评估。其中 1153 例患者的 PTCL 或 NKTCL（88%）诊断被确认。最常见的亚型是外周 T 细胞淋巴瘤-非特指型（PTCL-NOS，25.9%），血管免疫母细胞性淋巴瘤（18.5%），自然杀伤/T 细胞淋巴瘤（NKTCL，10.4%），成人 T 细胞白血病/淋巴瘤（ATLL，9.6%），ALK 阳性间变性大细胞淋巴瘤（ALCL）（6.6%）和 ALK 阴性 ALCL（5.5%）¹⁵。该研究结果证实 WHO 对 T 细胞淋巴瘤的亚型分类具有实用性。

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型^{16,17}。一些通过细胞遗传学或荧光原位杂交（FISH）检测出的遗传学特征在确定特定的 NHL 亚型中起到越来越重要的作用。此外，对病毒的检测，特别是对 EB 病毒、HHV8 和 HTLV1，通常是建立特异性诊断所必需的。

WHO2008 年对成熟 B 细胞淋巴瘤的分类

CLL/SLL

更新后的分类包括 CLL 国际工作组（IWCLL）发布的新定义¹⁸。CLL 的诊断要求每微升外周血中应至少有 5000 个克隆性 B 淋巴细胞。每微升少于 5000 个淋巴细胞，且无淋巴结病变、器官肿大或其他临床特征，则被定义为单克隆性 B 淋巴细胞增多症（MBL）。需要治疗的 CLL（CLL 表型的 MBL 和淋巴细胞增多症）每年为 1.1%¹⁹。

滤泡性淋巴瘤

在滤泡性淋巴瘤（FL）中，根据中心母细胞数量的病理学分级被认为可以对疾病结局进行临床预测。2001 年 WHO 分级推荐分为 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 等人报告，3A 级和 3B 级的生存率没有区别，但是当 FL3 患者的弥漫部分超过 50% 时，其生存率较低，而与 DLBCL 患者的生存率相近²⁰。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，其临床行为与 FL13A 患者相似²¹。由于 FL3B 比较罕见，因此对 FL3 临床行为的研究主要是基于 FL3A 病例进行。2008 年 WHO 分类要求将 FL3 分为 3A 或 3B。因此，根据中心母细胞的数目，FL 依然被分为三种级别（FL1-2、FL3A 和 FL3B）。如果 FL

的任何弥漫区域符合 FL3A 或 3B 标准，那么应该对其进行单独的 DLBCL 诊断。

儿童 FL、原发性肠道 FL、其他结外 FL 和滤泡内肿瘤（“原位”FL）是包括在 FL 下的其他变异型。

儿童滤泡性淋巴瘤：FL 患儿通常为早期疾病，BCL2 表达缺乏和 t(14;18) 易位。儿童 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。

滤泡内肿瘤或“原位”滤泡性淋巴瘤：其定义为：淋巴瘤的淋巴结或其他淋巴组织形态正常，一小部分滤泡为 BCL2 阳性。在这些患者中，有些被发现有 FL 病史，或身体其他部位发现 FL，有些则没有发现 FL 的证据²²。滤泡内肿瘤可能代表淋巴结内存在与外周循环中相同的克隆性 B 细胞，这些细胞存在 BCL2 基因重排，但是缺少成为进展型淋巴瘤所需的其他基因异常。在某些情况下，这可能是真正的 FL 将发展为显性淋巴瘤的最早证据。这些患者不应被诊断为淋巴瘤，并且推荐对其进行严密的分期和随访；不应该基于这一发现对这些患者按淋巴瘤进行治疗。

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作为一种单独类型出现²³。基因表达谱研究也提供了支持这种分类的证据²⁴。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损伤。其特点为病程进展缓慢，且很少扩散至皮肤以外的部位。PCFCL 患者 BCL6 一定是阳性的，滤泡性生长型患者可能是 CD10 阳性。BCL2 通常是阴性或弱阳性（主要见于生长模式为滤泡型的患者）。PC-FCL 预后很好，5 年生存率为 95%^{23,25}。PC-FCL 必须与原发性皮肤弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（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^{26,27}。

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)

DLBCL 的一些新的类别被定义为结外原发病灶，且与 EBV 或 HHV8 等病毒相关。两个交界性类型也被包括在内，以纳入不能够区分是成人伯基特淋巴瘤 (BL) 还是 DLBCL、原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤 (PBML) 或结节硬化型经典霍奇金淋巴瘤 (NSCHL) 的患者。ALK 阳性的 DLBCL、浆母细胞淋巴瘤和原发性渗出性淋巴瘤被认为是不同类型。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, 非特指性 (NOS)

2008 年分类中包括了一种新的类别：DLBCL, NOS，以纳入 GCB 亚型、ABC 亚型以及其他不属于四种特定亚型[富含 T 细胞/组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤、原发性中枢神经系统 DLBCL、原发性皮肤 DLBCL（“腿型”）或老年人 EBV 阳性 DLBCL]中任何一种的 DLBCL 病例。

基因表达谱 (GEP) 已经被用于确定 DLBCL 的不同亚型：生发中心 B 细胞 (GCB) 亚型、活化 B 细胞样 (ABC) 亚型、原发纵隔 B 细胞淋巴瘤 (PMBL) 和第 3 亚型（该型包括所有不能分类为 GCB、ABC 或 PBML 的病例）²⁸。目前还不推荐将 GEP 作为临床常规应用。已经开发出用 CD10、BCL6、IRF4/MUM1、GCET1 和 FOXP1 的组合的免疫染色算法来区分这两种

亚型^{29, 30}，GCB 患者的结局好像出现好转，但亚型分类不会影响目前的治疗选择³¹⁻³³。

B 细胞淋巴瘤，BL 和 DLBCL 的中间型

伯基特淋巴瘤（BL）的特点是存在 t(8;14)，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³⁴。不过，DLBCL 也会发生 *MYC* 基因的易位。最近的 GEP 研究证实，根据现有的形态学、免疫表型和基因异常的标准来区分 BL 和 DLBCL，其重现性不可靠^{35, 36}。成熟的侵袭性 B 细胞淋巴瘤中，在没有 BL 的分子特征（non-mBL），而存在 *MYC* 重排³⁶ 以及 t(8;14) 和 t(14;18) 同时易位时，预后较差³⁷。

这种临时类型代替了 2001 年 WHO 分类中的“非典型伯基特淋巴瘤”。这种新的类型纳入既有 DLBCL 特征、又有 BL 特征，但是由于生物学和临床原因，不能被诊断为 DLBCL 或者 BL 的淋巴瘤，包括形态上介于 BL 和 DLBCL 之间而免疫表型接近 BL（CD10 阳性、BCL6 阳性、BCL2 阴性和 IRF4/MUM1 阴性或弱阳性）的淋巴瘤、形态上与 BL 相似但是 BCL2 为阳性的淋巴瘤以及同时存在 *MYC* 与 *BCL2* 重排（双重打击）及复杂核型的淋巴瘤。

介于 PMBL 和 NSCHL 之间的 B 细胞淋巴瘤

根据其独特的临床和形态特征，原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤（PMBL）被认为是 DLBCL 的一种亚型。结节硬化型经典霍奇金淋巴瘤（NSCHL）是霍奇金淋巴瘤（HL）最常见的类型。这两种肿瘤都发生在纵隔，主要影响青少年和青壮年。GEP 研究显示 PMBL 和 CHL 的关系密切。PMBL 中高表达的基因中大约有三分之一也在经典型霍奇金淋巴瘤（CHL）细胞中进行特征性表达³⁸。Traverse-Glehen 等报告了既有 CHL、又有 B 细胞 NHL 生物学和形态学特征的交界性病例，即“纵隔灰区淋巴瘤”（MGZL）³⁹。

这种临时类型包括具有 CHL、DLBCL，尤其是 PBML 重叠特征的淋巴瘤。这些病例在形态学上类似于有 CD20 及其他 B 细胞相关标记物高表达的 NSCHL。类似 PBML 的病例可能有弱阳性表达或不表达 CD20，高表达 CD30 和 CD15。相比 CHL 或 PBML，这些淋巴瘤有着更具侵袭性的疾病过程和更差的结局。

原发性皮肤 DLBCL（腿型，PC-DLBCL）

PC-DLBCL（腿型）是 DLBCL 中一种少见的类型，由大的转化 B 细胞组成，最常发生于腿部（85-90%），也会发生于其他部位（10-15%）²⁵。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^{25, 40, 41}。这些肿瘤能够扩散至皮肤之外的其他部位，包括中枢神经系统（CNS）。研究报告 17-47% 的 PC-DLBCL 患者出现皮肤以外复发^{25, 42, 43}。在一项对 PC-DLBCL 患者（n=60）的研究中，CNS 是疾病内脏进展的最常见位置，占出现皮肤以外复发患者的 27%（或研究中所有患者的 12%）⁴²。PC-DLBCL 皮肤以外复发的高发生率导致与其他皮肤 B 细胞淋巴瘤相比，尤其当涉及多处皮肤病变时，其预后较差⁴²。

WHO2008 年对成熟 T 细胞/NK 细胞淋巴瘤的分类

2008 年 WHO 分类中皮肤 T 细胞淋巴瘤的分类改编自 EOTRC 分类²³。新的分类包括原发性皮肤 γ - δ T 细胞淋巴瘤、原发性皮肤侵袭性亲表皮 CD9 阳性细胞毒性 T 细胞淋巴瘤以及原发性皮肤小型/中型 CDE4 阳性 T 细胞淋巴瘤。间变性大细胞淋巴瘤（ALCL）-ALK 阴性型现已从 PTCL-NOS 中划出，成为一种临时类型。

ALCL

ALCL 的比例低于 NHL 病例总数的 5%。现在公认 ALCL 有三种不同亚型：ALK 阳性 ALCL、ALK 阴性 ALCL 和原发性皮肤性 ALCL。原发性皮肤性 ALCL 是成熟 T 细胞淋巴瘤的一种独特亚型。ALK 阳性 ALCL 最常见于儿

童和青壮年。其特点是 t(2;5) 易位导致间变性淋巴瘤激酶 (ALK1) 蛋白的过量表达, 占患者总数的 40–60%^{44,45}。虽然该病在临床上具有侵袭性, 但是通过 CHOP 化疗, 治愈的可能性很大。ALK 阳性 ALCL 和 ALK 阴性 ALCL 的区别在 2001 年 WHO 分类中未作要求。现在已经清楚 ALK 阳性 ALCL 是定义明确的临床病理学类型。国际外周 T 细胞淋巴瘤项目报告 ALK 阳性 ALCL 患者的结局优于 ALK 阴性 ALCL 患者[5 年无失败生存率 (FFS): 60%vs36%; 5 年总体生存期: 70%vs49%]⁴⁶。与先前的报告相反, ALK 阴性 ALCL 患者的结局要比 PTCL-NOS 患者好。其 5 年 FFS (36%vs20%) 以及 OS (49%vs32%) 均优于 PTCL-NOS。GELA 研究的一项最新分析发现, 年龄以及 β 2-微球蛋白, 而非 ALK1 的表达, 是 ALCL 结局的重要指标; 但是, 年龄与 ALK1 的表达密切相关⁴⁷。虽然 ALK1 为阴性, 但患有原发性皮肤性 ALCL 的患者拥有很好的 5 年 OS (90%); 其 5 年 FFS 率为 55%。该研究中的发现证实应该将 ALK 阴性 ALCL 与 ALK 阳性 ALCL 以及 PTCL-NOS 相区分。

基于最近的发现, 2008 年 WHO 分类中已经包括了 ALK 阴性 ALCL 临时类型。ALK 阴性 ALCL 与 ALK 阳性 ALCL 在形态学上一致, 能够弥漫性高表达 CD30, 但不表达 B 细胞抗原, 并且存在 ALK1 表达缺失。其预后处于 ALK 阳性 ALCL 和 PTCL-NOS 之间。

缓解标准

国际工作组 (IWG) 于 1999 年发布淋巴瘤缓解标准的指南。该缓解标准的依据是 CT 扫描测量肿大淋巴结体积的缩小程度, 以及骨髓穿刺涂片和活检确定的骨髓受累程度⁴⁸。2007 年, 国际协调计划对指南进行了修订, 在淋巴瘤缓解的定义中融入 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⁴⁹。由于可用 PET 扫描结果来确定残余病灶是部分缓解 (PR) 还是完全缓解 (CR), 修订后的指南实际上取消了完全缓解不确定 (CRu) 的概念。应用该修订后的指南, 淋巴瘤缓解程度分为完全缓解、部分缓解、稳定 (SD) 和疾病复发

或进展 (PD)。然而, PET 在判断缓解方面的应用局限于特定组织, 活性肿瘤需要具有可靠的 FDG 摄取。然而, 修订的缓解标准迄今只用于 DLBCL 及霍奇金淋巴瘤, 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。

诊断

对于所有病例, 最重要的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^{50,51}。由于修订的 REAL/WHO 分类同时依据形态学和免疫表型两个方面, 因此单独的 FNA 无法作为诊断 NHL 的可靠工具。然而, 在严格选择的条件下, FNA 联合其他辅助技术就能够提供准确诊断, 从而避免进行更具创伤性的活检。最近的研究显示, FNA 与免疫组化法 (IHC)、流式细胞术相结合的诊断, 其准确性显著提高^{52–54}。

《NCCN 指南》中, 单用 FNA 不适于进行 NHL 的初始诊断, 不过足以确定 NHL 是否出现复发。然而, 在特定的情况下, 当获得淋巴结不易时, 空芯针活检和 FNA 联合, 并结合适当的辅助技术[PCR 法检测 *IGHV* 和/或 T 细胞受体 (*TCR*) 基因重排; FISH 检测主要染色体易位; 免疫表型分析]可以为诊断提供足够的信息。该方法尤其可用于诊断 CLL。在其他类型表现为白血病期时, 如 FL 或 MCL, 依然倾向于采用活检确定组织学亚型。

对于区分 NHL 各种亚型，确定正确的诊断，进行免疫表型分析是十分必要的。可通过流式细胞术和/或免疫组化法（IHC）分析免疫表型，具体选择那种方式取决于抗原、血液病理医师的专业技能和已有资源。对于某些病例，流式细胞术和 IHC 是互补的诊断工具⁵⁵。特定情况下，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。

免疫表型/基因检测算法

2008 年 WHO 分类公布之后，《NHL 指南》专家组开发了一系列用于诊断成熟淋巴瘤免疫表型的算法。这些算法的应用应该结合临床和病理学的相关内容。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。

初步评估应从形态学、临床和免疫表型分析方面开始。形态学评价包括测定细胞的大小（小细胞、中等细胞或大细胞），有无间变性。临床特征包括患者年龄和病变部位（结内、结外、和结外部位皮肤 vs 其他特定部位）。初步的免疫表型分析应包括泛 B 和泛 T 细胞抗原。基于形态学和临床特征，初步分析中也可以包括一些 B 细胞和 T 细胞亚群的抗原。

B 细胞淋巴瘤（表达一个或多个 B 细胞抗原——CD20、Pax5、CD79a、CD19、CD22）

小细胞：

小细胞淋巴瘤[CLL/SLL、套细胞淋巴瘤（MCL）、毛细胞白血病（HCL）、脾边缘区淋巴瘤、结外边缘区淋巴瘤、结内边缘区淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤]的鉴别诊断中，分析的免疫表型包括 CD5、CD10、CD23、细胞周期蛋白 D1、BCL6、BCL2，如果怀疑为 HCL，则还需包括 CD25 和 CD103。

CLL 和 MCL 均为 CD5+B 细胞淋巴瘤。CLL 通常是 CD5+、CD23+及细胞周期蛋白 D1-。但是，一些 CLL 病例有非典型的免疫表型（CD23 弱阳性或阴性）。t(11;14)染色体易位导致的细胞周期蛋白 D1 表达失调可见于绝大多数 MCL 病例^{56,57}。虽然这种易位可见于多种骨髓瘤，但是在其他 NHL 中没有发现。

基于 CD5 表达的初步分类。如果 CD5 为阳性，需对 CD23 和细胞周期蛋白 D1 进行验证性研究，以区分 CLL 和 MCL。在区分 CLL 和 MCL 时，对 CD23 进行分析是有帮助的，但是细胞周期蛋白 D1 表达是最可靠的标记物。因此，用 FISH 方法对细胞周期蛋白 D1 进行的免疫表型分析或对 t(11;14)进行的细胞遗传学分析，可以帮助确诊 MCL。曾经有过极少见的 MCL 病例报告，其细胞周期蛋白 D1 和 t(11;14)均为阴性⁵⁸。必须十分谨慎，且请专家会诊后才能下此诊断。

如果 CD5 为阴性，那么应该再根据 CD10 进行分类。CD10 阳性（必须经形态学验证为肿瘤细胞，而非残余活性或植入性滤泡）提示滤泡性淋巴瘤，可以通过对 BCL6、BCL2 进行染色，以及用 FISH 或 PCR 方法对 t(14;18)进行检测，以验证这一诊断，因为在 90%的 FL 病例中，t(14;18)导致 BCL2 过度表达⁵⁹。FL 也是 CD20+、CD5-和细胞周期蛋白 D1-，并且通常能够发现 CD21+或 CD23+滤泡树突细胞（FDC）的结节聚集。当 CD10 为阴性时，鉴别诊断包括 MZL、LPL 和 HCL；CD103 和 CD25 的免疫表型分析可以用于确定毛细胞白血病（HCL）。如果两者均为阳性，推荐诊断为 HCL，因为 HCL 具有膜联蛋白-1 高度表达的特征，可以通过膜联蛋白-1 染色来验证诊断结果。

CD103 阴性的小 B 细胞淋巴瘤可以通过胞浆免疫球蛋白轻链染色进行进一步分类。如果胞浆轻链为阴性，那么最可能的诊断为 MZL 中的一种，其进一步分类可以通过综合形态学和临床特征（结外、结内和脾内）进行。如果胞浆免疫球蛋白为阳性，鉴别诊断包括 MZL 或淋巴浆细胞淋巴瘤（LPL）。区分基于形态学、临床和实验室（单克隆 γ-球蛋白病）特

征的综合分析，而细胞遗传学特征（脾 MZL 的 7q 缺失，一些结外 MZL 的 t(11;18) 易位，vsLPL 中 6q 缺失）对区分也有所帮助。

中等细胞

对于中等细胞淋巴瘤[BL、DLBCL、MCL 母细胞样变异型、B 细胞淋巴瘤、介于 BLBCL 和 BL 之间的中间型（U-DLBCL/BL）]，其免疫表型分析包括 CD5、CD10、BCL2、BCL6、细胞周期蛋白 D1 和 Ki67。

与小细胞淋巴瘤一样，中等细胞淋巴瘤的初步分类也基于 CD5。如果 CD5 为阳性，鉴别诊断为 MCLvsDLBCL，可以根据细胞周期蛋白 D1、BCL6 和 IRF4/MUM1 的分析进行确诊。BCL6 重排与多种染色体易位相关，在大约 28-35% 的 DLBCL 中可观察到 3q27 染色体的易位⁶⁰。IRF4/MUM1 是一种骨髓瘤相关的癌基因，t(6;14) 染色体易位导致其激活，可见于 73% 的 DLBCL 病例⁶¹。细胞周期蛋白 D1 阳性能够证实母细胞样 MCL 的诊断。如果细胞周期蛋白 D1 为阴性，则可确诊为 CD5+DLBCL，此时无需考虑 BCL6 和 IRF4/MUM1 的表达。

如果 CD5 为阴性，则根据 CD10 表达进行分类。如果 CD10 为阳性，鉴别诊断包括 BL 和 U-DLBCL/BL。可以通过 Ki67、BCL2 和 BCL6 进行进一步的分类。BCL6+、BCL2- 和 Ki67（95%或以上）可以被诊断为 BL，尤其是在儿童病例中。在成年人中，当怀疑为 BL 时，可以通过用 FISH 检测 MYC、BCL2 和 BCL6（可能需要）来确定 MYC 是否存在重排，并检测 MYC 和 BCL2 的双重重排（双重打击）是否存在，尤其存在 BCL2 表达时⁵⁹。如果 MYC 为阳性，且 BCL2 和 BCL6 没有重排，可以诊断为 BL。如果 BCL2 或 BCL6 存在重排，无论有没有 MYC 的重排，都可以诊断为 U-DLBCL/BL。CD10 阴性的中等大小 B 细胞肿瘤一般归类于 U-DLBCL/BL。如果 IHC 结果显示 BCL2 和 BCL6 均为阳性，则应该通过 FISH 来检测 MYC、BCL2 和 BCL6，以确定是否为预后较差的双重打击 U-DLBCL/BL。

大细胞：

DLBCL-NOS、新近被描述的 DLBCL 亚型以及 MCL 多形性变异型的特点是均为大细胞。大细胞淋巴瘤的免疫表型分析包括 CD5、CD10、BCL6 和 IRF4/MUM1。初步分类基于 CD5 表达进行。如果 CD5 为阳性，则应测定细胞周期蛋白 D1 的表达，以区分多形性 MCL 和 CD5+DLBCL, NOS，后者的 BCL6 和 IRF4/MUM1 表达多变。如果 CD5 为阴性，诊断为 DLBCL，可以根据 CD10 表达继续分类。CD10 阳性可以确诊为 DLBCL, NOS（GCB 亚型）。如果 CD10 为阴性，可以对 BCL6 和 IRF4/MUM1 进行验证性分析，以区分 GCB 亚型（BCL6+和 IRF4/MUM1-）和非 GCB 亚型。临床上没有必要区分 GCB 和非 GCB 亚型。最近描述的 DLBCL 亚型（老年人 EBV+DLBCL、慢性炎症相关性 DLBCL、ALK1+DLBCL、浆母细胞淋巴瘤）通常与非 GCB 源性亚型的免疫表型谱一致；因此，非 GCB 亚型免疫表型应该在合适的临床机构进行进一步的分析，以检测这些亚型。

其余标记物（CD20、PAX5、CD30、ALK1、CD138 和胞浆免疫球蛋白，以及对 HHV8 和 EBV 的检测）对于大 B 细胞淋巴瘤的进一步分类可能有所帮助。在 CD20 和 PAX5 均为阳性的肿瘤中，CD30 若为阳性则支持诊断为 PMBL。如果 CD30 为阳性，并且形态学与 CHL 重叠，那么检测 CD15 可能会有所帮助：如果 CD15 为阳性，那么根据形态特征，支持诊断为 U-DLBCL/CHL 或 CHL。如果 CD15 无表达，则支持诊断为 PMBL。CD20 和 PAX5 表达的缺失以及 IRF4/MUM1 和 CD138 的表达，提示 B 细胞终末分化，鉴别诊断包括 ALK 阳性 DLBCL、浆母细胞淋巴瘤和原发性渗出性淋巴瘤。ALK 阳性 DLBCL 的特点是 ALK 蛋白表达和 CD30 表达缺失。该病具有侵袭性临床过程，结局较差⁶²。如果 ALK 为阴性，可以根据 EBV 和 HHV 的染色结果进行进一步的分类。EBV+和 HHV8-提示浆母细胞淋巴瘤。原发性渗出性淋巴瘤为 HHV8+，CD30+，而 EBV 为阳性或阴性。与 HHV8+多中心 Castleman 病相关的 DLBCL 是 CD20+/-、HHV8+，并具有特征性形态特征。在这些 DLBCL 亚型中，许多亚型有浆细胞分化，并且可以检测到胞浆免疫球蛋白。

皮肤 B 细胞淋巴瘤

在 WHO 分类中，包含了原发性皮肤 B 细胞淋巴瘤的三种主要类型：PC-FCL、PC-DLBCL（腿型）和原发性皮肤 MZL（PC-MZL）。PC-MZL 表达 CD20 和 BCL2，但是 CD5、CD10 和 BCL6 为阴性⁶³。PC-FCL 是一种惰性疾病，具有生发中心表型；但是，大多数 PC-DLBCL（腿型）是一种侵袭性肿瘤，有活化 B 细胞表型⁶⁴。

免疫表型分析包括 CD10、BCL2、BCL6、IRF4/MUM1 和滤泡树突细胞（FDC）标记物（CD21 或 CD23），以检测是否有肿瘤性滤泡或肿瘤植入生发中心。根据 CD10 进行初步分类。肿瘤细胞 CD10 阳性提示为 PC-FCL；但是，许多 PC-FCL 病例也为 CD10-。如果 CD10 为阴性，那么根据 BCL2 的表达进行鉴别诊断。在 PC-FCL 中，BCL2 通常为阴性，但是在 PC-DLBCL 中显示高表达。当 BCL2 为阴性时，有必要对 BCL6 和 IRF4/MUM1 进行免疫表型分析，以区分 PC-FCL 和 PC-MZL。PC-FCL 一定具有 BCL6 阳性和 IRF4/MUM1 阴性，但是 PC-MZL 是 BCL6 阴性，而 IRF4/MUM1 为阳性或阴性。如果 BCL2 为阳性，那么对 IRF4/MUM1 的分析有助于区分 PC-FCL 和 PC-DLBCL（腿型），因为 PC-FCL 通常是 IRF4/MUM1 阴性，而 PC-DLBCL（腿型）通常是 IRF4/MUM1 阳性。

T 细胞淋巴瘤（表达一个或多个泛 T 抗原（CD2、CD3、CD5、CD7、CD43、CD45RO））

T 细胞淋巴瘤（间变性）

在具有间变性形态的病例中，进行的免疫表型分析包括对 CD30、CD15、PAX5、ALK 和 EBV-EBER 的检测。ALCL 有 CD30 的弥漫性高表达。如果 CD30 为阳性，则对 ALK1 进行分析以确定是否为 ALK 阳性的 ALCL。如果 ALK1 为阴性，那么对 CD15 和 PAX5 进行分析对于鉴别诊断非皮肤 ALK 阴性 ALCL 和 CHL 是必要的。ALK 阴性的 ALCL 为 PAX5 阴性，然而 CHL 通常显示 CD15 的表达，且 PAX5 有弱阳性表达。

T 细胞淋巴瘤（非间变性）

蕈样肉芽肿（MF）和 Sezary 综合征（SS）是缺少间变性形态的皮肤 T 细胞淋巴瘤（CTCL）最常见的类型。原发性的 CTCL 十分罕见。在 WHO 分类中，原发性 CTCL 类别下包含三种罕见的临时类型：原发性皮肤 γ δ T 细胞淋巴瘤、原发性皮肤侵袭性亲表皮 CD8 阳性细胞毒性 T 细胞淋巴瘤（AECTCL）和原发性皮肤 CD4 阳性小/中等 T 细胞淋巴瘤。

对于皮肤 T 细胞淋巴瘤的诊断，其免疫表型分析包括 CD2、CD5、CD7、CD4、CD8、CD30、CD56、 β F1 及细胞毒性颗粒蛋白（CGP）。可根据 CD30 的表达进行初步分类。原发性皮肤 CD30 阳性 T 细胞淋巴增殖性疾病（LPD）往往是 CD30 均一性高表达，即使是形态上没有呈明显的间变性；而在 MF 和 ATLL 中可见一些 CD30+细胞。在亲表皮性皮肤 T 细胞淋巴瘤中，如果 CD30 为阴性，那么应根据 CD4 和 CD8 的表达进行鉴别诊断。如果 CD4 为阳性，则应该鉴别诊断是 MF/SS 还是成人 T 细胞白血病淋巴瘤（ATLL）。ATLL 和 MF/SS 均缺乏 CGP。ATLL 为 CD25 阳性，而 MF/SS 为 CD25 阴性；流行病学显示了这一特点，并可以被 HTLV1 血清学检测所证实。如果 CD4 为阴性，而 CD8 为阳性，那么其诊断可能是具有侵袭性临床过程的 AECTCL⁶⁵。由于少数 MF 病例为 CD30+、CD4-及 CD8+/-，应该通过其特征性免疫表型（CD4-、CD3+、CD8+、CD5-和 CD45RO-）来确诊 AECTCL。皮肤 γ - δ T 细胞淋巴瘤具有亲表皮性，但是通常会侵入真皮和皮下组织；常常是 CD4-CD8-CD5-CD56+，但也可能会表达 CD8， β F1 染色为阴性，而细胞毒性颗粒蛋白（CGP）为高表达。皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤通常为 CD3+CD7+CD8+ β F1+，并且表达 CGP。

结内淋巴瘤（非间变性）

血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤（AITL）、ATLL、PTCL-NOS 以及 ALCL 的小细胞变异型均属于这一类别。免疫表型分析包括对 CD5、CD4、CD8、CD30、ALK1、CD10、BCL6、PD1、CD21、CD23 和 EBV-EBER 的检测。滤泡辅助性 T 细胞标记物 CD10、BCL6、PD1 和 CD4 有助于区分 AITL 和

PTCL-NOS 以及 ATLL。根据 ALK 和 CD30 的表达进行初步分类。如果 CD30 和 ALK 为阴性，CD10、BCL6、PD1 和 CD4 为阳性，那么可能的诊断是 AITL。可以通过检测 FDC 表达 CD21 和 CD23 以及典型的 EBV+大 B 细胞进行确诊。如果滤泡辅助性 T 细胞标记物缺失，则鉴别诊断包括 ATLL 和 PTCL-NOS；CD25 的表达、临床特征和 HTLV1 抗体检测能够确诊 ATLL。

结外无皮肤病变淋巴瘤（非间变性形态）

结外 NK/T 细胞淋巴瘤（ENKTCL），鼻型、肠病相关性 T 细胞淋巴瘤（EATL）、肝脾 T 细胞淋巴瘤（HSTCL）、PTCL-NOS 和 ALCL 的结外受累、ALK+小细胞的组织细胞丰富变异型均属于这一类别。鉴别诊断受到特定临床表现的影响。可以根据 EBVEBER 的情况进行初步分类。如果 EBER 为阳性，提示应诊断为 ENKTCL，可以通过检测 CD56 的表达来进行确诊。如果 EBER 为阴性，则鉴别诊断包括 EATL、HSTCL、ALCL、ALK+小细胞组织细胞丰富变异型和结外 PTCL-NOS，具体诊断取决于临床特征。可以根据 CD30 和 ALK1 的表达进行分类。如果 ALK 为阴性，那么测定 β F1、CD4、CD5、CD8 和 CD30 的表达可能有助于进一步分类：EATL 为 β F1+CD30+CD56-/+，而 HSTCL 通常是 β F1-、CD30-、CD56+。

检查

基本检查程序包括全面体检，应特别关注带有淋巴结的区域、肝脏和脾脏的体积、症状表现、体能状态等；实验室检查包括 CBC、血清乳酸脱氢酶（LDH）、乙型肝炎病毒检测（详见下文）、生化常规，以及口服和静脉注射造影剂进行的胸部/腹部/骨盆 CT 检查（除非患者同时患有肾功能不全）。当治疗用药中含有蒽环类药物和蒽二酮时，推荐使用 MUGA 扫描或超声心动图进行检查。对所有考虑进行治疗的患者来说，骨髓活检±穿刺涂片是必需的；但是在有些情况下可能会被推迟进行（见下文）。由于存在乙型肝炎病毒再活化的风险，专家组推荐，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，有报告指出单纯化疗的患者也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，均应考虑进行乙型肝炎病毒检测（请参阅下文支持治疗章节的“乙肝病毒再激活”）。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验。

可选检查（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⁶⁶。

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。骨髓受累发生比例在低级淋巴瘤为 39%；中级淋巴瘤为 36%；高级淋巴瘤为 18%。在中级或高级淋巴瘤患者中，骨髓受累者生存期显著缩短⁶⁷。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。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，免去骨髓活检是安全的⁶⁸。在皮肤 B 细胞淋巴瘤中，必须对 PC-DLBCL（腿型）进行骨髓活检，因为该种肿瘤的侵袭性非常强，可能需要全身性治疗，但是对于 PC-FCL 和 PC-MZL，骨髓活检的作用并不明确。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^{69,70}。

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，如果推荐进行观察，初始分期骨髓检查由于不会改变临床推荐可以推迟进行。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⁷¹。如果考虑使用放射免疫治疗，则推荐进行双侧空芯针活检。

FDG-PET 扫描已经用于 NHL 患者的初始分期、再分期以及随访⁷²。最新荟萃分析表明，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⁷³。在进行霍奇金淋巴瘤、DLBCL 以及滤泡性淋巴瘤的诊断时，FDG-PET 几乎普遍呈阳性⁷⁴，在大约 90% 的 T 细胞淋巴瘤⁷⁵以及结内 MZL 中呈阳性，但对结外 MZL71 的敏感性较差⁷⁶。然而，包括结节病、感染以及炎症在内的许多良性疾病均能导致 PET 扫描的假阳性，增加了解读难度。对于小于 1cm 病灶的检查，PET 扫描不能可靠显示。目前，PET 扫描是霍奇金淋巴瘤以及 DLBCL 治疗前评估的一部分，并且对其他组织学病变的选定患者可能也有助于诊治。根据新的缓解标准（见上文），治疗前 PET 在对疗效评价的解释中有着极其重要的作用。在诊断中，虽然 PET 扫描可能检测出其他病灶，但仅改变了 15% 到 20% 患者的临床分期，并且仅有 8% 的患者治疗相应进行了改变。PET 扫描一般会与诊断性 CT 扫描联合使用。

在美国，PET-CT 联合在很大程度上取代了专用 CT 扫描。与单独使用全剂量诊断 CT 或 PET 相比，该诊断检测方法在疾病分期和再分期过程中有明确的优势^{77,78}。在一项回顾性研究中，我们发现与常规增强 CT 相比，在霍奇金病或高级别 NHL 患者的淋巴结和器官受累的检查中，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⁷⁸。目前另一项前瞻性研究（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 具有良好相关性⁷⁷。但是，不进行静脉注射造影以及分辨率降低，使解读一些患者的解剖定位和 FDG 高亲和性区域变得困难。在进行淋巴瘤的初步分期和疗效评价时，PET-CT 扫描是否能够取代 CT 扫描诊断，尚需要进行更深入的研究。专家组已经将 PET-CT 扫描作为一种对选定患者的可选检查程序。

支持治疗

乙型肝炎病毒再激活

据报告，接受化疗±抗 CD20 单克隆抗体治疗的患者中会发生乙型肝炎病毒（HBV）再激活。单用利妥昔单抗也会引发乙型肝炎病毒的再激活⁷⁹。乙型肝炎病毒再激活可能会导致暴发性肝炎、肝功能衰竭和死亡。从开始进行利妥昔单抗治疗到诊断出肝炎，其中位时间大约为 4 个月（见 www.fda.gov 网站中的利妥昔单抗说明书）。

对于存在乙型肝炎病毒再激活风险的患者，其检查应该包括：乙型肝炎病毒表面抗原（HBsAg）和乙型肝炎病毒核心抗体（HBcAb）。在 MSKCC 进行的一项所有患者接受免疫抑制剂（化疗、抗体治疗、大剂量地塞米松）治疗的前瞻性研究中，1% 的患者为 HBsAg 阳性，9% 的患者为 HBcAb 阳性⁸⁰。MDACC 开展的一项回顾性研究也报告了相似的结果（HBsAg 阳性和 HBcAb 阳性患者分别为 2% 和 8%）⁸¹。HBsAg 阳性患者的 HBV 再激活风险要比 HBcAb 阳性患者高⁷⁹。一项前瞻性研究调查了 100 位接受化疗进行淋巴瘤治疗的中国患者，在细胞毒性治疗期间，HBsAg 阳性患者中有 67% 患上肝炎，而在 HBsAg 阴性患者中仅有 14% 患上肝炎⁸²。再激活的其他风险因素还包括：年龄小、男性、治疗前病毒载量高以及免疫抑制剂治疗时间长^{83,84}。有报告称 HBcAb 阳性患者使用利妥昔单抗后，引发了致命的 HBV 相关肝病。一项对意大利 HBcAb 阳性淋巴瘤患者的回顾性研究发现，联合应用利妥昔单抗和化疗的患者中有 2.7% 患上 HBV 相关肝病，而在单纯化疗的患者中为 0.8%。在接受观察或其他治疗（放疗、抗生素治疗和干扰素治疗）的患者中，没有观察到 HBV 相关肝病的出现⁸⁵。

预防性抗病毒治疗对于预防 HBsAg 阳性的患者接受化学免疫治疗期间的乙型肝炎病毒再激活是有效的⁸⁶⁻⁸⁸。对接受化疗的 HBsAg 阳性患者的 14 项研究的系统性回顾显示，预防性使用拉米夫定使得接受化疗的 HBsAg 阳性患者出现乙型肝炎病毒再激活的风险降低≥79%；也可能会降低 HBV

相关肝功能衰竭和死亡⁸⁶。在预防性使用拉米夫定组患者中，没有出现 HBV 相关肝功能衰竭，而在对照组的 162 位患者中，有 21 位出现 HBV 相关肝功能衰竭。所有预防性使用拉米夫定组患者中，仅有 4 位因为 HBV 而死亡，而在对照组中有 27 位。拉米夫定的耐受性良好，没有副作用。在一项规模较小的随机研究中，Lau 等人证明拉米夫定预先抗病毒治疗的疗效优于延迟治疗⁸⁹。这项研究随机选取 30 位 HBSAg 阳性的淋巴瘤患者，在化疗前给予拉米夫定，或是因治疗病毒载量增加（根据 HBV DNA PCR 水平）后应用拉米夫定。在被监测的患者中，有 53% 出现 HBV 再激活，其中无一例出现在预防组中。令人关注的是，预防组的临床癌症相关结局也显著优于治疗组。

《NCCN 指南》推荐对接受含利妥昔单抗治疗方案的所有患者进行 HBSAg 和 HBcAb 检测。在一项或两项检测为阳性的患者中，应该通过定量 PCR 对乙型肝炎病毒载量的基线水平进行检测。但是，基线 PCR 阴性并不能排除病毒激活的可能性。对于来自高患病率地区（亚洲、非洲、东欧和南美洲部分地区）或 HBV 患病率未知地区，接受免疫治疗、化疗或化学免疫治疗的所有患者均应进行 HBSAg 和 HBcAb 检测。接受静脉注射免疫球蛋白（IVIG）的患者可能由于 IVIG 治疗而出现 HBcAb 阳性。HBSAg 或 HBcAb 阳性的患者均被推荐进行经验性抗病毒和抗肿瘤治疗。在治疗期间以及治疗结束后 3 个月内，应当通过 PCR 每月对病毒载量进行监测。对于仅接受化疗患者，如果可检测到病毒载量（不依赖于病毒血清学检查），那么应接受预防性治疗。如果病毒载量始终测不到，那么 HBSAg 阳性的患者应进行预防性治疗，HBcAb 阳性的患者也可以考虑进行预防性治疗。如果治疗后病毒载量未能下降，推荐请肝病科医生会诊。但是，由于可能会出现对拉米夫定的耐药，它并不是预防用的最佳药物。存在很多可以进行病毒预防的合适药物，应根据相关医院标准或医生推荐，进行最优选择。预防性治疗的最佳持续时间还没有确定，但是专家组推荐肿瘤治疗结束后还需至少持续用药 6 个月。

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 JC 多瘤病毒导致的严重的、通常为致命性的中枢神经系统感染。在最近对 57 例病例（来自药物不良反应和报告项目研究）的一份报告中，有 52 例淋巴增殖性疾病患者在接受利妥昔单抗和其他治疗（包括造血干细胞移植或应用嘌呤类似物或烷化剂进行化疗）后出现 PML⁹⁰。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 2.0 个月。病死率为 90%。

通常用脑脊液（CSF）或有时用脑组织活检进行 PCR 检测以诊断 PML。PML 没有有效的治疗手段。需要严密监测患者是否出现任何神经系统症状。目前尚没有治疗前评价能够预测 PML 的后续病情变化。

肿瘤溶解综合征

肿瘤溶解综合征（TLS）的特征是化疗将使细胞分解，引起细胞内容物突然释放至血液而导致代谢异常。通常在开始化疗后的 12-72 个小时内观察到 TLS⁹¹。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、急性肾衰和死亡。

Cairo 和 Bishop 最近将 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%⁹²。临床 TLS 是指有临床毒性、需要进行干预的实验室 TLS。临床并发症可能包括肾功能不全、心律失常或癫痫。TLS 的四种主要电解质异常为高钾血症、高尿酸血症、高磷血症和低钙血症。TLS 相关的临床症状包括恶心呕吐、腹泻、癫痫、呼吸短促或心律失常。

如果能在化疗前预期到 TLS 的可能并开始治疗，那么就能很好的防治 TLS。对 TLS 治疗的核心措施是输液和控制高尿酸血症。应该在化疗开始之前给予别嘌呤醇。如果患者经过别嘌呤醇治疗后，尿酸水平还是持续升高，或者有肾功能不全，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 小时对电解质和肾功进行监测，并给予适当治疗。严密的临床监测有助于抢在并发症之前开始治疗，许多患者应进入 ICU 接受治疗。心脏监测或连续心电图有利于及早确定电解质相关的心脏异常。无尿急性肾衰患者可能需要进行透析。

别嘌呤醇是黄嘌呤的类似物，是黄嘌呤氧化酶的竞争性抑制剂，能够阻断嘌呤代谢产物向尿酸的转化。别嘌呤醇能够减少尿酸的形成，从而降低尿酸性尿路病的发病率⁹³。由于别嘌呤醇能够抑制新的尿酸的形成，而不是减少已经存在的尿酸，因此在开始治疗后需要几天的时间才能使尿酸的水平降至正常，因此应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喋呤的清除。

拉布立酶是重组尿酸氧化酶，能够催化尿酸的氧化反应，产生高可溶性、非毒性、且容易排出体外的代谢产物。研究证实在预防和治疗化疗引起的儿童和成人高尿酸血症，拉布立酶十分安全和有效⁹⁴。GRAAL1 (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte) 关于拉布立酶治疗成人淋巴瘤患者的研究中，在诱导化疗期间给予 NHL 患者拉布立酶，评估该药物在预防和治疗高尿酸血症的疗效和安全性⁹⁵。结果显示尿酸水平在首次注射药物后 4 小时内出现下降。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。

Cortes 等人最近报告了一项前瞻性随机对照临床试验，在患血液肿瘤并有 TLS 高风险或潜在风险的成人患者中，对拉布立酶和别嘌呤醇的疗效进行比较⁹⁶。血浆中尿酸的反应率在拉布立酶组为 87%，拉布立酶+别嘌呤醇组为 78%，而别嘌呤醇组为 66%。在整体研究人群、高危 TLS 患者（89%vs68%）以及基线高尿酸血症患者（90%对 53%）中，拉布立酶的作用均优于别嘌呤醇。拉布立酶控制高尿酸血症患者血清尿酸的起效时间为给药后 4 小时，而别嘌呤醇为 27 小时。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。

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。

《NCCN 指南》推荐应在化疗前 2-3 天开始给予别嘌呤醇进行治疗，持续 10-14 天。推荐对有以下任何一种危险因素的患者给予拉布立酶：有任何高危特征存在；需要立即治疗的巨块型病变；不能进行充分输液的患者；别嘌呤醇治疗无效或是急性肾衰患者。在大多数情况下，患者仅需单次给药；重复用药视具体情况而定。

NCCN 指南®

美国国家综合癌症网络公司（NCCN）指南（NCCN 指南）的制定主要针对 NHL 最常见的亚型：

• 成熟 B 细胞淋巴瘤

- 慢性淋巴细胞白血病（CLL）/小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）
- 毛细胞白血病（HCL）
- 滤泡性淋巴瘤（FL）
- 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
- 原发性皮肤 B 细胞淋巴瘤
- 边缘区淋巴瘤 (MZL)
 - 粘膜相关淋巴组织结外 MZL (MALT 淋巴瘤)
 - 胃 MALT 淋巴瘤
 - 非胃 MALT 淋巴瘤
 - 淋巴结 MZL
 - 脾边缘区淋巴瘤
- 套细胞淋巴瘤 (MCL)
- 前体 B 细胞/T 细胞淋巴瘤
 - 淋巴母细胞淋巴瘤
- 成熟 T/NK 细胞淋巴瘤
 - 外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL)
 - 蕈样肉芽肿 (MF) 和 Sezary 综合征 (SS)
 - 成人 T 细胞白血病/淋巴瘤 (ATLL)
 - 结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型 (ENKL)
 - 前 T 淋巴细胞白血病 (T-PLL)

• 移植后淋巴细胞增殖性疾病 (PTLD)

慢性淋巴细胞白血病 (CLL) / 小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL)

CLL/SLL 约占新诊断 NHL 病例的 7%¹¹。CLL 在西方国家中是最常见的成人白血病, 而在东亚地区罕见。2012 年, 仅在美国, 估计就将有 16,060 例 CLL 新发病例, 而同年估计将有 4,580 例患者死于 CLL¹。在形态学上, 白血病细胞为小的、成熟淋巴细胞, 常混合在较大的或不典型细胞、核裂细胞或前淋巴细胞中间¹⁸。CLL 的特点是白血病细胞在外周血、骨髓和淋巴组织出现进展性蓄积。CLL 和 SLL 是同一种疾病的不同表现, 治疗在很大程度上也相同⁹⁷。如果临床表现以淋巴结病变为主, 一般诊断为 SLL; 如果骨髓和血液也发现大量异常淋巴细胞时, 则诊断为 CLL。

诊断

诊断为 CLL 需要外周血中存在至少 5000 个克隆 B 细胞/ μ L¹⁸。如果 B 细胞较少, 并且无淋巴结病变或淋巴增殖性疾病的其他临床特征, 则诊断为单克隆性 B 淋巴细胞增多症 (MBL)。MBL 是一种相对较新的诊断类别, 患者有异常的 B 细胞群, 但是不符合 CLL 的诊断标准⁹⁸。大多数情况下, MBL 有 CLL 的免疫表型 (详见下文)。MBL 患者中常见“有利的”分子损伤, 即突变的免疫球蛋白重链可变区基因 (IGHV) 和染色体异常 del(13q)¹⁹。估计每年有 1.1% 的 MBL 患者进展到需要治疗的 CLL。为区分 MBL 和 SLL, 需要进行 CT 扫描。目前 CLL/SLL 指南包括 CLL/SLL 和 MBL (绝对淋巴细胞计数小于 5000 个 B 细胞/ μ L, 淋巴结小于 1.5cm, 无贫血或血小板减少) 之间的初步分类。推荐对所有诊断为 MBL 的患者进行观察。诊断为 SLL 需要外周血存在的 B-淋巴细胞不超过 5000 个/ μ L, 且存在淋巴结病变和/或脾肿大¹⁸。

需要外周血流式细胞术进行充分的免疫表型分析或石蜡切片免疫组化, 以确诊 CLL/SLL。推荐对 CD3、CD5、CD10、CD20、CD23 和细胞周期蛋白 D1 进行免疫组化分析。免疫组化分析对 CLL/SLL 的诊断十分有用,

尤其在对外周血中 B 细胞数目正常的类型进行诊断时。流式细胞术所做的细胞表面标志包括 κ/λ 、CD19、CD20、CD5、CD23 和 CD10。可进一步采用石蜡切片进行免疫表型检测，以确定谱系和克隆性。

典型的免疫表型包括 CD5+、CD10-、CD19+、CD20 弱阳性、表面免疫球蛋白弱阳性表达、CD23+、CD43+/-以及细胞周期蛋白 D1-。需要对 CLL/SLL 与 MCL 进行区分，因为它们均为 CD5+B 细胞肿瘤。虽然 CD23 在进行区分时通常是有用的，但是细胞周期蛋白 D1-是最为关键的。对 t(11;14) 进行受激细胞遗传学检测和荧光原位杂交 (FISH) 检测，可以帮助区分 MCL 和 CLL。对 del(11q)、del(13q)、12 号染色体三体 and del(17p) 进行 FISH 检测，以及对 IGHV 突变进行分子遗传学分析，能够提供疾病的预后信息和指导治疗。（详见后文讨论部分的“预后影响因素”）。虽然对于 Rai 低危患者，推荐对病情进行观察时，FISH 仅是可选检测，但是如果考虑进行治疗时，则必须进行 FISH 检测。随着时间的推移，细胞遗传学异常可能会发展变化，因此如果患者出现治疗指征，则需再次进行 FISH 检测，以指导进行相应治疗。可以用免疫组化或流式细胞术检测 CD38 和/或 zeta 相关蛋白 70 (ZAP-70) 的表达。但是，对 ZAP-70 表达进行检测（尤其是用流式细胞术）具有难度，除临床试验外，不推荐使用。

由于白血病细胞在体外的增殖活性很低，传统中期细胞遗传学诊断 CLL 比较困难。因此，用 FISH 进行间期细胞遗传学分析是检测具有重要预后意义的染色体异常的标准方法。但是，FISH 仅能检测对所用探针有特异性的异常。细胞因子或 CpG 寡核苷酸刺激已被用于促进高效率的中期分析⁹⁹。最近研究表明，对于 CLL 染色体异常的检测，CpG 寡核苷酸和白介素-2 的刺激作用比 12-氧-十四烷酰-佛波醇-13-乙酸酯 (TPA) 更为有效^{100,101}。CLL 研究协会进行的一项前瞻性研究证实，CpG 寡核苷酸刺激与传统 B 细胞丝裂原刺激相比，更能检测到 CLL 的异常克隆。用 CpG 寡核苷酸刺激中期细胞遗传学分析，所显示的克隆异常与间期 FISH 检测的结果一

致，并且在不同细胞遗传学实验室间具有可重复性¹⁰²。但是，用 CpG 刺激进行 CLL 细胞遗传学分析的方法尚未普及。

预后影响因素

过去十年间，在 CLL 患者中，大量因素已被确定和评估，这些因素除了用于临床分期外，还可以提供有用的预后信息（详见后文讨论部分的“分期”）。这些因素包括血清标记物（如胸苷激酶和 β_2 -微球蛋白 (β_2M)）、遗传标记物（包括 FISH 检测出的 IGHV 突变状态和细胞遗传学异常，如 del(13q)、del(11q)、del(17p)、CD38 表达和 ZAP-70 表达¹⁰³⁻¹¹⁴。

IGHV 突变状态是 CLL 生存结局的重要预测因素。与突变 IGHV 相比，在疾病的各个阶段中，非突变 IGHV（与生殖细胞基因序列的同源性 $\geq 98\%$ ）均显示预后不良和生存期显著减低^{104,109}。此外，涉及到 VH3-21 基因的 IGHV 重排，无论是否突变（通过与生殖细胞基因序列同源性的百分比进行确定），预后均不佳¹¹⁵。对于无需治疗缓解期和/或生存结局，即使多变量回归模型中纳入高风险的基因异常（详见后文讨论部分关于 FISH 检测的细胞遗传学异常），非突变 IGHV 或使用 VH3-21 均已被证明为独立预测因素¹¹⁶⁻¹¹⁹。

CD38 的表达 ($\geq 7\%$ 的 B 淋巴细胞)^{104,105,111,117,118,120} 和/或 ZAP-70 ($\geq 20\%$ 的 B 淋巴细胞)^{103,112-114,121} 也与较短的无进展生存期和总体生存率相关。CD38 和 ZAP-70 阳性均与非突变 IGHV 相关，并已经被推荐作为 IGHV 突变状态的潜在替代标记物^{103,104,114}。但是在一项研究中，多达 28% 的患者出现 CD38 阳性结果和 IGHV 突变状态不一致的情况；而且，在疾病的发病过程中，CD38 的表达水平也不尽相同¹¹⁰。同样的，ZAP-70 阳性和 IGHV 突变状态也在 20-25% 的病例中出现不一致^{113,118}。此外，与 IGHV 突变状态和 CD38 表达水平相比，ZAP-70 阳性被认为可能是疾病结局（例如距首次治疗的生存期）的更强预测因素^{113,121,122}。应注意的是，在实验室

间对 ZAP-70 流式细胞术检测方法进行标准化和提高可重复性仍然是一个难题。

血清 β 2-微球蛋白 (β_2M) 水平升高已被证实是无治疗间隔、治疗反应和总体生存率的强独立预后预测因素，包括在一线化学免疫治疗的患者中¹²³⁻¹²⁵。 β_2M 的一个优点是仅需通过血液样本的标准实验室检测方法，就能够很快地进行检测。Wierda 等人使用常规临床实践（年龄、 β_2M 、淋巴细胞绝对计数、性别、Rai 分期、受累淋巴结的数量）中已有的临床和实验室参数，制定了一个预测列线图，用于估计中位生存时间，以及 5 年和 10 年生存率。此外，根据列线图中 6 个参数所分配分值的总合，形成更简化的预后指数，可帮助将初治 CLL 患者分为三组（低危、中危和高危组）¹²⁶。其中，低危组没有到达预测的中位生存期。中危组和高危组的中位生存期分别为 10 年和 5 年。5 年生存率，低危组是 97%，中危组是 80%，高危组是 55%；10 年生存率，三组分别是 80%，52%和 26%¹²⁶。应注意的是，该预后模型所纳入的最新预后因素（例如：*IGHV* 突变状态、ZAP-70、FISH 检测下的细胞遗传学异常）的数据并不充分。不过，一些研究已经独立地证实该项预后指数能够很好估计 CLL 初治患者，包括疾病早期（Rai0 期）患者，的生存概率和距首次治疗的生存期^{127, 128}。

FISH 检测发现 80% 的 CLL 初治患者有细胞遗传学异常。最常见的异常为 del(13q) (55%)，其次是 del(11q) (18%)、12 号染色体三体 (16%)、del(17p) (7%) 和 del(6q) (7%)¹⁰⁶。del(13q) 的预后较好，并且具有最长的中位生存期 (133 个月)。del(11q) 常常与广泛的淋巴结病变、疾病进展和较短中位生存期 (79 个月) 相关^{106, 129}。在 del(11q) 患者中，ATM 功能完全丧失的患者对辐射或细胞毒药物的反应降低，导致临床结局较差¹³⁰。最近研究显示，联用氟达拉滨和环磷酰胺 (FC) 对 del(11q) 患者的初治有很好疗效，提示为氟达拉滨加用烷化剂可能有助于克服 CLL 患者中 del(11q) 造成的不良预后影响^{118, 131}。del(17p) 常常导

致关键肿瘤抑制基因 *TP53* 的异常，出现无需治疗缓解期缩短、较短中位生存期 (32 个月) 和对化疗反应差¹⁰⁶。德国 CLL 研究组进行的第 III 期随机 CLL8 研究（一线药物 FC vs. 利妥昔单抗结合 FC[FCR]）显示，不论在哪个治疗组中，del(17p) 和非突变 *IGHV* 均是不良生存结局的重要独立预测因素^{132, 133}。del(17p) 的预后重要性可能是依赖于该异常中恶性细胞的比例。英国 CLL4 研究（比较用苯丁酸氮芥 vs. 氟达拉滨 vs. FC 的一线治疗）显示，在 5-10% 细胞具有 *TP53* 缺失（例如 del(17p13.1)）的亚组，和无 *TP53* 缺失（<5% 细胞有缺失）的患者亚组中，也观察到相似结果；10-20% 细胞具有 *TP53* 缺失的患者，其结局与 >20% 细胞具有 *TP53* 缺失的患者相似^{118, 134}。≥10% 细胞具有 *TP53* 缺失的患者，其结局较差，缓解率仅为 29%（6% 完全或淋巴结部分缓解），中位生存率 <6 个月¹¹⁸。与未经治疗的患者相比，在治疗患者中更频繁发现 del(17p)，显示治疗过程中可能发生治疗驱动的克隆选择。实际上，在治疗过程中，的确观察到具有 del(17p) 的 CLL 克隆细胞的出现和蔓延¹³⁵。

可以在没有 del(17p) 存在的情况下观察到 *TP53* 异常^{136, 137}。在对氟达拉滨为基础的治疗方案进行研究时，发现 *TP53* 突变是较短的生存期和化疗耐药的独立预测因素¹³⁶⁻¹³⁹。化疗耐药是由于剩余 *TP53* 等位基因的存在突变¹⁴⁰。因此，不管是否有 17p 染色体的缺失，存在 *TP53* 突变均预示不良生存结局^{136, 137}。

一些大型前瞻性的随机研究对这些影响患者临床结局的因素进行了探讨。在 CALGB9712 研究（一线治疗同步 vs. 序贯联用氟达拉滨和利妥昔单抗）的长期随访中，发现非突变 *IGHV* 是缩短 PFS 和总体生存率的重要独立预测因素，而具有不良风险特征的细胞遗传学异常（例如 del(17p) 或 del(11q)）仍是生存期减短的独立预测因素¹⁴¹。在英国 CLL4 研究中，发现 *TP53* 缺失是预后不佳的最强预测因素^{118, 138}。在没有 *TP53* 缺失的患者亚组中，非突变 *IGHV/VH3-21* 和 β_2M 水平升高 (>4mg/L) 是 PFS 和总

体生存率两者的重要独立预测因素¹¹⁸。此外，del(11q) 和治疗分配是 PFS 的独立预测因素，而年龄是总体生存期的独立预测因素。在德国 CLL8 研究(一线治疗 FC 对 FCR)中，发现 *TP53* 突变、del(17p)、非突变 *IGHV* 和治疗组是 PFS 和总体生存率的重要独立预测因素¹³⁷。

尽管对于 CLL 患者的治疗，这些预后因素能够提供有益的信息，但是不能根据这些因素来决定是否开始治疗。此外，在一般临床实践设定中，除了 del(17p) 和 del(11q) (具有开始治疗的指征) 外，其他预后因素不应决定治疗的选择。

检查

CLL/SLL 的检查与其他淋巴组织肿瘤的检查相似。对于反复感染的患者，免疫球蛋白定量测定能提供有益的信息。 β_2M 检测能提供有用的预后信息^{124,126}。虽然骨髓受累的典型形式(弥漫性或结节性)具有预后意义，但是应当使用更可靠的预后标记物，如 *IGHV* 突变和 FISH 检测的细胞遗传学异常，这些标记物可以通过分析外周血淋巴细胞很容易获得。因此，尽管寻找血细胞减少原因时骨髓活检仍有用，但已不再是评估 CLL 患者的必需检查。

当存在浅表淋巴结肿大时，计算机断层(CT)扫描有助于随访和监测疾病进展。对于贫血患者，应进行网织红细胞计数和直接 Coombs 试验，以评估发生溶血的可能性。一般来说，PET 扫描对于 CLL 是无用的，但如果怀疑存在 Richter 转化，PET 扫描能够引导淋巴结活检。

分期

由于 CLL/SLL 患者普遍存在骨髓和外周血受累，Ann Arbor 分期系统在 CLL/SLL 中的作用有限。在当前 CLL 患者的常规疗法和临床试验中，Rai 分期系统和 Binet 分期系统在世界范围内得到广泛应用^{142,143}。这两种分期系统对肿瘤负荷程度的评估，均仅依赖体检(存在淋巴结受累、脾肿

大和/或肝肿大)和血液参数(存在贫血或血小板减少)。修订的 Rai 分类将患者分为 3 个风险组。低危(Rai0 期；中位生存期为 150 个月)患者的生存率与对应年龄的对照组生存率基本相同。中危(RaiI-II 期；中位生存期为 71-101 个月)患者的生存期较短，特别是当并存其他不良因素(例如：淋巴细胞的倍增时间短于 1 年)时。高危(RaiIII-IV 期，中位生存期 19 个月)患者的预后差¹⁴²。Binet 分期系统基于受累区域的数目以及血红蛋白和血小板的水平，与 Rai 系统相似，能提供与临床结局具有良好相关性的分期¹⁴³。

缓解标准

美国国家癌症研究院资助的 CLL 工作组(NCI-WG)在 1988 年和 1996 年发表了诊断和治疗 CLL 的指南，主要用于促进临床试验设计和实施的一致性。大多数报告缓解结果的 CLL 临床试验，直到近期才使用 1996 年 NCI-WG 指南中设定的缓解标准¹⁴⁴。在 2008 年，对 NCI-WG 指南进行了修订，以反映近期相关领域的进步，如新的预后标记物、诊断参数和治疗方案¹⁸。尤其是 2008 年指南提供了评估和疗效评价的进一步推荐，适用于一般临床实践中的对比临床试验¹⁸。

在临床实践中，疗效评价涉及体检和血液参数的评估。对于完全缓解(CR)，必须符合以下所有标准(治疗完成至少 2 月后)：外周血淋巴细胞计数 $<4 \times 10^9/L$ ；无淋巴结病变(即可扪及淋巴结的直径 $\leq 1.5cm$)；无脾大或肝大；无全身症状(如体重减轻、显著疲劳、发热、盗汗)；在无生长因子支持下，血细胞计数正常(即中性粒细胞 $>1.5 \times 10^9/L$ ，血小板 $>100 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 $>11g/dL$)¹⁸。对于部分缓解，必须至少在 2 个月的持续时间里，符合以下标准中的 2 项：外周血淋巴细胞计数较基线值下降 $\geq 50\%$ 、淋巴结肿大(基于多个受累淋巴结的乘积之和)、肝大、和/或脾大；此外，血细胞计数中至少 1 项正常或 $\geq 50\%$ 的基线值状态持续至少 2 个月。

在临床试验中，CT 扫描是检查腺病和器官受累的理想方法。此外，同样在临床试验中，如果临床 CR 的所有其他标准均符合，应进行骨髓检查，以确认 CR（淋巴细胞 $<30\%$ ，细胞增生正常，无淋巴细胞结节）。对于符合 CR 标准（包括骨髓检查）的患者，如果存在治疗相关性毒性导致的持续血细胞减少，应被视为不完全骨髓恢复的 CR（CRi）¹⁸。

如果包括以下任何一项，将视为疾病进展：淋巴细胞计数较基线值增加 $\geq 50\%$ 、淋巴结肿大、肝大、或脾大、出现新的病灶、或出现疾病导致的血细胞减少（例如血小板计数较基线值减少 $\geq 50\%$ ，血红蛋白含量较基线值减少 $>2\text{g/dL}$ ）¹⁸。对于没有进展性疾病，但是不符合 CR 或 PR 标准的患者，应视为疾病稳定。复发被定义为在初始 CR 或 PR 之后 6 个月或更长时间内，出现疾病进展的证据。难治性疾病被定义为最后一次治疗后 6 个月内，未能取得疾病缓解或疾病出现进展¹⁸。

治疗方案选择

在过去的几十年里，CLL 治疗方案已从烷化剂单药治疗发展到嘌呤类似物和化学免疫的联合治疗。免疫治疗药物如靶向作用于细胞表面抗原（如 CD20、CD52）的单克隆抗体的出现，促进具有不同作用机制药物的结合，发展形成新的有效联合治疗方案。目前正在进行大量临床试验，评估新药的联合治疗方案以及靶向作用于 B 细胞恶性肿瘤的特定通道的试验药物。

一线治疗方案

在一项早期临床试验中，发现苯丁酸氮芥+强的松在晚期 CLL 的初治患者中，疗效与 CVP（环磷酰胺、长春新碱、强的松）和 CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）治疗方案类似¹⁴⁵。CALGB9011 随机研究评估了氟达拉滨、苯丁酸氮芥或两药联合的一线治疗效果（ $n=509$ ）¹⁴⁶。由于出现过强的毒性反应，联合治疗组不得不提前中止实验；缓解率与氟达拉滨单药治疗相似。氟达拉滨与苯丁酸氮芥相比，显著提高 CR 率

（ $20\text{vs}4\%$ ）、PR 率（ $43\text{vs}33\%$ ）、中位缓解持续时间（25 月 vs14 月）和中位 PFS（20 月 vs14 月）。该研究发现两组的中位总体生存期没有显著差异（66 个月 vs 苯丁酸氮芥组的 56 个月），尽管应注意的是，这些结果所包括的数据有些是来自更换治疗组的患者¹⁴⁶。一项欧洲随机研究比较了氟达拉滨和两种以烷化剂为基础的联合方案，即 CAP（环磷酰胺、阿霉素和强的松）和 CHOP 作为一线方案治疗晚期 CLL 患者（ $n=938$ ）的疗效¹⁴⁷。与 CAP 组（ 58% ）相比，氟达拉滨和 CHOP 具有相似的总体缓解率（ORR； 71% ）；氟达拉滨（ 40% ）、CHOP（ 30% ）和 CAP（ 15% ）的 CR 率显著不同，尽管中位生存期均相似（分别为 69，67 和 70 个月）。发现与 CHOP 相比，氟达拉滨具有更好的耐受性。

鉴于诊断为 CLL 的中位年龄是 72 岁（约 70% 的患者在 ≥ 65 岁时被诊断为 CLL）¹⁴⁸，因此在 CLL 治疗中，需着重考虑患者体能对治疗方案的耐受性。CLL 老年患者常常伴有合并症，这些合并症可能降低患者对特定治疗方案的耐受能力¹⁴⁹。德国 CLL 研究组进行的一项 III 期随机试验中，老年患者（年龄 >65 岁；中位年龄为 70 岁）随机进行氟达拉滨或苯丁酸氮芥的一线治疗（ $n=193$ ）¹⁵⁰。氟达拉滨与苯丁酸氮芥相比，显著改善 ORR（ $72\text{vs}51\%$ ）、CR 率（ $7\text{vs}0\%$ ）和中位至治疗失败时间（18 个月 vs11 个月）。但是，氟达拉滨没能显著改善 PFS（中位值 19 个月 vs18 个月）或总体生存结局（中位值 46 个月 vs64 个月）¹⁵⁰。因此，对于不耐受强化治疗方案的 CLL 老年患者（或有合并症的患者），苯丁酸氮芥仍是一个可选的治疗方案。

抗 CD20 单克隆抗体-利妥昔单抗的出现使 CLL 的治疗出现重大进展，尤其是在联合治疗方案方面（详见后文讨论部分）。在一线治疗中，利妥昔单抗单药治疗具有中等疗效，ORR 为 51% ，CR 率为 4% （根据标准 4 周输注的结果； $n=44$ ）；中位 PFS 约为 19 个月¹⁵¹。鉴于具有更好的耐受性，利妥昔单抗单药治疗对于伴有大量合并症或体能状态下降的 CLL 老年患者可能是一个合适的治疗方案。在少量初治 CLL 患者（ $n=28$ ）中，

对利妥昔单抗联合大剂量甲泼尼龙（HDMP）的疗效进行评估¹⁵²。这些患者的中位年龄是 65 岁，其中，大部分患者在基线时具有高风险因素（如高危 Rai 分期为 48%；非突变 *IGHV* 为 57%；细胞遗传学异常为 39%）。利妥昔单抗与 HDMP 联合用药治疗后，患者的 ORR 达 96%，CR 率为 32%。在中位随访 36 个月时，中位 PFS 为 30.5 个月，总体生存率为 96%¹⁵²。在年龄>70 岁（n=8）的较小患者数量的亚组中，所有患者均出现缓解，其中 3 名患者获得 CR（38%）。

两项近期 II 期研究报告了利妥昔单抗和苯丁酸氮芥联合用药作为 CLL 患者（包括老年患者）一线治疗的治疗效果^{153, 154}。在意大利多中心研究中（n=85 可评估患者），老年患者（年龄>60 岁；中位年龄 70 岁）接受苯丁酸氮芥+利妥昔单抗的诱导治疗（最多给药 8 个周期）；缓解者后被随机分组，接受利妥昔单抗维持量（每 2 个月 1 次，持续 2 年）或仅进行观察¹⁵³。在诱导治疗后，患者中 ORR 为 81%，CR 率（通过 CT 扫描进行确认）为 16.5%。患者对治疗方案很好耐受，仅报告 7 名患者（8%）出现治疗相关的严重不良事件。英国多中心研究（n=100）报告了苯丁酸氮芥+利妥昔单抗治疗初治患者（中位年龄是 70 岁；年龄范围是 43–86 岁），获得相似缓解结果和良好的安全性，ORR 和 CR 率分别是 80%和 12%¹⁵⁴。该研究的中位 PFS 约为 24 个月。目前进行中的一项随机 III 期研究正对一线治疗采用苯丁酸氮芥+利妥昔单抗 vs 单用苯丁酸氮芥进行评估（CLL11 研究）。

对于体能适合、没有大量合并症的患者，氟达拉滨构成治疗方案的基础。多项大型随机 III 期试验，比较了相对年轻（中位年龄 58 至 64 岁）的初治 CLL 患者中，氟达拉滨+环磷酰胺与氟达拉滨单药治疗的疗效^{134, 155, 156}。与氟达拉滨单药治疗相比，FC 联合化疗显著改善 ORR（74–94%）、CR 率（23–38%）和 PFS（中位值为 32–48 个月）^{134, 155, 156}。在这些试验中，两组的总体生存率没有显著差异。

正如前面提到的，抗 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗的出现，极大促进了治疗 CLL 有效的化学免疫治疗的进步。CALGB9712 研究比较了氟达拉滨同步或序贯联用利妥昔单抗治疗初治 CLL 患者的疗效^{141, 157}。同步方案具有更高的 ORR（90%vs 序贯组的 77%）和 CR 率（47%vs28%），但代价是 3 或 4 级毒性反应的发生率增高（主要包括中性粒细胞减少和输液相关不良反应）。CALGB9011 临床试验中单用氟达拉滨治疗患者的结局和 CALGB9712 研究中的汇总结果的比较结果显示，氟达拉滨基础上加用利妥昔单抗可延长 PFS 和总体生存期¹⁵⁸。CALGB9712 临床试验的长期随访（中位随访时间为 117 个月）报告 PFS 是 42 个月（5 年 PFS 率是 27%），中位总体生存期是 85 个月¹⁴¹。

M. D. Anderson 癌症中心评估了联合氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗（FCR）作为初始治疗的疗效（n=300），取得了较高的 ORR 和 CR 率^{123, 159, 160}。在中位随访期为 6 年时，ORR 为 95%（CR 率为 72%）；中位至进展时间为 80 月，6 年的总体生存率为 77%¹²³。最近一项大规模的国际随机 III 期临床试验（CLL8 研究）显示，在以氟达拉滨为基础的化疗中加入利妥昔单抗，相比仅给予以氟达拉滨为基础的化疗，能够改善 CLL 患者的临床结局，包括缓解率、PFS 和 OS 等¹³²。在这项临床试验中，体能适合的初治 CLL 患者（中位年龄为 61 岁；n=817）被随机分组，接受多达 6 个疗程的 FCR 或 FC 治疗。FCR 治疗方案与 FC 相比，具有较高的 ORR（95%vs88%）和 CR 率（44%vs22%）。FCR 和 FC 的中位 PFS 分别是 52 个月和 33 个月（ $P<0.001$ ）。随机分组 3 年后，FCR 治疗方案与单用 FC 相比，显著提高 PFS 率（65%vs45%；危险比[HR]=0.56，95% CI 0.46–0.69； $P<0.0001$ ）和总体生存率（87%vs83%；HR=0.67，95% CI 0.48–0.92； $P<0.0001$ ）。FCR 治疗方案与 FC 相比，3 级或 4 级中性粒细胞减少的发病率显著升高（34%vs21%； $P<0.0001$ ）；但是在两个治疗组中，严重感染和治疗相关死亡的发生率相似。根据该临床试验的结果，FDA 批准利妥昔单抗在氟达拉滨和环磷酰胺联合治疗 CD20 阳性初治 CLL 患者中的使用。

喷司他丁是另一种在 CLL 一线治疗中作为化学免疫治疗药物进行评估的嘌呤类似物。在 CLL 研究协会下属两个成员研究所开展的一项 II 期临床试验中 (n=64)，尽管所治病人大部分具有高风险因素（如 53% 具有高危 Rai 分期；71% 为非突变 *IGHV*；52% 有 FISH 异常），联合喷司他丁、环磷酰胺和利妥昔单抗 (PCR) 仍然表现出了显著临床疗效¹⁶¹。在 91% 的患者中观察到缓解 (CR 率为 41%)；中位缓解持续时间 (在缓解患者中) 为 34 个月。试验中所有患者的中位 PFS 约为 33 个月¹⁶¹。药物的毒性处于可控范围，与 FCR 方案相比，骨髓毒性看来相对较少。美国肿瘤研究中心进行的一项基于社区的多中心 III 期随机试验 (n=184)，在未治 (80% 的患者) 或接受过少量治疗患者中，对 PCR 和 FCR 的安全性进行了比较¹⁶²。PCR 和 FCR 的 ORR 相似 (45% vs 57.5%)，但是 PCR 组的 CR 率较低 (7% vs 17%；P=0.04)。两个治疗组中，3 或 4 级感染事件和中性粒细胞减少的发生率相似，但是在 FCR 组中，白细胞减少和血小板减少的发生率较高¹⁶²。总体上，PCR 方案与 FCR 相比，好像在毒性或临床疗效方面并没显示出优势。随后一项试验在未治患者 (n=33) 中，对 PCR 方案不加环磷酰胺 (增大喷司他丁的剂量) 后出现毒性减低的可能性进行了研究¹⁶³。较大剂量喷司他丁和利妥昔单抗 (PR) 合用，结果显示患者的 OR 率为 76%，CR 率为 27%¹⁶³。但是与 PCR 方案的既往数据相比，PR 组较低，且中位无治疗生存期 (16 个月 vs PCR 的 30 个月) 缩短，提示环磷酰胺是 PCR 方案疗效的重要组成部分。

苯达莫司汀是一种含有嘌呤样苯并咪唑环的烷化剂。相对于其他烷基化剂，因为其独特的细胞毒性特性，表现为低的或不完整交叉耐药性^{164, 165}。一项枢纽性 III 期随机研究 (n=319) 比较了苯达莫司汀和苯丁酸氮芥治疗初治 CLL 患者的疗效和安全性^{166, 167}。相比苯丁酸氮芥，苯达莫司汀具有明显提高的 ORR (68% vs 31%；P<0.0001) 和 CR 率 (31% vs 2%；P<0.0001)。在中位观察时间为 54 个月后，苯达莫司汀的中位 PFS 显著延长 (21 个月 vs 9 个月；P<0.0001)¹⁶⁷。在本研究的老年患者 (年龄>65 岁) 亚组中，苯达莫司汀仍保持较高的缓解率和 PFS¹⁶⁸。苯达莫司汀与

苯丁酸氮芥相比，3 或 4 级血液学毒性、感染和胃肠道事件的发生率较高¹⁶⁶。两组间在总体生存率方面没有显著差异，除苯丁酸氮芥以外，尚未在苯达莫司汀和其他一线药物之间进行疗效比较。此外，做为 CLL 患者化学免疫治疗方案的组成部分，相关试验也正在对苯达莫司汀的疗效进行评估。在德国 CLL 研究组 (GCLLSG) 进行的一项多中心 II 期试验 (CLL2M 研究) 中，苯达莫司汀联合利妥昔单抗 (BR) 使初治 CLL 患者 (n=117) 的 ORR 达到 91% (CR 为 33%)¹⁶⁹。在患者数量较少的 del(17p) 亚组 (n=17) 中，ORR (所有部分缓解) 为 43%。在中位观察时间为 15 个月时，中位 PFS 没有达到。最常见的 3 或 4 级不良事件是骨髓毒性 (15% 疗程白细胞减少，6.5% 疗程中性粒细胞减少，6% 疗程血小板减少，5% 疗程贫血) 和感染 (5% 疗程)¹⁶⁹。当前，一项随机 III 期临床试验正对 FCR 和 BR (CLL10 研究) 的疗效进行比较。

阿仑单抗是一种靶向作用于 CD52 的人源化单克隆抗体，最初批准用于氟达拉滨-难治性 CLL 的治疗 (详见后文讨论部分的“复发/难治性疾病”)，一直以来显示作为 CLL 患者一线治疗药物的临床疗效 (已被批准用于此适应症)^{170, 171, 172-175}。一项国际多中心随机 III 期研究 (CAM307) 中，初治 CLL 患者 (n=297) 随机接受阿仑单抗或苯丁酸氮芥治疗¹⁷¹。与苯丁酸氮芥相比，阿仑单抗的 ORR (83% vs 55%；P<0.0001) 和 CR 率 (24% vs 2%；P<0.0001) 显著提高；此外，相比苯丁酸氮芥，阿仑单抗的 PFS 出现中度、但在统计学上显著的益处 (中位 15 个月 vs 12 个月；HR=0.58, 95% CI 0.43-0.77；P=0.0001)。在较小数目的 del(17p) 亚组患者 (n=21) 中，阿仑单抗出现较大的 ORR (64% vs 20%) 和较长的中位 PFS (11 个月 vs 2 个月)。与苯丁酸氮芥相比，阿仑单抗治疗后患者输液相关不良反应、巨细胞病毒 (CMV) 感染以及 3 级或 4 级中性粒细胞减少 (41% vs 25%) 均具有较高的发生率；在阿仑单抗组中，16% 的患者出现症状性 CMV 感染。中位随访 25 个月后，两个治疗组中均未达到中位总体生存期，并且两组间的生存期没有出现显著差异¹⁷¹。

复发或难治性疾病

FCR 方案在治疗复发/难治性疾病时，也显示具有很高的缓解率^{176,177}。一项 II 期研究在复发/难治性 CLL 患者（n=284；中位既往治疗为 2 种，范围是 1-10 种）中，对 FCR 进行了评估，结果显示 ORR 为 74%，CR 率为 30%¹⁷⁷。中位 PFS 为 21 个月，预期的中位生存期为 47 个月。与氟达拉滨敏感性患者相比，氟达拉滨难治性患者亚组的 ORR (56% vs 79%； $P < 0.001$) 和 CR 率 (7% vs 39%； $P < 0.001$) 显著降低；氟达拉滨难治性 CLL 患者中，中位 PFS (8 个月 vs 28 个月； $P < 0.001$) 和 OS (38 个月 vs 52 个月； $P < 0.05$) 也显著降低¹⁷⁷。此外，染色体 17 异常（基于标准核型的淋巴瘤）患者亚组的疗效较差，ORR 为 35%（没有 CR），中位 PFS 为 5 个月，以及中位生存期仅为 10.5 个月。研究者总结称，最适合 FCR 方案治疗的患者是对氟达拉滨敏感、没有染色体 17 异常和较少既往治疗（既往治疗方案少于 4 种）的患者¹⁷⁷。FCR 最常见的不良事件是血液学毒性，包括 56% 的治疗周期出现 3-4 级中性粒细胞减少，19.5% 的治疗周期出现 3-4 级血小板减少。治疗后，16% 的患者出现肺炎或败血症¹⁷⁷。最近，REACH 随机 III 期试验在 CLL 患者（n=552）首次复发时，采用 6 个治疗周期 FCR 和 FC 的疗效进行了比较。¹⁷⁸在该研究中，排除既往接受过 FC（作为联合用药）或利妥昔单抗的患者。此外，患者需对氟达拉滨敏感。中位随访时间为 25 个月后，与 FC 组相比，FCR 组患者的中位 PFS（基于研究员的评估）显著改善（31 个月 vs 21 个月； $P < 0.001$ ）。一个独立评审委员会对中位 PFS 进行了评估，结果也显示 FCR 优于 FC（27 个月 vs 22 个月； $P = 0.022$ ）。根据独立评审委员会的评估，FCR 方案的 ORR (61% vs 49%； $P < 0.005$) 和 CR 率 (9% vs 3%； $P < 0.005$) 均显著增高¹⁷⁸。随访时，两治疗组间的总体生存期没有显著差异。根据该临床试验结果，FDA 批准将利妥昔单抗联合氟达拉滨和环磷酰胺用于治疗既往治疗过的 CD20 阳性 CLL 患者。

喷司他丁联合环磷酰胺（PC）±利妥昔单抗（R）显示在既往治疗过的复发或难治性 CLL 患者（包括氟达拉滨-难治性患者）中有显著疗效

^{179,180}。在一项较小规模的复发/难治性 CLL 患者（n=23；中位既往治疗为 3 种；范围为 1-5 种）研究中，PC 联合方案的 ORR 为 74%，CR 率为 17%，其中氟达拉滨难治性患者的 ORR 为 77%¹⁸⁰。在评估 PCR 的一项研究中，既往治疗 CLL 患者（n=32）亚组的 ORR 和 CR 分别是 75% 和 25%，其中氟达拉滨难治性患者的 ORR 为 75%¹⁷⁹。因此，PC 和 PCR 方案的缓解率相似。但是，根据历史回顾比较，PCR 方案的中位缓解持续时间（25 个月 vs 7 个月）和中位生存期（44 个月 vs 16 个月）均优于 PC 方案¹⁷⁹。

在一项 I、II 期试验中，奥沙利铂、氟达拉滨、阿糖胞苷和利妥昔单抗（OFAR）联合方案在氟达拉滨-难治性 CLL 患者（n=30）和具有 Richter 综合征患者（n=20）中显示出高活性^{181,182}。Richter 综合征患者的 ORR 为 50%，氟达拉滨难治性 CLL 患者的 ORR 为 33%¹⁸¹。此外，20 位 del(17p) 患者中的 7 位（35%）、7 位 del(11q) 患者中的 2 位（29%）出现病情缓解。中位缓解持续时间为 10 个月。70 岁及以上患者（n=14）的 ORR 为 50%^{181,182}。

德国 CLL 研究组最近进行的一项 II 期临床试验中，给予 CLL 复发患者（n=78；中位既往治疗为 2 种，范围是 1-5 种）苯达莫司汀联合利妥昔单抗治疗，结果显示 ORR 为 59%，CR 率为 9%^{183,184}。其中氟达拉滨难治性患者（n=22）中的 ORR 为 45.5%。在 del(17p)（n=14）患者中，仅 1 名患者（7%）出现病情缓解（达到 CR 标准）。中位随访 24 个月后，所有患者的中位 PFS 和总体生存期分别是 15 个月和 34 个月。其中，del(17p) 患者的预后较差，中位 PFS 和中位生存期分别仅为 7 个月和 16 个月¹⁸⁴。最常见的 3-4 级不良事件包括血液学毒性（50% 的患者）和感染（13%；均为 3 级事件）¹⁸⁴。

大剂量甲泼尼龙（HDMP）联合利妥昔单抗方案能够被难治性 CLL 患者（包括预后不良患者）很好耐受，并且治疗有效。在多个小规模试验中，患者经 HDMP 联合利妥昔单抗治疗后，ORR 为 78-93%，CR 为 14-

36%；中位 PFS（或至进展时间）为 7–15 个月，其中一项试验报告的中位生存期为 20 个月^{185–187}。此外，该方案对氟达拉滨难治性和/或 del(17p) 患者也具有疗效^{185, 186}。经该方案治疗后，约 30% 的患者出现感染并发症（包括机会性真菌感染）^{185, 187}，因此治疗期间可能需要进行充分抗感染预防，并密切监测早期感染迹象。

一项早期 II 期提示阿仑单抗对氟达拉滨-难治性患者（n=93）具有显著缓解率¹⁸⁸。单用阿仑单抗的 ORR 为 33%（CR 为 2%）；对于所有患者，中位至进展时间为 4.7 个月（缓解患者为 9.5 个月），中位总体生存期为 16 个月（缓解患者为 32 个月）¹⁸⁸。多项研究也显示，阿仑单抗对具有 del(17p) 或 TP53 异常的氟达拉滨难治性 CLL 患者有效^{172–174, 189}。在最近的一项回顾性分析中，用阿仑单抗治疗既往治疗过的 del(17p) 患者，得到较好的 ORR、PFS 和 OS（分别为 49%、7 个月和 19 个月）¹⁹⁰。值得注意的是，单用阿仑单抗治疗难治性 CLL 患者时，巨块型淋巴结肿大通常不出现缓解^{188, 191}。阿仑单抗治疗晚期复发或难治性 CLL 患者时，皮下注射的疗效和安全性与静脉注射相同^{189, 192–194}。阿仑单抗治疗既往大剂量治疗过的、复发/难治性患者时，最常见的 3–4 级毒性是骨髓抑制和感染^{188, 191, 194}。因此，在给予含阿仑单抗方案的治疗期间，需要进行充分抗感染预防，并密切监测早期感染迹象。阿仑单抗治疗的复发/难治性 CLL 患者中，约 10%–25% 出现 CMV 再激活^{188, 191, 194–196}。因此，阿仑单抗治疗期间监测 CMV 抗原具有重要意义。阿仑单抗和化疗联合治疗方案在复发/难治性 CLL 患者中显示出可喜的结果。在 II 期和 III 期研究中，用阿仑单抗联合氟达拉滨（FluCam 方案）治疗复发性 CLL（主要作为二线治疗），结果显示 ORR 为 82–85%，CR 率为 13–30%^{197–199}。在 III 期随机试验（n=335）中，FluCam 与氟达拉滨单药治疗相比，中位 PFS 显著延长（24 个月 vs 16.5 个月；P=0.003）。FluCam 组中 41% 的患者出现感染（任何级别感染，包括 CMV 再激活），氟达拉滨组为 35%^{198, 199}。在既往治疗过的 CLL 患者（n=56）中，对阿仑单抗与 FC（FCCam 方案）联合方案也进行了评估，结果显示 ORR 为 68%（CR 为 22%）。该方案治疗时，

约 20% 的患者出现被视为严重不良事件的感染²⁰⁰。联合阿仑单抗和利妥昔单抗的免疫治疗也显示出可喜结果。在一项 II 期研究中，用阿仑单抗（开始连续输注，然后皮下给药）联合利妥昔单抗对复发/难治性 CLL 患者（n=40）进行治疗，结果显示 ORR 为 53%（CR 为 18%），28% 的患者出现感染（任何级别的感染，包括 CMV 再激活）²⁰¹。在一项针对具高风险特征、既往大剂量治疗过的复发/难治性 CLL 患者（n=80；中位既往治疗种类为 3 种，范围是 1–14 种；39% 是氟达拉滨难治性患者）的 II 期研究中，对使用环磷酰胺、氟达拉滨、阿仑单抗和利妥昔单抗（CFAR）的更大强度的化学免疫方案进行了评估²⁰²。CFAR 方案的 ORR 为 65%（CR 率为 29%），中位 PFS 和总体生存期分别是 11 个月和 17 个月²⁰²。尽管该方案可用于一些具高风险疾病的患者，但是它的 3–4 级感染的发生率非常高，而且对 del(17p)（CR 为 14%；中位 PFS 为 3 个月）或氟达拉滨难治性患者（CR 为 10%；中位 PFS 为 7 个月）的疗效不佳。

对于氟达拉滨难治性患者，尤其是阿仑单抗治疗无效的患者，其治疗仍然是一个难题。Ofatumumab 是一种人 CD20 单克隆抗体，对氟达拉滨+阿仑单抗难治性或因为巨块型淋巴结肿大不适用阿仑单抗治疗的 CLL 患者有效²⁰³。枢纽性国际临床试验的最终分析中，所使用的数据包括 206 位氟达拉滨+阿仑单抗难治性 CLL（FA-ref；n=95）或氟达拉滨难治性+巨块型淋巴结肿大的 CLL 患者（BF-ref；n=11），结果显示 ofatumumab 治疗后，ORR 在 FA-ref 和 BF-ref 患者中分别为 51% 和 44%²⁰³。FA-ref 和 BF-ref 两组中，中位 PFS 均为 5.5 个月，但是中位 OS 分别是 14 个月和 17 个月。最常见 ≥3 级的不良事件是感染（24%）和中性粒细胞减少（12%）²⁰⁴。Ofatumumab 最近被美国和欧盟批准用于治疗氟达拉滨+阿仑单抗难治性 CLL。

评估显示异基因造血干细胞移植（HSCT）能够改善晚期患者和有不良风险患者的预后^{205–211}。在欧洲血液和骨髓移植组（EMBT）进行的一项回顾性分析中，异基因 HSCT 可使 del(17p) 患者得到长期缓解²¹⁰。中位随访

39 个月时，3 年 PFS 和整体生存率分别为 37%和 44%。前瞻性多中心临床试验（GCLLSG CLL3X 研究）的最终结果也显示非清髓性异基因 HSCT 能够在大部分具有不良风险的 CLL 患者（定义为难治性、嘌呤类似物方案治疗后早期复发、自体 SCT 治疗后复发或出现不良基因异常的疾病进展）中诱导持续的 MRD 阴性无事件生存（EFS）^{211, 212}。该研究中，对于接受 HSCT 治疗的患者（n=90），4 年 EFS 和 OS 率分别为 42%和 65%；HSCT 治疗后 12 个月，52%的患者显示 MRD 阴性²¹²。4 年非因疾病复发死亡率为 23%。其中，del(17p) 患者（n=13）的 4 年 EFS 和 OS 率分别为 45%和 59%，与不伴 del(17p) 的患者相比，生存率没有显著差异。此外，13 位（46%）del(17p) 患者中的 6 位取得了持久的 MRD 阴性缓解²¹²。据了解，异基因 HSCT 研究存在很强的选择性偏差。尽管如此，现有非随机临床研究的证据表明，异基因 HSCT 可能是化学免疫治疗难治患者、或经过嘌呤类似物治疗后、12 个月内出现复发的患者的有效治疗选择²¹³。

NCCN 推荐

局灶性 SLL (Ann Arbor I 期)

局部放疗（RT）是适合本类患者的诱导治疗。其中，极少数患者可能禁用放疗，或是可能由于出现合并症或潜在长期毒性，放疗成为第二治疗选择。初始放疗后出现进展的局灶性 SLL 患者，可以按照以下推荐（Ann Arbor II-IV 期）进行治疗。

SLL (Ann Arbor II-IV 期) 或 CLL (Rai 0-IV 期)

一些患者中，疾病在早期可能有一个缓慢的发病过程；而在另外一些患者中，疾病快速进展至晚期，需要立即进行治疗。绝对淋巴细胞计数本身不是治疗指征，除非大于 $200-300 \times 10^9/L$ 或出现白细胞淤滞的相关症状。因此，在 SLL (Ann Arbor II-IV 期) 或 CLL (Rai 0-II 期) 患者中，治疗方案的选择取决于以下指征：疾病相关的显著症状，包括严重疲劳、体重减轻、盗汗和无感染发热、危及终末器官的功能、进行性巨

块型病变（脾或淋巴结增大）、淋巴细胞倍增时间少于 6 个月，或进展为伴随贫血或血小板减少的晚期 CLL。无治疗指征的患者应持续监测病情，直到出现明显指征（如上文提到的），或考虑参加适当的临床试验。晚期 CLL (Rai III-IV 期) 患者会出现症状，通常需要立即进行治疗。

鉴于本病目前尚不可治愈，《NCCN 指南》推荐的首选治疗是参加临床试验（如果在当地开展）。对于有治疗指征而不符合临床试验资格或无法参加临床试验的患者，指南基于有无高风险的基因异常（17p 或 11q 缺失）、年龄和体能状态/合并症等因素给出治疗推荐。对于出现治疗指征的患者，需要再次行 FISH 检测细胞遗传学，以指导治疗方案的选择。

不伴 del(17p) 或 del(11q) 的 CLL

一线治疗方案

根据年龄和相关合并症，对患者进行分类。可以采用累积疾病等级量表（CIRS）等工具对合并症进行评估²¹⁴。

对于有明显合并症且无法耐受嘌呤类似物的体弱患者，治疗方案包括苯丁酸氮芥（士利妥昔单抗）、利妥昔单抗单药治疗或皮质类固醇冲击治疗。

对于 70 岁及以上、或 70 岁以下但有明显合并症的患者，《NCCN 指南》推荐的治疗方案包括以烷化剂为基础的化学免疫治疗（如苯丁酸氮芥士利妥昔单抗，BR）、阿仑单抗或利妥昔单抗单药治疗、氟达拉滨士利妥昔单抗、或克拉曲滨。对于 70 岁及以下、或 70 岁以上但没有明显合并症的患者，《NCCN 指南》推荐的治疗方案包括以烷化剂为基础的化疗联合利妥昔单抗（FCR、FR、PCR）、或苯达莫司汀联合利妥昔单抗（BR）（请参阅指南中的“推荐的治疗方案：不伴 del(17p) 或 del(11q) 的 CLL”获取具体治疗方案）。

对于小于 70 岁、无明显合并症的患者，化学免疫治疗已成为标准治疗方案^{132, 141}。一项随机比较 FCR 和 PCR 的研究表明，FCR 组的 CR 较高，但是两组之间的 ORR 和生存期没有显著性差异¹⁶²。FCR 和 FR 均为十分有效的治疗方案，目前还缺乏足够的 1 类证据能够指定其中一个为最佳治疗方案。在不伴 del(11q)的情况下，这些治疗方案之间的长期结局是否有差异还不确定。

尽管 FDA 已对氟达拉滨治疗 CLL（使用 1 种烷化剂治疗无缓解或出现进展的患者）的口服制剂进行了研究²¹⁵⁻²¹⁷，并批准用于临床，但是它在 CLL 联合治疗方案中的作用尚未明确。此外，尚没有前瞻性随机临床试验对氟达拉滨口服制剂与静注制剂之间的疗效和安全性进行过比较。因此，《NCCN 指南》专家组当前并不能对氟达拉滨口服制剂的合适使用提供推荐。

二线治疗方案

对于一线治疗后出现复发或难治性患者，应根据一线治疗后的缓解持续时间，选择新的治疗方案。在初始治疗为 FCR 化学免疫并且治疗失败的患者中，与至治疗失败时间少于 3 年的患者（12 个月）相比，超过 3 年的患者的中位生存期较长（44 个月）²¹⁸。如果一线治疗方案的缓解持续很长时间，《NCCN 指南》专家组推荐所有患者再治疗时选择与一线治疗相同的治疗方案。

如果缓解持续的时间很短，应根据患者的年龄和表现的合并症选择治疗方案。在缓解很短的情况下，应考虑原一线治疗以外的治疗方案。对于 70 岁及以上、或 70 岁以下但有合并症的患者，推荐的治疗方案包括减量 FCR 或 PCR、苯达莫司汀+利妥昔单抗、HDMP+利妥昔单抗、Ofatumumab 单药治疗、阿仑单抗+利妥昔单抗或剂量密集型利妥昔单抗）。对于 70 岁以下、或 70 岁以上但没有明显合并症的患者，《NCCN 指南》推荐的治疗方案包括化学免疫治疗（如 FCR、PCR、BR、氟达拉滨

+阿仑单抗、CHOP+利妥昔单抗、OFAR）、Ofatumumab 单药治疗、阿仑单抗+利妥昔单抗、或 HDMP+利妥昔单抗（请参阅指南中的“推荐治疗方案：不伴 del(17p)或 del(11q)的 CLL ”获得具体方案）。应注意的是根据当前可获得的数据，尚不能对缓解持续时间的长短进行严格定义。影响缓解持续时间评估的一个主要因素是缓解持续时间的定义受到既往治疗方案的影响。因此，医生们需要根据自己的临床经验，进行个体化治疗。例如，根据 MD Anderson 癌症中心的数据，在进行如 FCR 方案治疗后，3 年的缓解持续时间可能是合理的临界点。但是，在较低强化方案治疗后，如苯丁酸氮芥单药治疗，18-24 个月的缓解持续时间可能是更合理的临界点。

异基因 HSCT 可考虑用于化疗免疫方案治疗后缓解期较短的选定患者群（无明显合并症），但一般在再次诱导缓解之后应用。

伴 del(17p)的 CLL

对于伴 del(17p)的患者，由于现有治疗方案的预后仍然较差，还没有制定出标准治疗方案。因此，推荐 del(17p)患者参加合适的临床试验。如果患者所在地区没有合适的临床试验，那么推荐的一线治疗方案包括 FCR 或 FR、HDMP+利妥昔单抗、或阿仑单抗+利妥昔单抗。

如果条件允许，一线治疗后 CR 或 PR 的患者应当进行异基因 HSCT 治疗。对于移植后 CR 或 PR 的患者，应进行观察或将其纳入临床试验。此外，PR 患者也可以进行化学免疫治疗。

一线治疗无效的患者、一线治疗有效但不具有异基因 HSCT 资格的患者以及移植无效的患者应当参加临床试验、或选择用于治疗复发或难治性疾病的二线治疗方案。《NCCN 指南》推荐的治疗方案包括化学免疫治疗、Ofatumumab 单药治疗、阿仑单抗+利妥昔单抗、或 HDMP+利妥昔单

抗（请参阅指南中的“推荐治疗方案：伴 del(17p) 的 CLL”获得具体方案）。

伴 del(11p) 的 CLL

根据患者的年龄和相关合并症情况，选择一线治疗方案。对于伴有 del(11q) 异常的患者，治疗方案应纳入烷化剂。对于 70 岁以上、或伴有明显合并症的患者，一线治疗方案包括苯丁酸氮芥士利妥昔单抗、BR、环磷酰胺和强的松士利妥昔单抗、减量 FCR、或阿仑单抗或利妥昔单抗的单药免疫治疗。只有患者禁用或不耐受烷化剂，才考虑阿仑单抗或利妥昔单抗的单药治疗。对于 70 岁以下、或超过 70 岁但不伴有明显合并症的患者，一线治疗方案包括 FCR、BR 和 PCR。

对于一线治疗后 CR 的患者，疾病进展前仅进行观察或将其纳入临床试验。对在 CR 后疾病又出现进展的患者，应根据一线治疗后缓解持续的时间，选择新的治疗方案（与上文中“二线治疗”讨论的治疗方案相似；也可参阅“推荐治疗方案：伴 del(11p) 的 CLL”获得具体治疗方案）。这种情况下，患者也可以考虑参加临床试验。如果患者符合条件，一线治疗后 PR 的患者应考虑进行异基因 HSCT 治疗。移植后的治疗方案类似于 del(17p) 患者的治疗方案。

一线治疗无效的患者以及在一线治疗后 PR 但不符合异基因 HSCT 治疗资格的患者，应参加临床试验，或是选择治疗复发或难治性疾病的二线治疗方案进行治疗请参阅指南中的“推荐治疗方案：伴 del(11p) 的 CLL”获得具体方案）。

向 DLBCL 或霍奇金淋巴瘤的组织学转化

大约 2-5% 的 CLL 患者在患病和治疗过程中会出现 Richter 综合征（转化为 DLBCL 或霍奇金淋巴瘤）²¹⁹⁻²²¹。转化的发生率随着既往治疗方案的数目的增加而增加。出现 Richter 综合征的患者应使用原本用于治疗 DLBCL 的化学免疫联合治疗方案²²²。除了这些治疗方案外，指南中还包括 hyper-

CVAD+利妥昔单抗方案，可用于治疗组织学转化患者以及复发或难治性 CLL 患者^{223, 224}。

在初始治疗出现 RS 的 Richter 综合征（RS）患者中，异基因 HSCT 治疗也显示出可喜的结果。在一项非随机的比较分析中，初始治疗出现 CR 或 PR 后接受异基因 SCT 治疗的患者，其预期的累积 3 年生存率（75%）显著高于初始治疗有效但没有接受异基因 SCT 治疗的患者，以及接受过异基因 HSCT 治疗的复发或难治性 RS 患者（分别为 75% vs 27% 和 21%；P=0.019）²²²。因此，RS 患者在初始治疗出现缓解后可以考虑行异基因 HSCT 治疗。

对 CLL 患者的支持治疗

感染

CLL 患者由于存在基础疾病和治疗中使用免疫抑制剂，容易出现感染事件。感染并发症是因免疫球蛋白水平下降造成，在既往治疗过的患者中更为普遍²²⁵。在诊断为 CLL 之前的 3 年内，40% 的患者已有低球蛋白血症²²⁶。既往接受过大量治疗的氟达拉滨难治性患者特别容易出现严重感染。在一项回顾性分析中，89% 的氟达拉滨难治性 CLL 患者出现需要住院治疗的感染并发症²²⁷。减少感染并发症发生的现有主要方案包括 IVIG（IgG<500mg/dL，反复感染）、抗感染预防性治疗和疫苗接种。

在随机研究中，IVIG 能够显著减少感染发生率，但是生存结局没有改善²²⁸⁻²³²。抗菌预防性治疗可能是另一种有效替代方案。研究显示，与单纯多糖疫苗相比，蛋白和联合疫苗能诱导出更好的反应^{233, 234}。一些研究报告组胺 2 型（H2）受体阻断剂能够增强疫苗的作用^{235, 236}。

在选定的（血清 IVIG<500mg/dL）复发性窦肺感染、需要静脉输注抗生素或住院的患者中，指南推荐监测 IVIG 水平，每月给予 IVIG（0.3-0.5g/kg）以维持约 500mg/dL 的最低水平。对于因给定治疗方案而对特定感染易感的患者，抗感染预防性治疗也适合使用。推荐对治疗过程中和之后接受嘌呤类似物和/或阿仑单抗的患者进行抗病毒和肺囊虫预防性

治疗。推荐用阿昔洛韦或等效药物预防疱疹病毒感染，用磺胺甲基异噁唑-甲氧苄嘧啶或等效药物进行卡氏肺囊虫肺炎（PCP）的预防治疗。推荐对所有患者每年注射流感疫苗和每 5 年注射肺炎球菌疫苗。所有活疫苗均应避免使用。CLL 患者对流感疫苗的反应较差，应当告知他们即使进行过疫苗接种，也应当在流感季节多加小心。

巨细胞病毒（CMV）再激活是应用阿仑单抗患者常见的感染性事件，发生在多达 25% 的患者中^{170, 171, 188, 191, 194, 196}。尽管 CMV 监测和治疗的标准方法尚存在争议，当前做法包括：如果阿仑单抗治疗前存在 CMV 病毒血症，预防性使用更昔洛韦（口服或静脉注射）²³⁷，或治疗中病毒载量出现增加时，预先使用这些药物^{238, 239}。

临床医生应知道 CLL 患者接受含阿仑单抗方案的治疗后，具有很高的巨细胞病毒激活风险。用聚合酶链反应（PCR）化验定期监测 CMV 抗原是 CMV 再激活治疗中的一个有效措施²⁴¹。《NCCN 指南》推荐阿仑单抗治疗期间和治疗完成后 2 月内，常规监测 CMV 病毒血症（每 2-3 周 1 次）。必要时，请传染病专家协助诊治。

自身免疫性血细胞减少

自身免疫性溶血性贫血（AIHA）、免疫介导的血小板减少，也被称为免疫性血小板减少性紫癜（ITP）和纯红细胞再生障碍性贫血（PRCA），是 CLL 患者中最为常见的自身免疫性血细胞减少症^{241, 242}。

AIHA 是自身免疫性血细胞减少症最常见的形式。尽管直接抗球蛋白试验（DAT）已被用于诊断 AIHA，但是大多数 AIHA 患者的 DAT 为阴性，所以需要另外的标记物，如低结合珠蛋白、网织红细胞升高和 LDH 来确认 AIHA 的诊断²⁴³。疾病晚期、非突变 IGHV、血清 β 2-微球蛋白水平升高和 ZAP-70 高表达的患者也具有发生 AIHA 的高风险²⁴³⁻²⁴⁶。无论常见的临床预后指标如何，CLL 患者发生 ITP 后的生存率均较低²⁴⁷。在最近的一项

意大利研究中，高 WBC 计数、非突变 IGHV、阳性 DAT 和 ZAP-70 阳性与 CLL 患者发生 ITP 相关²⁴⁷。PRCA 在 CLL 患者中不太常见。

推荐患者进行骨髓检查，以验证对自身免疫性血细胞减少症的诊断。另外推荐对细小病毒 B19 进行检测，以排除细小病毒引发的 PRCA。在大多数情况下，AIHA 和 ITP 均可用皮质类固醇进行治疗。对于皮质类固醇难治性的病例，应进行 IVIG、环孢菌素²⁴⁸和脾切除治疗。利妥昔单抗也是治疗自身免疫性血细胞减少症患者的有效药物²⁴⁹⁻²⁵⁵。皮质类固醇治疗 ITP 或 AIHA 比治疗 PRCA 更有效。对于难治性患者，必要时进行异基因 HSCT 治疗。最近，合成的血小板生成素样药物，如罗米司亭（romiplostim）和艾曲波帕在治疗 ITP 相关的血小板减少症时显示可喜的结果²⁵⁶⁻²⁵⁹。罗米司亭和艾曲波帕均已被 FDA 批准用于治疗皮质类固醇、IVIG 和脾切除术难治的 ITP 患者的血小板减少症。

嘌呤类似物为基础的治疗与 AIHA 的发生相关。最近的研究报告，氟达拉滨或苯丁酸氮芥治疗的患者 AIHA 发病率高于接受以氟达拉滨为基础的联合方案（FC 或 FCR）的患者^{243, 260}。AIHA 患者并没有被禁止使用含氟达拉滨的联合治疗方案，但是治疗期间需对其进行密切观察。对 AIHA 严重的病例，应当停止氟达拉滨治疗，并且今后应当避免使用氟达拉滨。

肿瘤溶解综合征

白细胞计数高的 CLL 患者可能会偶尔出现肿瘤溶解综合征（TLS），应按照指南中支持治疗章节“肿瘤溶解综合征”中的治疗方案进行相应处理。

毛细胞白血血病

诊断

毛细胞白血血病（HCL）是一种罕见的惰性 B 细胞白血血病，约占淋巴瘤白血血病的 2%²⁶¹。白血血病细胞通常浸润骨髓和脾，也可以出现在肝脏和淋巴结中。临床上，HCL 的典型症状是疲劳和虚弱，多数患者出现脾肿大（有症状或无症状）和全血细胞减少^{261, 262}。此外，有些患者可能还出现肝肿大和/或淋巴结肿大，以及反复发作的机会性感染^{261, 262}。

诊断 HCL 的主要检测包括外周血涂片和骨髓活检的形态学检测，以及通过免疫组化（IHC）和/或流式细胞术进行足够免疫表型测定。HCL 中的白血血病细胞是小细胞到中等大小细胞，显示为圆形、椭圆形或锯齿样核，有明确的核边界。HCL 的特点是胞质存在明显突起，犹如毛状^{263, 264}。骨髓活检显示毛细胞浸润及网状纤维增生，做骨穿时容易有“干抽”现象。在一些 HCL 患者中，骨髓可能出现过少的现象，应避免误将其诊断为再生障碍性贫血^{263, 264}。除了如上文所述，免疫分型是诊断该病的重要检验方法外，免疫分型还用于区分经典 HCL 与 HCL 的各种变异型，因为 HCL 的变异型倾向于更具侵袭性的发病过程，并且标准 HCL 方案通常对其无效^{264, 265}。2008 年 WHO 分类中，HCL 变异型被认为是在生理学上不同于经典 HCL 的单独类型²⁶⁴。免疫分型的 IHC 试剂盒应包括以下标记物：CD20、CD25、CD123、细胞周期蛋白 D1 和膜联蛋白 A1。此外，流式细胞术分析还应包括以下标记物：CD3、CD5、CD10、CD11c、CD19、CD20、CD22、CD25 和 CD103。经典 HCL 的典型免疫表型是：CD5-、CD10-、CD11c+（强阳性）、CD20+（强阳性）、CD22+（强阳性）、CD25+（强阳性）、CD103+、CD123+、细胞周期蛋白 D1+和膜联蛋白 A1+^{261, 262, 266}。相反地，HCL 变异型的典型免疫表型是 CD25-和膜联蛋白 A1-^{261, 262}。

与 HCL 起源于后生发中心 B 细胞的公设一致，大部分 HCL 病例（80-90%）显示出细胞体超突变的免疫球蛋白重链可变区（*IGHV*）^{261, 267, 268}。

HCL 中的非突变 *IGHV* 状态与嘌呤核苷类似物单药后的原发难治性，以及较快速的疾病进展相关²⁶⁸。因此，非突变 *IGHV* 可以作为常规治疗预后不佳的预后因素。最近在 HCL 患者中发现 *BRAF* 基因的 V600E 突变²⁶⁹。在过去一年，数个公开发表的报告一再证明在所有受检 HCL 病例中存在 *BRAF* V600E 突变，而在其他 B 细胞白血血病或淋巴瘤没有发现这种突变²⁶⁹⁻²⁷¹。令人感兴趣地是，最近一项研究报告在 HCL 变异型病例以及一小部分经典 HCL 病例中没有发现 *BRAF* V600E 突变，而且在后者中，约一半 *BRAF* 野生型病例也显示存在 *IGHV* 基因的 *VH4-34* 重排²⁷²。尽管需要进一步研究证实，*BRAF* V600E 突变有可能会成为区分 HCL 和其他 B 细胞淋巴瘤增殖性疾病的可靠分子标记物。此外，该突变的存在可能意味着能够对 HCL 使用新的靶向治疗。特定情况下，确定 *IGHV* 基因突变状态和检测 *BRAF* V600E 突变的分子生物学分析有助于疾病的诊治。

检查

对于最新诊断 HCL，初步检查应包括全面的身体检查，重点触诊是否存在脾、肝和/或淋巴结肿大（尽管外周淋巴结肿大不常见），以及评估体能状态。实验室检测应包括 CBC 伴分类、全面代谢指标等标准血液检验。尤其是在 HCL 治疗期间，考虑到治疗药物（例如喷司他丁）主要通过肾脏进行排泄，推荐对患者的肾功能进行密切监测。此外，应检测患者的血清乳酸脱氢酶（LDH）水平。考虑使用含利妥昔单抗的免疫治疗方案时，因病毒再激活的风险增加，推荐进行乙肝病毒（HBV）检测。特定情况下，胸部、腹部和/或盆腔 CT 扫描（增强 CT 提高诊断质量）或 PET-CT 扫描有助于疾病的诊疗。

治疗方案选择

在过去的几十年间，HCL 患者的治疗策略已从干扰素治疗，发展到嘌呤类似物单药治疗，再发展到含利妥昔单抗的靶向免疫治疗。 α 干扰素是首个治疗 HCL（诱导和维持治疗中）有效的药物，远期效果显示该药物治疗后患者能够获得长期疾病控制²⁷³⁻²⁷⁵。出现嘌呤类似物如喷司他丁和

克拉曲滨后，大部分 HCL 的初始治疗转为使用这类药物。喷司他丁单药治疗几乎在所有 HCL 患者中均有效，完全缓解率（CR）高达 75-90%²⁷⁶⁻²⁸²。相反地， α 干扰素的 CR 率较低（约为 15%）^{274, 275, 279}。一项随机 III 期组间研究在初治 HCL 患者（n=313，可评估患者）中，对喷司他丁对比 α 干扰素的疗效进行了评估，结果显示与 α 干扰素相比，喷司他丁得到更高的 CR 率（76%vs11%；P<0.0001）和更长的中位无复发生存期（中位随访时间为 57 个月时，没有达到 vs20 个月；P<0.0001；）²⁷⁹。尽管该研究中的交叉设计使得分析复杂化，但两组间的生存结局无显著差异。喷司他丁研究的长期随访结果显示 10 年无病生存（DFS）率约为 65-70%，10 年整体生存（OS）率为 80-90%；中位 DFS 约为 16 年^{276, 278, 281}。多项研究甚至在既往治疗过的患者²⁸¹，以及初始干扰素治疗失败后被允许交叉到喷司他丁组的患者中，也观察到较好结局^{278, 279}。在喷司他丁的一项随机 III 期研究中，最常见的毒性是 3-4 级中性粒细胞减少（20%）和感染（任何级别；53%），包括需要静脉输注抗生素的严重感染（27%）²⁷⁹。一项回顾性研究显示，在大量接受喷司他丁治疗的患者（n=238）中，最常见的毒性是 3-4 级血小板减少（15%）、3-4 级中性粒细胞减少（8%）、发热性中性粒细胞减少（17%）和登记过的感染（6%）。应注意的是，在该分析中，对于预先存在血细胞减少的患者，开始治疗后前 2 个月的数据不包括在内²⁸¹。

克拉曲滨是另一种对 HCL 有显著疗效的嘌呤类似物。研究报告克拉曲滨作为单药治疗时的 CR 率高达 80-98%^{276, 277, 283-289}。长期随访数据显示中位 DFS 或缓解持续时间超过 8 年，12 年 OS 率约为 80-90%^{283-285, 289}。对克拉曲滨不同给药途径（皮下注射 vs 静脉持续输注）和给药时间（例如每日给药 vs 每周给药）进行了评估，结果显示具有相似的疗效和毒性反应²⁹⁰⁻²⁹³。克拉曲滨最常见的毒性是 3-4 级中性粒细胞减少（大部分患者出现，约占患者总量的 65-85%）、发热性中性粒细胞减少（约 40%）、3-4 级血小板减少（约 20%）以及感染（约 10%）²⁸⁷⁻²⁸⁹。

总体而言，喷司他丁和克拉曲滨在单药治疗上具有相似疗效，在 HCL 患者中均取得持久缓解^{276, 294}。此外，在大比例初始治疗复发后接受相同药物进行再治疗的患者中，这两种药物也显示第二次或后续 CR；这些后续缓解通常持久，而其他连续治疗的缓解期相对较短^{276, 284, 287}。嘌呤类似物的长期随访结果显示，经一线治疗后，约 35-40% 的患者最终出现复发^{276, 283, 284, 294}。Scripps 研究所的长期随访数据显示，在接受克拉曲滨治疗的患者（n=207 位具有可评估长期数据的患者）中，初始治疗的 CR 率为 95%；所有缓解患者的中位缓解持续时间为 98 个月（范围 8-172 个月）²⁸⁴。37% 的初治缓解患者出现复发，其中位至复发时间为 42 个月（范围 8-118 个月）。在接受克拉曲滨再治疗的复发患者（n=59）中，CR 率为 75%；中位第二次缓解持续时间为 35 个月²⁸⁴。后续研究中，缓解患者中的 20 位（33%）第二次出现复发，其中 10 位再次接受克拉曲滨治疗。这些病人的 CR 率为 60%，中位缓解持续时间为 20 个月²⁸⁴。因此，对于经过嘌呤类似物治疗，第一次持续缓解后复发的患者，使用相同药物进行再治疗，可能会获得疾病控制的合理持续时间。复发病患者更换嘌呤类似物进行治疗，获得相似的第二次缓解率^{281, 294}。

鉴于嘌呤类似物再治疗时获得的缓解持续时间越来越短，因此对于嘌呤类似物治疗后出现复发的 HCL 患者，研究使用其他药物进行治疗。其中一种就是利妥昔单抗，嵌合型抗 CD20 单克隆抗体，对 B 细胞淋巴瘤和白血病有显著疗效。CD20 通常在 HCL 病例中具有高表达，因此代表一个潜在的治疗靶位。多个研究评估了利妥昔单抗对嘌呤类似物治疗后出现复发的 HCL 患者的治疗作用²⁹⁵⁻²⁹⁸。早期一项对小量患者（n=10）的研究中，利妥昔单抗根据标准剂量（每周 375mg/m²，连用 4 周）进行给药，结果显示 ORR 为 50%，仅 10% 的患者出现 CR²⁹⁵。在进行利妥昔单抗治疗前，患者已接受治疗种类的中位数为 2 种（范围，2-3 种）。一项 II 期研究显示，克拉曲滨治疗后出现复发的 HCL 患者（n=24）经利妥昔单抗治疗后，ORR 仅为 25%，13% 的患者取得 CR²⁹⁶。治疗前，这些患者已接受治疗种类的中位数也为 2 种（范围，1-4 种），尽管在既往治疗方案中

均不是难治性患者。另一项 II 期研究显示，较低剂量前期治疗、克拉曲滨治疗后出现复发的 HCL 患者（n=25；中位既往治疗次数为 1 次）中，经利妥昔单抗治疗后的 ORR 和 CR 率分别为 80%和 32%²⁹⁸。在一项较小规模的研究中，对 HCL 复发患者（n=15；53%的既往治疗超过 1 次）进行利妥昔单抗 8 周剂量治疗（而不是标准 4 周剂量），得到的 ORR 和 CR 率分别是 80%和 53%²⁹⁷。治疗缓解患者中，有 5 位（42%）出现疾病复发，中位时间是在开始治疗后 18 个月。

正如以上研究所述，利妥昔单抗单药治疗 HCL 复发患者时顶多显示为中等疗效。最新研究评估了利妥昔单抗联合（同步或序贯）嘌呤类似物治疗复发/难治性和初治 HCL 患者的疗效²⁹⁹⁻³⁰²。在一项回顾性研究中，嘌呤类似物单药治疗后出现复发的 HCL 患者（n=18；中位既往治疗次数为 2 次[范围，1-6 次]），接受利妥昔单抗联合喷司他丁或克拉曲滨治疗，结果显示 CR 率为 89%²⁹⁹。在中位随访时间为 36 个月时，所有患者中的 CR 保持不变。该联合方案的预期 3 年复发率为 7%²⁹⁹。近期的一项 II 期研究在初治 HCL 患者（n=36；包括 HCL 变异型，n=5）中，评估了克拉曲滨治疗后（序贯）进行利妥昔单抗治疗（8 周剂量）的疗效³⁰²。使用该方案，所有患者均取得了 CR。在中位随访 25 个月后，CR 的持续时间尚未达到。有 1 位 HCL 变异型患者出现疾病复发³⁰²。在所有治疗末期进行微小残留病变（MRD）检测的经典 HCL 患者中，多参数流式细胞术显示 79%的患者为 MRD 阴性，而共有引物 PCR 法显示为 70%³⁰²。33%的患者（所有患者中）出现 3-4 级感染。除此之外，该方案的耐受性良好，没有出现 3-4 级非血液学毒性³⁰²。在一项小型回顾性数据分析中，复发/难治性 HCL 患者进行不同嘌呤类似物（氟达拉滨）联合利妥昔单抗（n=15）的治疗，结果显示所有患者均取得了缓解（尽管没有给出 CRvsPR 的分类）³⁰³。在中位随访时间为 35 个月时，14 名患者（93%）保持无疾病进展；1 名患者死于进展性疾病。5 年无进展生存率和 OS 率分别为 89%和 83%³⁰³。但是氟达拉滨联合利妥昔单抗取得的这些可喜结果仍需进一步的前瞻性研究证实。

HCL 治疗的试验药物包括重组免疫毒素（如 BL22 和 HA22，一种蛋白质，含有能够融合细菌外毒素的抗 CD22 抗体片段），该药物在一、II 期研究显示出可喜的缓解率（ORR 约为 70-85%；CR 率为 45%）^{304, 305}。正如上文所述，对于 HCL 的治疗，靶向作用于 *BRAF* 突变的药物在未来研究中有广阔的前景。

NCCN 推荐

由于并不是所有新诊断的 HCL 患者均需立即进行治疗，医生们需要根据自己的经验进行临床判断，以决定是否开始治疗。开始治疗的疾病指征包括渐进疲劳、脾肿大引起身体不适、和/或血细胞减少。没有症状的患者在治疗指征出现前，最佳的选择是进行密切观察（“观察和等待”措施）。

当前的《NCCN 指南》仅适用于经典 HCL 病例，不适用 HCL 变异型；现今尚没有充分数据能够确定 HCL 变异型患者的最佳治疗方案。

初始治疗和随访

对于具有治疗指征的患者，《NCCN 指南》专家组推荐一线治疗使用嘌呤类似物克拉曲滨或喷司他丁。对于两种嘌呤类似物疗效间的差异，来自随机对照实验的数据尚不充分，但是两者均在 HCL 临床研究中均进行了广泛评估。一般情况下，威胁生命感染活动期或反复（慢性）感染的患者应避免使用克拉曲滨。

初始嘌呤类似物治疗后取得 CR 的患者在出现额外治疗指征（疾病复发）前，需进行密切观察。确定为 CR 的指标包括：血细胞计数正常（例如：血红蛋白>12g/dL，中性粒细胞绝对计数>1,500/mcL，血小板>100,000/mcL），骨髓活检或外周血标本的形态学检验未发现 HCL 细胞，体检肿大器官恢复正常，以及无疾病症状²⁶³。当前，MRD 状态在缓解患者中所起的作用尚不明确。对于初始治疗未达到 CR 的患者，后

续治疗方案与患者达到 CR 后 1 年内出现复发的治疗方案相似。（详见下文中的“二线治疗方案”）。

二线治疗方案

对于复发/难治性 HCL，治疗方案的选择取决于初始治疗后缓解的质量和持续时间²⁶³。正如上文讨论部分所述，初始治疗后取得持久 CR 的患者，再治时使用相同药物可能受益。对于具有持久 CR 的患者（例如初始治疗 1 年以上才复发的患者），选择的二线治疗方案应包括相同嘌呤类似物士利妥昔单抗，或另外一种嘌呤类似物士利妥昔单抗。对于初始治疗取得 CR 但在 1 年内复发的患者，或初始治疗后未达到 CR 的患者，二线治疗方案包括参加临床试验（如果存在）、另外一种嘌呤类似物士利妥昔单抗、利妥昔单抗单药治疗或 α 干扰素。

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%¹¹。大约 90% 的病例为 t(14;18) 易位，使得 IgH 基因座与 BCL2 并置，导致 BCL2 表达失调。

确立 FL 的诊断，需要通过 IHC 试剂盒和/或流式细胞术对细胞表面标记物进行分析，获得细胞的免疫表型。FL 的特征性免疫表型包括 CD20+、CD10+、BCL2+、CD23+/-、CD43-、CD5-、CCND1-和 BCL6+。在 FL 的罕见病例中也可以出现 CD10-或 BCL2-。对于 BCL2 阴性、局限性病变的年轻患者，可以考虑诊断为儿童型滤泡性淋巴瘤。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。但尚没有证据表明它可以指导治疗方案的选择^{306, 307}。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)、t(8;14) 或变异、以及石蜡切片 Ki-67 免疫组化检测具有临床意义。

滤泡性淋巴瘤国际预后指数（FLIPI）是根据年龄、Ann Arbor 分期、受累结节区的数目、血红蛋白水平和血清 LDH 水平进行分析的预后评分系统³⁰⁸。FLIPI 的制定是基于大量 FL 患者的回顾性数据，并且建立了 3 个不同的预后组，其 5 年生存率的范围从 52.5% 至 90%³⁰⁸。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³⁰⁹。在最近国际滤泡性淋巴瘤预后因素项目的一项研究中，根据新诊断的 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）³¹⁰。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-微球蛋白以及骨髓受累。FLIPI2 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%；FLIPI2 同样能够在接受含利妥昔单抗方案治疗的患者中明确划分不同风险组，其 PFS 率的范围从 57% 至 89%³¹⁰。因此，对于接受利妥昔单抗为基础的高效方案治疗的患者，FLIPI2 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。

检查

FL 的诊断性检查与其他淋巴瘤相似。对于新诊断的 FCL，初步检查应包括全面的身体检查（重点检查有淋巴结区域）、评估体能状态和全身症状。实验室检测应包括 CBC 伴分类、全面代谢指标等标准血液检验、以及血清乳酸脱氢酶（LDH）水平。当患者考虑使用免疫治疗方案时，病毒再激活的风险增加，应进行乙型肝炎病毒（HBV）检测。某些特定病例中，可能还需要检测 β 2-微球蛋白水平、尿酸和丙型肝炎。多数 FL 患者表现为播散性病变。局限性病变和播散性病变患者的治疗方法具有很大差异。

骨髓活检和穿刺涂片是证实临床 I-II 期病变所必需的检查。应获得足够的环钻活检（标本 $\geq 1.6\text{cm}$ ）^{311, 312}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，推荐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。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。多数 NCCN 机构的研究者常规对患者进行胸部、腹部、盆腔 CT 检查，并将其作为诊断性评估的一部分。颈部 CT 也可以协助确定局部病变的范围。对于倾向于局限性病变的患者，PET 扫描可能有助于确定隐匿的病变部位或是否有组织学转化³¹³。PET 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。

根据临床分期确定治疗方案

《NCCN 指南》对 FL 的推荐治疗方案适用于 FL1-2 级。FL3A 和 FL3B 通常按照 DLBCL 的推荐方案进行治疗。

I、II 期

对于早期 FL 患者，受累野放疗（IFRT）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³¹⁴⁻³¹⁷。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%³¹⁶⁻³¹⁷。在上述两项研究中，41% 的患者为疾病 I 期。影响 15 年 PFS 结局的因素包括疾病分期（疾病 I 期为 66% vs 疾病 II 期为 26%）和最大肿瘤直径（肿瘤 $< 3\text{cm}$ 为 49% vs 肿瘤 $\geq 3\text{cm}$ 为 29%）。扩大野放疗和 IFRT（分别是 49% vs 40%）间，OS 率没有显著差异³¹⁷。在另一项对早期 1-2 级 FL 的长期结局的研究中，放疗（±化疗）治疗后，中位 OS 为 19 年，15 年的 OS 率为 62%³¹⁵。在该研究中，大多数患者（74%）为疾病 I 期，24% 接受过化疗+放疗，与前面提到的研究相

比，这些因素可能导致 OS 率出现升高。在最新一项研究中，对限制期 FL（I 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%³¹⁴。放射治疗照射野的缩小对 PFS 和 OS 结局没有影响。在 IFRT 相关毒性是个问题的早期 FL 患者中对单纯观察进行了评估。在一项对 I-II 期 FL 患者进行的回顾性分析中，对于经仔细选择（需要大面积腹部照射野、老龄、因口干燥症而对治疗有顾虑、或患者拒绝）的没有接受立即放疗的患者，其疾病结局与接受放疗患者的结局相类似³¹⁸。

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 I-II 期低级别 NHL 患者（ $n=44$ ）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%³¹⁹。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³¹⁹。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 方方³²⁰。

II 期（巨块型病变）和 III-IV 期

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仍不能治愈 FL。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³²¹⁻³²³。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。最近一项 III 期随机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³²⁴。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 vs 33 个月; $P < 0.001$), 并且中位 PFS 也显著延长(没有达到 vs 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³²⁴。需进行进一步的随访, 评估利妥昔单抗即刻治疗是否对至二线治疗的时间有影响。在 ECOG 进行的一项较新的随机 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($n=134$)³²⁵。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 vs 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的时间(在 3 年时保持无细胞毒性治疗 95% vs 86%)。但是在相似患者群中, 与历史观察等待方法相比, 这两种方法均推迟了细胞毒性治疗³²⁵。对 OS 结局的评估需要进行进一步的随访。

总体而言, 以上研究的结果显示除了参加临床试验, 观察等待依然是晚期低肿瘤负荷 FL 患者的标准做法。在临床实践设定中, 只有当患者出现治疗指征时, 才能开始进行治疗(根据 GELF 标准)。

研究已经证实利妥昔单抗单药治疗对初治患者以及复发/难治性患者的疗效³²⁶⁻³²⁸。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³²⁹⁻³³²。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³³³。

一项小规模研究($n=38$ 位接受治疗的患者)显示, 作为一线治疗, 利妥昔单抗联合 CHOP 化疗(R-CHOP)的安全性和疗效具有优异的远期效

果; CR 率(包括未经证实的 CR[CRU])为 87%, 而中位至进展时间为 82 个月^{329, 334}。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³³⁰。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 vs 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% vs 28%)和 OS 率(90% vs 81%)³³⁵。

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³³¹。中位随访 53 个月时, R-CVP 治疗患者的 ORR(81% vs 57%)、CR/Cru 率(41% vs 10%)、中位至进展时间(34 个月 vs 15 个月)和 4 年 OS 率(83% vs 77%)均获得改善³³²。

在多个临床研究中, 在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, 也能改善患者的结局³³⁶⁻³³⁹。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³³⁶。患者的 ORR 和 CR 率分别为 90%和 80%。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%。在初治患者和复发患者之间, 缓解率和 OS 结局均没有显著差异³³⁶。在一项前瞻性随机 III 期临床试验($n=147$; $n=128$ 位可评估的患者)中, 使用利妥昔单抗联合 FCM(氟达

拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌，即 R-FCM）治疗复发/难治性 FL 患者和 MCL 患者，与 FCM 相比，R-FCM 的结局较好³³⁷。总体而言，与单用 FCM 相比，R-FCM 显著提高 ORR（79%vs58%；P=0.01）和 CR 率（33%vs13%；P=0.005），改善中位 PFS（16 个月 vs10 个月；P=0.038）和中位 OS（3 年时未达到 vs 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 vs 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³³⁷。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-FND），明显提高了 FL 患者亚组的 3 年无失败生存率（84% vs 序贯组的 59%）³³⁸。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%³⁴⁰。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³⁴¹。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 和 OS 率分别为 47%和 66%³⁴¹。

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 LymphoCare 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³⁰⁹。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 LymphoCare 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%vs72%vs76%）相似³⁴²。但是 2 年 OS 率显示出显著差异（分别是

94%vs88%vs91%），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³⁴²。目前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³⁴³。该研究的主要终点是至治疗失败的时间（TTF）。在中位随访为 25 个月后，随机分组至 R-CVP 组的患者中，3 年 TTF 率为 47%，R-CHOP 为 57%（P=0.026 对比 R-CVP），R-FM 为 60%（P=0.023 对比 R-CVP）。这一次各治疗组间的 PFS 和 OS 结局没有出现差异³⁴³。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³⁴⁴⁻³⁴⁶。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^{334,344-346}。

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^{164,165}。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³⁴⁷⁻³⁵³。一项 StIL（惰性淋巴瘤研究组）开展的随机 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=513）中的疗效进行了比较。两组 ORR 类似（94%），而 BR 组中的 CR 率明显较高（40%vs31%；P=0.03）³⁴⁷。此外，BR 方案与 R-CHOP 相比，中位 PFS（55 个月 vs 35 个月；P=0.0002）和 EFS（54 个月 vs 31 个月；P=0.0002）均显著增加。另外，与 R-CHOP 相比，BR 方案中严重不良事件、3-4 中性粒细胞减少或白细胞减少，以及感染并发症的发生率均较少。在当前随访中，各治疗组间没有观察到 OS 的显著差异³⁴⁷。在一项

II 期多中心研究中，复发或难治性惰性和套细胞淋巴瘤患者（n=67）经 BR 治疗后，ORR 为 92%（CR 为 41%）³⁵²。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³⁵²。

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^{348, 349}。在 BVR 方案治疗复发/难治性惰性或套细胞淋巴瘤患者（n=30; FL, n=16; 高危 FLIPI, 56%; 中位既往治疗次数为 4 次）的研究中，ORR（n=29 位可评估的患者）为 83%（CR 率为 52%）³⁴⁹。FL 患者亚组中，ORR 为 93%，利妥昔单抗难治性患者亚组中，ORR 为 75%（n=10）。对于所有患者，2 年 PFS 率为 47%，中位 PFS 约为 22 个月。8 名患者出现严重的不良事件，其中 1 名患者死于败血症³⁴⁹。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%（CR 率为 53%）³⁴⁸。中位缓解持续时间为 12 个月。在既往利妥昔单抗难治性患者的亚组中（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、疲劳、外周神经病变以及胃肠道症状³⁴⁸。

用 ¹³¹I-托西莫单抗³⁵⁴⁻³⁵⁷ 和 ⁹⁰Y-替伊莫单抗³⁵⁸⁻³⁶⁰ 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。采用一周疗程的 ¹³¹I-托西莫单抗单药治疗作为初始治疗，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³⁵⁴。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³⁶¹。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 MDS³⁶¹。在一项对 III 或 IV 期 FL 患者（n=55 位可评估的患者）进行的国际 II 期临床试验中，⁹⁰Y-替伊莫单抗作为一线治疗，ORR 在治疗后 12

个月达到 72%（CR 率为 52%）。中位随访 23 个月时，PFS 为 18 个月³⁶²。

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-托西莫单抗与上一次正规化疗相比，疗效显著增加³⁵⁶。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 CR。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³⁶³。在一项随机 III 期研究中，⁹⁰Y-替伊莫单抗治疗的复发或难治性低级别、滤泡性或转化淋巴瘤患者（n=143）的 ORR（80% vs 56%）和 CR 率（30% vs 16%）也在统计上和临床上显著优于利妥昔单抗³⁵⁹。中位随访 44 个月时，⁹⁰Y-替伊莫单抗组患者的中位 TTP（15 个月 vs 10 个月）和缓解持续时间（17 个月 vs 11 个月）均长于利妥昔单抗组³⁶⁰。

RIT 诱导后治疗

多个 II 期研究对一线化疗后使用 ¹³¹I-托西莫单抗³⁶⁴⁻³⁶⁷ 或 ⁹⁰Y-替伊莫单抗³⁶⁸⁻³⁷¹ 的 RIT 疗效进行了评估。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%³⁶⁶。在中位随访 5 年之后，预期 5 年 PFS 率和 OS 率分别为 67% 和 87%。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 和 OS 率分别为 56% 和 83%³⁶⁷。在一项 SWOG/CALGB（S-0016）进行的最新 III 期随机组间研究中，晚期 FL 患者（n=554; n=532 位可评估的患者）被随机分为 R-CHOP 一线治疗组和 CHOP 后使用 ¹³¹I-托西莫单抗组（CHOP-RIT）做 RIT 巩固治疗³⁷²。中位随访 4.9 年后，估计 2 年 PFS（76% vs 80%）和 OS 率（97% vs 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。两组的缓解率（ORR 和 CR 率）也相似³⁷²。此外，R-CHOP 和 CHOP-RIT 两组之间，继发恶性肿瘤

(9%vs8%) 和 AML/MDS(1%vs3%) 的发生率也无显著差异。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。

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 ^{90}Y -替伊莫单抗或没有进一步治疗³⁷⁰。在中位随访 5.5 年后, ^{90}Y -替伊莫单抗巩固治疗组和对照组的 5 年 PFS 分别为 47% 和 29%。中位 PFS 分别是 49 个月和 14 个月³⁷³。各组间没有观察到 OS 的显著差异。巩固治疗组中继发恶性肿瘤 (8%vs4.5%) 和 AML/MDS (3%vs1%) 的发生率高于对照观察组, 但是两组之间差异不显著。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%)。在这些患者中, ^{90}Y -替伊莫单抗巩固组和观察组的 5 年 PFS 分别为 64% 和 48%。

使用利妥昔单抗的诱导后维持治疗

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, 但是没有延长 OS³⁷⁴⁻³⁷⁶。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, 评估了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 vs 7 个月; $P=0.007$)³⁷⁷。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 vs 27 个月)³⁷⁷。因此, 两种方案 (维持或进展后再治疗) 好像均有利于该患者群。ECOG (E1496) 的一项随机 III 期研究证实, 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 PFS³⁷⁸。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%, 与此相比的是, 观察对照组中为 33%。对

于 FL 患者组成的亚组, 相应的 PFS 率分别为 64% 和 33%; FL 患者中的 3 年 OS 率无显著差异 (分别为 91%vs86%)³⁷⁸。

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。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)³⁷⁹。中位随访 24 个月的期中分析显示, 与观察组相比, 利妥昔单抗维持治疗显著改善了 PFS (主要终点)。中位随访 36 个月后, 利妥昔单抗维持治疗组的 3 年 PFS 率为 75%, 而观察组为 58% ($P=0.0001$)³⁸⁰。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%³⁸⁰。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。

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³⁸¹⁻³⁸³。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 ($P=0.035$)³⁸¹。在一项 III 期组间试验 (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 vs 1.3 年; $P<0.001$)^{382, 383}。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, 5 年 OS 率在两组之间没有显著差异 (分别为 74%vs64%)³⁸³。

诱导治疗后的造血干细胞移植 (HSCT)

HDT/ASCR 已被证明能够延长复发或难治性患者的 OS 和 PFS³⁸⁴⁻³⁸⁶。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³⁸⁷。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 导致治疗相关的高死亡率（清髓性 HSCT 为 30-40%，非清髓性 HSCT 为 25%）^{388,389}。在 IBMT 最近的报告中，清髓性与非清髓性 HSCT 移植有着相近的移植相关死亡率（TRM），但是非清髓性异基因 HSCT 与疾病进展的风险增加相关³⁹⁰。

FL 的影像监测

CT、PET-CT 扫描等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 患者在诊断性检查时，胸部、腹部和盆腔 CT 扫描是必需的检查。对选定 FL 患者在检查或治疗后评估时，PET-CT 被认为是可选或有用的检查。尽管 PET-CT 扫描现在被认为是侵袭性 NHL 或霍奇金淋巴瘤治疗后缓解评估的标准组成部分，但是它在惰性淋巴瘤患者中作用尚不明确。

多项研究报告了 FDG 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%）³⁹¹⁻³⁹⁴。研究显示 PET/CT 扫描对疾病的检测可能比单用 CT 扫描更准确^{393,395,396}。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。多项研究显示 PET 状态（即诱导治疗末期 PET 阳性或 PET 阴性）与 PFS 结局相关，相比 PET 阳性病例，PET 阴性病例的 PFS 较长^{391,396,397}。最近一项对 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，FDG PET/CT 扫描比 CT 扫描更准确³⁹⁷。治疗后 PET/CT 阴性状态具有更好的 PFS 结局，中位 PFS 在 PET/CT 阴性和阳性患者中分别为 48 个月和 17 个

月（ $P < 0.001$ ）³⁹⁷。一项探索性分析根据来自上文所述 FL 患者 PRIMA 临床试验的数据，对诱导后 FDG PET/CT 扫描的预后价值进行了评估。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³⁸⁰。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%vs71%； $P < 0.001$ ）³⁹⁸。中位 PFS 分别是 20.5 个月和没有达到。在被随机分配到观察组的患者（ $n=57$ ）中，PET/CT 也能很好地预测 PFS 结局。在该组中，PET/CT 阳性和阴性患者的 42 个月 PFS 率分别为 29%和 68%；中位 PFS 分别为 30 个月和 52 个月³⁸⁰。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 阴性患者（41 个月时为 56%vs77%，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%vs96.5%； $P=0.001$ ）³⁸⁰。

因此，对于 FL 患者的 PFS 结局，治疗后影像学检查看来具有预测因素的作用。但是，上文中的分析结果仍需更多前瞻性研究证实。最后，FDG-PET 扫描可能有助于在惰性 NHL 患者中检测转化。研究显示惰性淋巴瘤转化患者中的 FDG-PET 标准摄取值高于非转化患者³⁹³。FDG-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³⁹⁹。

I-II 期疾病治疗的 NCCN 推荐

对于 I 期或 I-II 期连续的患者，受累野放疗（IFRT）是首选治疗（24-30Gy，对于选定的巨块型病变患者，另加 6Gy）。对于 IFRT 毒性超过潜在临床获益的选定病例，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。

对于获得临床 PR 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，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 推荐

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。确定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（1 个肿块大于 7cm，或有 3 个或更多肿块大于 3cm），脾大；疾病持续进展超过 6 个月。进行治疗决策时，应当考虑患者意愿，但没有临床指征仍希望被治疗的患者应当被纳入合适的临床试验中。应当根据患者的年龄、疾病程度、合并症和治疗目标，选择高度个体化的治疗方案。在选择初始治疗时，计划进行 HDT/ASCR 的患者应避免使用具有过大骨髓毒性的方案。FL 治疗中常用的化学免疫治疗方案（含利妥昔单抗）将增加乙肝病毒（HBV）再激化的风险，导致肝炎和肝功能衰竭。因此，开始治疗前，所有患者均应进行乙型肝炎检测（包括 HBsAg 和 HBcAb 检测）；乙肝阳性患者应定期监测病毒载量。此外，治疗方案应联合经验性抗病毒治疗或先期预防性治疗（详细内容请参阅上文中支持治疗章节的“乙肝病毒再激活”讨论）。

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治疗。在选定病例中，比如年老虚弱不能耐受化疗的患者，可以用 IFRT（4Gy）局部缓解症状。对于无症状的患者，尤其是超过 70 岁的患者，应当进行临床观察³²³。

根据研究得出的数据，利妥昔单抗联合 CHOP 或 CVP 化疗作为晚期 FL 患者的一线治疗均为 1 类推荐。由于缺乏比较 R-CHOP 和 R-CVP 疗效的随机临床试验，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，相关资料还很有限。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。其他的推荐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（可能考虑未来进行自体 HSCT），含氟达拉滨的治疗方案可能不是作为一线治疗的理想治疗方案，因为这些方案具有干细胞毒性，能够增加继发恶性肿瘤的风险。因此，在一线治疗中，这些类似 R-FND 的方案均被列为 2B 类推荐。由于缺乏随机研究数据，RIT 被列为 3 类可选治疗方案。局部巨块型或症状性患者如果无法耐受全身治疗，那么可以考虑使用 IFRT（4-30Gy）±全身治疗缓解患者症状。

利妥昔单抗单药治疗是年老或体弱患者首选的一线治疗。环磷酰胺单药治疗与以环磷酰胺为基础的联合化疗有相等的 OS 和 CR 率⁴⁰⁰。对于年老或体弱患者的替代治疗，《NCCN 指南》推荐的方案还包括 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。

一线巩固或维持治疗

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³⁷⁹⁻³⁸⁰，对于一线化学免疫治疗有效的患者，推荐使用利妥昔单抗（每 8 周 1 次）维持治疗（1 类推荐）最多 2 年。基于 FIT 临床试验的结果，放射免疫治疗（RIT）仅被推荐用于接受一线化疗的患者（1 类推荐）³⁷⁰。限制 RIT 到接受诱导化疗而非化学免疫治疗患者的推荐是基于 FIT 临床试验中一小部分接受诱导化学免疫治疗患者的数据。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）。

复发或进展疾病的二线治疗

通常，一线治疗之后出现进展的患者能从 II 期观察中受益。因此，对复发或进展患者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，尤其是出现 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，应怀疑为转化。PET/CT 扫描阳性并不能代替活检，不过 PET/CT 扫描结果可以用于引导活检，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 方案（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。

二线巩固或维持治疗

对于二线治疗后缓解的患者，推荐（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

FL 患者向 DLBCL 的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^{401, 402}。一般来说，向 DLBCL 的转化导致较差的临床结局。据报告，转化后的中位 OS < 2 年⁴⁰²。但是，未接受化疗的局限性病变患者与新发生 DLBCL 患者的临床结局类似，都比较好⁴⁰³。局限性转化患者的 5 年 OS 率为 66%，与之相比，而晚期患者为 19% ($P < 0.0001$)⁴⁰²。

接受过多种治疗的患者预后较差，对于这些患者，参加临床试验是最佳选择。没有合适临床试验的情况下，治疗方案包括 RIT、化疗±利妥昔单抗、IFRT 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。

如果患者化疗程度很轻（IFRT 单用或包括利妥昔单抗在内的单药单疗程治疗）或没有接受过化疗，蒽环类药物为基础的化疗+利妥昔单抗±放疗是一种可选治疗方案。推荐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。

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

诊断

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）是成人中最常见的淋巴组织肿瘤，大约占每年新诊断 NHL 病例的 30%¹¹。非特指型 DLBCL、FL（仅 3 级）、DLBCL 与各种低级淋巴瘤（例如任何级别 FL、胃 MALT 或非胃 MALT 淋巴瘤）共存、血管内大 B 细胞淋巴瘤、慢性炎症相关性 DLBCL、ALK 阳性 DLBCL、老年人 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。

对 DLBCL 进行基因表达微阵列分析的研究显示该诊断具有显著异质性²⁸。然而，将该信息用于治疗算法尚需进一步的研究。据报告，免疫组化标记物 CD10、BCL6 和 IRF4/MUM1 可以简洁地重复基因表达谱的结果，将患者的肿瘤分为生发中心（GC）起源（CD10+或 BCL6+、IRF4/MUM1-）和非生发中心起源（CD10-、IRF4/MUM1+或 BCL6-、IRF4/MUM1-）²⁹。但是，该分类方法的有效性受到质疑。已经提出了一个改进的 IHC 算法，它包括 GCET1、FOXP1、BCL6、IRF4/MUM1 以及 CD10^{30,32}。尽管与非 GC 肿瘤相比，GC 肿瘤具有较好的结局，但是两者的治疗仍相同，因为细胞起源不应用于指导治疗的选择。

典型的免疫表型是 CD20+、CD45+和 CD3-。推荐的免疫表型分析包括 CD20、CD3、CD5、CD10、CD45、BCL2、BCL6 和 IRF4/MUM1。GCET1 和 FOXP1 可用时，可以提供 Choi IHC 细胞起源算法的有效信息。在某些情况下，其他的标记物，如 CD138、细胞周期蛋白 D1、ALK1、EBV 和 HTLV 可能有助于确定亚型。分子遗传学分析检测 *CCND1*、*BCL6*、或 *MYC* 的基因重排，以及常规或 FISH 细胞遗传学检测易位、t(14;18)、t(3;v)、或 t(8;14)可能也有助于一些病例的诊断。研究报告 9%–17%的 DLBCL 患者出现 *MYC* 重排，并且经常与 GC 表型相关^{404–406}。在 2%–11%新诊断的 DLBCL 患者中同时发现 *MYC* 重排和 t(14;18)异常（“双重打击”DLBCL）^{405,406}。这些病例通常具有侵袭性疾病过程，并且临床预后较差，即使进行含利妥昔单抗的化学免疫治疗或干细胞移植的强烈治疗也是这样^{404,407}。对于同时发生 *MYC* 重排和 t(14;18)的“双重打击”DLBCL，尚未建立标准治疗方案。

检查

对于最新诊断的 DLBCL，初步检查应包括：全面的身体检查，重点检查带有淋巴结的区域，评估体能状态和全身症状。实验室检测应包括 CBC、白细胞分类、生化常规等常规血液检验，此外，还应检测血清乳酸脱氢酶（LDH）和 β 2-微球蛋白水平。对于高肿瘤负荷和 LDH 升高的患者，

应评估出现肿瘤溶解综合征的风险，包括检测尿酸水平。当患者考虑使用免疫治疗方案时，病毒再激活的风险增加，应进行乙肝病毒（HBV）检测。应获得足够的环钻活检（标本 \geq 1.6cm）^{311,312}±骨髓穿刺，进行初始分期检查。

分期检查的目的是确定已知疾病的所有病变部位，并依据已知的临床危险因素判断预后。确定国际预后指数（IPI）评分的危险因素包括年龄、疾病分期、血清乳酸脱氢酶（LDH）水平、体能状态和结外病变部位数目⁴⁰⁸。在年龄为 60 岁及以下的患者中，预后因素包括肿瘤分期、体能状态和血清 LDH 水平。IPI 和年龄调整的 IPI 可用于鉴别经标准治疗后更可能或更不可能被治愈的患者⁴⁰⁸。

与其他淋巴组织肿瘤相比，PET 或 PET-CT 扫描的作用在选定的 DLBCL 病例中更为明确。PET 扫描对初始分期尤其有用。在初次分期时，PET 扫描使约 9%的患者检查后的分期提高而改变治疗。在疗效评价中，PET 扫描可以鉴别残存肿块为纤维化或仍有存活肿瘤组织。由于 PET 扫描已被列入疗效评价标准，需要进行基线检查，以实现治疗后检测的最佳解释。一些研究中心认为 β 2-微球蛋白是风险的主要决定因素（2B 类推荐）。患者有以下一个或多个部位受累时，推荐行腰椎穿刺检查，这些部位包括：鼻窦、睾丸、硬膜外、HIV 相关淋巴瘤、骨髓（大细胞淋巴瘤）或 \geq 2 个结外病变以及 LDH 升高。对脑脊液（CSF）进行流式细胞术分析，能够提高诊断率。具有上述危险因素的患者，还可以考虑进行 CNS 的预防性化疗。

根据临床分期选择治疗方案

局限期（Ann Arbor I–II 期）和晚期（Ann Arbor III–IV 期）DLBCL 患者的治疗方案不同。无不良危险因素（即没有以下：LDH 升高、II 期巨块型病变、年龄 60 岁以上或 ECOG 体能状态评分 \geq 2）患者的预后非常好。应尽量将晚期患者纳入临床试验中。

I-II 期

在 SWOG8736 研究中, 与 8 周期单纯 CHOP 相比, 使用 CHOP (3 周期) 继以 IFRT 使得局限性侵袭性 NHL 患者的 5 年 PFS (5 年预期 PFS: 77% vs 单纯 CHOP 组 64%) 和 OS (82% vs 单纯 CHOP 组的 72%) 明显提高⁴⁰⁹; 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, 无不良风险因素) 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%)⁴¹⁰。另一项随机临床试验 (ECOG1484 研究) 显示, 在 CHOP 方案 (8 周期) 中加入放疗, 能够延长单纯 CHOP 治疗后完全缓解的局限期 DLBCL 患者的无病生存期 (DFS) (IFRT 组的 6 年 DFS 为 73%, 观察组为 56%)⁴¹¹。在 GELA 研究 (LNH93-4) 中, 对于低危局限性侵袭性老年淋巴瘤患者, 4 个周期的 CHOP 加上放疗比单纯 4 个周期的 CHOP 没有任何优势。两组之间的预期 5 年 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%⁴¹²。但是, 在这项研究中, RT 明显被推迟, 且在 RT 组中大约有 12% 的患者没有接受 RT。

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。SWOG0014 研究在至少具有 1 个分期改变 IPI 风险因素的患者 (n=60) 中, 评估了 3 周期 R-CHOP 继以 IFRT 的疗效。2 年和 4 年 PFS 分别为 93% 和 88%, 在中位随访 5 年后, 相应的 OS 率分别为 95% 和 92%⁴¹³。在历史数据比较中, 这些结果要优于无利妥昔单抗治疗的患者的生存率 (4 年 PFS 和 OS 分别为 78% 和 88%)。MabThera 国际临床试验 (MInT) 在一项比较 6 期 CHOP 类似化疗与 CHOP 类似化疗+利妥昔单抗的 III 期临床试验中, 对利妥昔单抗的作用进行了评估。所有患者的年龄均少于 60 岁, 且具有 0-1 个 IPI 危险因素。四分之三的患者为局限期, 对所有结外部位或 >7.5cm 的病变部位进行照射。试验发现含利妥昔单抗的治疗方案疗效较好, 其 3 年 OS 率为 93%, 另一方案仅为 84%⁴¹⁴。

两项 GELA 研究发现, 在低危早期患者中, 强化化疗 [ACVBP (阿霉素、环磷酰胺、长春地辛、博来霉素、强的松) 继以甲氨喋呤+依托泊苷+异环磷酰胺+阿糖胞苷巩固治疗] 士利妥昔单抗方案优于 CHOP 士利妥昔单抗 (3 周期) +放疗^{415, 416}。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 化疗已经成为晚期 DLBCL 患者的标准治疗。在这项研究中, 老年 DLBCL 患者 (60-80 岁; n=399) 被随机分组, 分别接受 8 周期的 R-CHOP 或 CHOP 治疗⁴¹⁷⁻⁴¹⁹。该研究的长期随访结果显示, 中位随访 10 年时, R-CHOP 组的 PFS (36.5% vs 20%)、DFS (64% vs 43%) 和 OS (43.5% vs 28%) 均显著优于另外一组⁴²⁰。这些发现已经被另外三个随机试验证实。MabThera 国际临床试验 (MInT, 6 个周期的 R-CHOP 或 CHOP, 该试验根据 IPI 将结果扩展至有 0 个或 1 个危险因素的年轻患者^{414, 421})、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^{422, 423}。ECOG/CALGB 9703 研究还显示, 利妥昔单抗在首次缓解后的维持治疗对 R-CHOP 诱导治疗的患者没有任何临床获益⁴²³。

德国高级别淋巴瘤研究组证实, 在利妥昔单抗使用之前, 剂量密集型的 CHOP (CHOP-14) 6 周期方案作为一线治疗优于 CHOP-21 六周期方案⁴²⁴⁻⁴²⁶。在 RICOVER60 临床试验中, 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) 显著改善老年患者 (年龄 61-80 岁) 的临床结局^{427, 428}。在中位观察时间为 82 个月时, 与 CHOP-14 相比, R-CHOP-14 后 EFS 显著改善 (相对风险 [RR]=0.50; P<0.001); R-CHOP-14 治疗的患者中, OS 率也显著改善。与治疗 6 周相比, 治疗 8 周的患者没有出现临床获益和毒性增加⁴²⁸。

两项随机临床试验报告了比较 R-CHOP-21 和剂量密集型 CHOP (CHOP-14) 的数据^{429, 430}。其中一项涉及超过 1000 名新诊断 DLBCL 成年患者⁴²⁹的大型 III 期随机临床试验发现, 在中位随访为 37 个月时, 两种方案的 PFS 和 OS 均无显著差异。2 年 OS 率在 R-CHOP-14 组和 R-CHOP-21 组分别为 90% 和 81%。两组的毒性相似, 除了 R-CHOP-14 组中 3-4 级中性粒细胞减少的发生率较低 (31% vs 57%), 反映出 R-CHOP-14 组中所有患者接受了 G-CSF 初级生长因子预防性治疗, 而 R-CHOP-21 没有进行初级预防性治疗⁴²⁹。正在进行的 III 期 LNH03-6B GELA 研究在老年 (年龄 60-80 岁) DLBCL 患者中比较 8 周期 R-CHOP-14 和 R-CHOP-21。在第二次既定期中分析 (n=202) 中, R-CHOP-14 和 R-CHOP-21 两组的 2 年 EFS (48% vs 61%)、PFS (49% vs 63%) 和 OS 率 (67% vs 70%) 均无显著差异⁴³⁰。尽管大部分患者接受了 G-CSF 治疗, R-CHOP-14 组 (90%) 中的 3-4 级血液学毒性发生率仍高于 R-CHOP-21 组 (66%)。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。

研究显示剂量调整的 EPOCH+利妥昔单抗方案 (R-EPOCH) 在初治 DLBCL 患者中有明显的疗效^{431, 432}。目前一项剂量调整的 R-EPOCH vs. R-CHOP 治疗初治 DLBCL 患者的 III 期随机研究正在进行中。

NCCN 推荐

R-CHOP (3 周期) + IFRT 或 R-CHOP (6 周期) ± IFRT 被推荐用于非巨块型病变 (<10cm) 的 I 或 II 期患者。IFRT 被推荐用于不适宜化疗的患者。对于无不良因素的患者, 6 个周期的完整疗程 R-CHOP+放疗, 该方案为 2B 类推荐。巨块型病变 (10cm 或更大) 患者, 6 周期 R-CHOP±局部区域放疗可能更为有效 (1 类推荐)。

晚期患者, 推荐进行 6 个周期的 R-CHOP-21 的治疗 (1 类推荐)。在选定病例中, 对巨块型病变部位放疗可能有益 (2B 类推荐)。一些患者发

生中枢神经系统 (CNS) 复发的风险加大, 包括鼻窦、睾丸、骨髓 (大细胞淋巴瘤)、或两个或两个以上结外部位 (LDH 升高) 受累⁴³³⁻⁴³⁶。尽管这类患者的最佳治疗仍处于研究中, 但《NCCN 指南》专家组当前推荐使用鞘内注射 4-8 个剂量的甲氨喋呤和/或阿糖胞苷, 或 3-3.5g/m² 的全身甲氨喋呤治疗进行中枢神经系统预防。对于合并 CNS 实质受累的患者, 治疗方案应包括全身甲氨喋呤治疗 (3-3.5g/m²); 对于合并软脑膜病变的患者, 治疗方案应包括 4-8 剂量的鞘内注射甲氨喋呤和/或阿糖胞苷和/或 3.5g/m² 的全身甲氨喋呤治疗。当大剂量甲氨喋呤给药时, 患者应接受亚叶酸解救, 并且在开始下一周期 R-CHOP 治疗前, 血细胞计数应完全恢复。全身甲氨喋呤治疗和亚叶酸解救已被安全纳入 R-CHOP-21。在 21 天的 R-CHOP 治疗周期中, 第 15 天进行甲氨喋呤给药⁴³⁷。

R-CHOP-21 被推荐用于初始治疗, 但在某些情况下, 也可使用类似的以蒽环类药物为基础的方案。推荐的备选治疗方案包括剂量密集型 R-CHOP14 方案或剂量调整的 EPOCH (依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺和阿霉素) + 利妥昔单抗方案。这两个方案都列为 2B 类推荐。

《NCCN 指南》中包含了以下对左室功能不全患者的一线治疗方案 (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⁴³⁸
- CDOP (环磷酰胺、脂质体阿霉素、长春新碱、强的松) + 利妥昔单抗⁴³⁹⁻⁴⁴¹
- CNOP (环磷酰胺、米托蒽醌、长春新碱、强的松) + 利妥昔单抗⁴⁴²⁻⁴⁴⁵
- 剂量调整的 EPOCH+利妥昔单抗^{431, 432}
- CEOP (环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱、强的松) + 利妥昔单抗⁴⁴⁶

如果可能，推荐参加含有新方案的临床试验。对于巨块型病变或肾功能受损的患者，初始治疗时应监测和预防肿瘤溶解综合征。

疗效评价和后续治疗

中期再分期是为了确定诱导治疗无效或疾病进展的患者。PET 扫描对明确残余病灶是纤维化组织还是含有存活肿瘤组织可能非常有帮助。多个研究显示，2-4 个周期诱导化疗之后的 PET 扫描阴性提示较好结局⁴⁴⁷⁻⁴⁵⁰。在经一线含蒽环类药物诱导化疗（41%的患者使用利妥昔单抗）治疗的侵袭性淋巴瘤患者（n=90）中，2 周期诱导治疗后的 PET 扫描阴性的患者（n=54）与 PET 扫描阳性的患者（n=36）相比，2 年 EFS 率（82%vs43%； $P<0.001$ ）和 OS 率（90%vs61%； $P=0.006$ ）均显著增高⁴⁴⁸。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%的患者使用利妥昔单抗），4 周期诱导治疗后的 PET 扫描阴性的患者（n=77）的 5 年 EFS 显著高与 PET 扫描阳性的患者（n=22）（80%vs36%； $P<0.0001$ ）⁴⁴⁷。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。一项最新前瞻性研究在 DLBCL 患者中，通过对中期 PET 阳性患者活检评价了中期 PET 扫描（在 4 个周期的加速 CHOP 后）的意义。在 37 位中期 PET 阳性的患者中，仅有 5 位的活检显示疾病持续；中期 PET 阳性、活检阴性的患者的 PFS 与中期 PET 阴性患者的相同⁴⁵¹。因此，不推荐在临床试验之外进行中期 PET 扫描，并且不推荐用于指导治疗的更改。若进行了 PET 扫描，推荐对残余病灶再次活检以确认阳性结果。对于 3-4 个周期的化疗之后，正在接受诱导治疗的患者，接受放疗之前应进行检测评估（包括所有的阳性结果）。在治疗完成时，对患者进行治疗结束再分期。治疗结束后再分期的最佳时机仍不明确。然而，专家组推荐治疗结束后等待 6-8 周，再行 PET 扫描。

对于在诱导治疗后获得 CR 的患者中常规使用后续影像学监测，仍存在重大分歧。尽管阳性扫描可以帮助确定早期无症状疾病复发，但是假阳性

的病例仍然普遍和难以处理，可能导致患者不必要的放射性暴露以及医疗费用的增加。一项研究在诱导化疗后取得 CR 的 DLBCL 患者（n=117）中对 CT 扫描（在化疗完成后的 3 个月和 12 个月）的监测作用进行了评估，35 名患者出现复发。在这些复发患者中，只有 6%被后续 CT 扫描在无症状患者中检出，86%的复发病例出现新的复发病状或体征⁴⁵²。研究者总结称，CT 扫描常规监测在诱导化疗后取得 CR 的患者中检测早期复发的作用有限。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 20%的复发患者被影像学检查在无症状患者中检出⁴⁵³。剩余 80%的患者，通过临床体征和/或症状确定复发。此外，影像学检出的复发病例更有可能代表根据复发时年龄调整的 IPI 确定的低危患者群⁴⁵³。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。一项最近的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⁴⁵⁴。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）⁴⁵⁴。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。另一项最新研究在诱导后取得 CR 的 DLBCL 患者（n=75）中，对后续 PET/CT 扫描的使用进行了回顾性评估⁴⁵⁵。在该研究中，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。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⁴⁵⁵。由于缺乏 PET 检出早期复发能够改善结局的证据，PET 扫描在患者获得 CR 后并没有被推荐用于常规监测。根据目前影像学监测的风险，《NCCN 指南》专家组推荐缓解中的 DLBCL 患者，前 2 年中每 6 个月进行一次再分期 CT 扫描，之后无需进行常规影像学监测，除非出现临床体征或症状。

I-II 期患者治疗中期和治疗结束时的疗效评价

如果计划在短疗程治疗后放疗，因放疗的剂量会受再分期结果的影响，因此应当在放疗之前进行再分期，包括复查 PET 扫描（见指南中的“放疗原则”部分）。对于完整疗程治疗，如果中期再分期显示缓解，则完成全部计划疗程。

如果中期再分期显示部分缓解，推荐加大放疗剂量（见指南中的“放疗原则”部分）。另外，若患者重复活检仍为阳性，可考虑二线治疗继以 HDT/ASCR。对于中期部分缓解患者，纳入临床试验是合适的方案。在这两种选择方案中做出选择，常出于临床治疗方面的考虑。对不适合 HDT/ASCR 治疗的患者，放疗是合适的治疗手段。若部分缓解的情况非常好，大剂量放疗也是一个合理的选择。难治性或原发进展性疾病患者按难治性或复发疾病治疗。

在治疗完成时，对患者进行治疗结束再分期。完成治疗后至少 6-8 周，进行再分期的影像学扫描。治疗结束时再分期后，推荐对达到完全缓解（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）。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扫描，此后仅根据临床指征进行。对于部分缓解的患者以及治疗无效的患者或疾病进展的患者，应当按复发或难治性疾病进行治疗。

III-IV 期患者治疗中期和治疗结束时的疗效评价

中期分期后，完全缓解（CR）和部分缓解（PR）的患者按计划完成疗程（R-CHOP-21，共 6 个周期）。在治疗完成时，对患者进行治疗结束再分期。完成治疗后至少约 6-8 周，进行再分期的影像学扫描。达到完全缓解（CR）的患者首选进行观察。在选定高危患者中，考虑对初始巨块型病变患者（2B 类推荐）实施放疗（RT）或使用 HDT/ASCR 作为一线巩固治疗（2B 类推荐，见下一节“首次缓解患者中 HDT/ASCR 巩固治疗的作用”）。对于 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扫描，此后仅根据临床指征进行。部分缓解的患者以及治疗无效的患者或疾病进展的患者，应按下文的复发或难治性疾病治疗。

首次缓解患者中 HDT/ASCR 巩固治疗的作用

在一项随机 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⁴⁵⁶。尽管在该临床试验中，没有结局差异被前瞻性观察到，但是其中一项对 aaIPI 中/高危或高危患者（n=236）的回顾性子集分析发现，HDT/ASCR 与序贯化疗相比能显著改善结局，8 年无病缓解率（55%vs39%；P=0.02）和 8 年 OS 率（64%vs49%；P=0.04）均提高⁴⁵⁶。该研究在出现含利妥昔单抗诱导化疗之前进行的。

近期，多个随机临床试验前瞻地评估了含利妥昔单抗一线化学免疫治疗后继以先期 HDT/ASCR 的作用。在法国 GOELAMS 075 研究中，年龄≤60 岁的 DLBCL 患者（n=286 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 ASCR⁴⁵⁷。3 年 PFS 率和 OS 率分别为 76%和 83%，两治疗组间没有显著差异⁴⁵⁷。在德国高级别 NHL 研究组的一项随机临床试验中，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 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）⁴⁵⁸。R-CHOEP-14 和 R-MegaCHOEP 两组间，PFS（3 年率：分别为 74%vs70%）和 OS 结局（3 年率：分别为 85%vs77%）无显著差异；在中/高危 aaIPI（2 分）的患者中，R-CHOEP-14 的 OS 率显著高于 HDT⁴⁵⁸。

在意大利淋巴瘤基金会进行的一项随机 DLCL04 临床试验中，年龄≤65 岁的 DLBCL 患者（n=375 位可供评估的患者）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/ASCR⁴⁵⁹。HDT/ASCR 组中 2 年 PFS 率显著高于无 HDT/ASCR 组 (72%vs59%; $P=0.008$)，但是 OS 率为 83%，在这些组间无显著差异。此外，在 2 个以利妥昔单抗为基础的一线方案间，PFS 率无显著差异⁴⁵⁹。在 SWOG9704 试验中，中-高危/高危 IPI DLBCL 患者 ($n=253$) 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/ASCR⁴⁶⁰。HDT/ASCR 组的 2 年 PFS 率显著高于单用化学免疫治疗 (69%vs56%; $P=0.005$)，但是 2 年 OS 率无显著差异 (分别为 74%vs71%)。但是，在对高危 IPI 患者的回顾性子集分析中，显示 OS 较好；在该亚组中，HDT/ASCR 治疗的 2 年 PFS 率为 75%，优于化学免疫治疗的 41%；2 年 OS 率分别为 82%和 63%⁴⁶⁰。

总体而言，上述研究发现与一线基于利妥昔单抗的化学免疫治疗相比，先期 HDT/ASCR 无优势。其中，限于高 IPI 风险患者的治疗优势尚待进一步前瞻性评估的证实。当前，先期 HDT/ASCR 仅被推荐用于选定高危情况下 (2B 类推荐) 或临床研究中。

复发或难治性疾病

一项国际大型随机 III 期试验 (PARMA 研究) 显示 HDT/ASCR 对复发或难治性病例具有较好疗效⁴⁶¹。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%vs12%; $P=0.001$) 和 5 年 OS 率 (53%vs32%; $P=0.038$) 均显著高于非移植组⁴⁶¹。该研究是在利妥昔单抗出现之前进行的。

可使用二线年龄调整的 IPI 对二线治疗的疗效进行预测^{462, 463}。此外，移植前 PET 扫描已被确认为 HDT/ASCR 后的预测因素^{464, 465}。移植前 PET 阳性和化疗耐药的出现意味着结局较差^{466, 467}。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/ASCR⁴⁶⁸⁻⁴⁷⁰。

在 HDT/ASCR 之前，多种化疗方案已经作为二线治疗使用⁴⁷¹⁻⁴⁷⁵。但是，这些方案中没有任何一种方案成为首选方案。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⁴⁷⁶。在一项 II 期研究中，将利妥昔单抗与异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷 (R-ICE) 联合应用，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%)⁴⁷⁷。在门诊治疗的难治性 B 细胞淋巴瘤患者 ($n=28$) 中，R-ICE 方案达到的 ORR 为 71% (CR 为 25%)，预期的 1 年 EFS 率和 OS 率分别为 60%和 72%⁴⁷⁸。对于复发或难治性 DLBCL，利妥昔单抗联合其他治疗方案也显示具有较好疗效⁴⁷⁹⁻⁴⁸⁵。

一项国际随机组间研究 (CORAL 研究) 对比了 R-ICE 和 R-DHAP 继以在所有化疗敏感的患者中进行 ASCR，作为复发性或难治性 DLBCL 患者二线治疗的疗效⁴⁸⁶。R-ICE 和 R-DHAP 间的结局无显著差异，因此两种方案都仍是复发/难治性 DLBCL 患者的可接受治疗方案。明显地，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%。这些患者需要获得新的治疗方法。

对于不符合移植资格或移植后出现复发的复发/难治性 DLBCL 患者，苯达莫司汀联合利妥昔单抗 (BR) 已在较小规模研究中进行了评估，并取得了鼓舞人心的结果。一项小规模 BR 剂量递增研究在复发/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 $90\text{mg}/\text{m}^2$ ($n=3$) 时，1 名患者取得 PR，而当苯达莫司汀给药剂量为 $120\text{mg}/\text{m}^2$ ($n=6$) 时，5 名患者取得 CR，1 名患者取得 PR⁴⁸⁷。在老年复发/难治性 DLBCL 患者 ($n=43$; 中位年龄 74 岁; $n=33$ 位可供评估) 中，BR 联合方案 (苯达莫司汀的剂量为 $120\text{mg}/\text{m}^2$) 的 ORR 为 52% (CR 为 15%)；最常见的 3-4 级毒性是骨髓抑制⁴⁸⁸。

NCCN 推荐

HDT/ASCR 是复发后对化疗敏感的复发或难治性患者的治疗选择。适合 HDT/ASCR 的复发或难治性患者应当进行二线化疗±利妥昔单抗治疗（取决于患者是否被认为是既往利妥昔单抗方案难治）。推荐的治疗方案（±利妥昔单抗）如下：

- DHAP（地塞米松、顺铂、阿糖胞苷）
- ESHAP（甲泼尼龙、依托泊苷、阿糖胞苷、顺铂）
- GDP（吉西他滨、地塞米松、顺铂）
- GemOX（吉西他滨、奥沙利铂）
- ICE（异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷）
- MINE（米托蒽醌、异环磷酰胺、美司钠、依托泊苷）

二线方案化疗后完全缓解或部分缓解的患者应考虑 HDT/ASCR 巩固治疗（1 类推荐）±放疗。HDT/ASCR 治疗前行 IFRT 具有良好的局部控制及改善结局的作用⁴⁸⁹。可以在干细胞解救前后对既往阳性病灶部位进行额外的放疗。也可以考虑参加包括异基因干细胞移植在内的合适临床试验。

不适合 HDT/ASCR 治疗的患者应当参加临床试验。此外，没有合适临床试验的情况下，患者还可以接受利妥昔单抗单药、苯达莫司汀±利妥昔单抗⁴⁹⁰、或雷利度胺（非生发中心型 DLBCL 患者）±利妥昔单抗⁴⁹¹⁻⁴⁹⁴或多药联合化疗（±利妥昔单抗）如剂量调整的 EPOCH^{495, 496}、CEPP（环磷酰胺、依托泊苷、强的松和丙卡巴肼）⁴³⁸、GDP（吉西他滨、地塞米松、顺铂/卡铂）^{473, 497}或 GemOX（吉西他滨和奥沙利铂）⁴⁸¹⁻⁴⁸³。

HDT/ASCR 治疗后复发的患者应该参加临床试验或接受个体化治疗。然而，连续 3 个方案治疗后出现疾病进展的患者，除疾病缓解期长的患者外，从现有的化疗方案中进一步获益的可能性很小。

原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤（PMBL）

PMBL 是 NHL 的一个独特亚型，组织学上可能与 DLBCL 无法鉴别。该亚型好发于青壮年，发病率女性略高于男性，中位年龄为 35 岁^{498, 499}。PMBL 起源于胸腺 B 细胞并局部蔓延至锁骨上、颈部、肺门淋巴结并扩散转移至纵隔和肺⁴⁹⁸。初始诊断的患者远处广泛结外病变少见，仅有四分之一的患者出现，但是常见于复发患者⁴⁹⁹。临床症状与纵隔肿块快速生长相关，包括上腔静脉（SVC）综合征、心包和胸腔积液。

PMBL 的基因表达谱与 DLBCL 具有显著差异，但与经典霍奇金淋巴瘤（cHL）相似^{38, 500}。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 CD15⁴⁹⁹。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*，它编码 NF-κB 转录因子家族成员之一）的增多，以及染色体 1p、3p、13q、15q、和 17p 的丢失⁴⁹⁹。在诊断时，年龄调整的 IPI 对确定 PMBL 的预后的作用有限^{498, 501, 502}。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⁵⁰¹。

回顾性分析发现，强化化疗方案好像比 CHOP 方案更有效⁵⁰²⁻⁵⁰⁴，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^{505, 506}。放疗的治疗作用尚需由前瞻性随机临床试验证实。在一项回顾性

研究中, MACOP-B 或 VACOP-B 加用利妥昔单抗并不会对临床结局造成显著差异, 但是 CHOP 加用利妥昔单抗看来能够改善结局^{502, 507-509}。一项小规模前瞻性研究显示, 剂量调整的 EPOCH (不加放疗)⁵¹⁰在中位随访时间为 4 年时, 取得鼓舞人心的结果, EFS 达到 91%。这些观察结果尚需更大规模的前瞻性研究证实。

在一项对随机 MInT 研究中 PMBL 患者亚组 (n=87) 的分析中, 对 CHOP 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% vs 未加利妥昔单抗的 54%; P=0.015) 和 3 年 EFS 率 (78%vs52%; P=0.012), 但是 OS 率无明显改善 (89%vs78%; P=NS)⁵⁰⁸。但是该研究只包括了 IPI 评分 0-1 的年轻、低危患者。序贯剂量密集型 R-CHOP 继以 ICE 巩固治疗 (不加放疗) 对 PMBL 患者也非常有效, 与上述分析中来自 MInT 研究的 R-化疗具有相似结局⁵¹¹。在中位随访时间为 3 年时, 存活患者中的 OS 率和 PFS 分别为 88%和 78%⁵¹¹。

由于缺乏随机临床试验, 尚未建立 PMBL 患者治疗的最佳方案。基于 DLBCL 患者的数据, NCCN 各成员机构广泛应用 R-CHOP-21 方案。治疗后必须进行 PET-CT 检查; 如果治疗结束后 PET-CT 扫描阴性, 可对患者进行停药观察。纵隔残留包块常见。如果 PET-CT 扫描阳性, 并且考虑进一步治疗, 推荐对患者进行活检。

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。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性 BL⁵¹²。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 EBV 感染。散发性 BL 占美国和西欧成人淋巴瘤总数的 1-2%, 其中约 30%的病例与 EBV 感染相关⁵¹²⁻⁵¹⁴。免疫缺陷相关性 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。

诊断

伯基特淋巴瘤典型的免疫表型是 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 病例中均检出涉及 MYC 基因的易位。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³⁴。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⁵¹⁵。Dave 等人³⁵和 Hummel 等人³⁶的研究报告, 基因表达谱是鉴别 BL 和 DLBCL 的一个准确的定量方法。但是, 这项技术还未被推荐在临床中广泛应用。

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, 即特征介于 DLBCL 和 BL 之间的不能分类的 B 细胞淋巴瘤^{16, 516}。这一类型也包括 MYC 和 BCL2 或 BCL-6 同时易位的病例, 即所谓的“双重打击”淋巴瘤⁵¹⁶。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 4-6 个月⁵¹⁷⁻⁵¹⁹。对于“双重打击”或“三重打击” (除了 MYC 和 BCL2 移位外, 还涉及 BCL6 移位) 淋巴瘤患者, 最佳治疗方案尚未确立。

检查

BL 的初步诊断性检查包括详细的身体检查 (特别注意带有淋巴结的区域、肝脏和脾脏), 胸部、腹部和盆腔 CT 扫描。成年 BL 患者通常出现巨块型腹部肿块、B 症状和肿瘤溶解的实验室证据, 此外骨髓受累 (多达 70%的病例) 和软脑膜 CNS 受累 (多达 40%的病例) 在诊断时也常见⁵²⁰。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 的患者的治疗方案。如果治疗方案中包括蒽环类药物, 推荐使用 MUGA 扫描或超声心动图评估心脏功能, 尤其是

对于老年患者。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 Ki67 的表达水平测定。因为 BL 常与 HIV 感染相关，诊断性检查中应该包括 HIV 血清学检查。此外，应进行乙型肝炎检测，因为化学免疫治疗方案（BL 治疗中常用）将增加乙肝病毒（HBV）再激活的风险。

治疗方案的选择

通过纳入中枢神经系统预防性治疗的强化多药化疗，很多 BL 患者可治愈。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⁵²¹。但是，与年轻患者相比，老年 BL 患者的总体生存率较差⁵²²。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^{521, 522}。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 等提出的 CODOX-M（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、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⁵²³。除了大剂量全身甲氨蝶呤和阿糖胞苷外，两个周期都包括 CNS 预防性治疗的鞘内化疗（阿糖胞苷或甲氨蝶呤）。在经过 4 周期 CODOX-M/IVAC 方案治疗的初治患者[n=55, BL 或伯基特样淋巴瘤（BLL）；n=11, DLBCL]的更新结果中，1 年无事件生存（EFS）率为 85%⁵²⁴。

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）的治疗作用⁵²⁵。低危患者（n=12）接受改

良 CODOX-M（3 周期），高危患者（n=40）接受改良 CODOX-M 和 IVAC（4 周期交替）。低危患者 2 年 EFS 和 OS 分别为 83% 和 81%，而高危患者 EFS 和 OS 分别为 60% 和 70%⁵²⁵。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%⁵²⁶。改良 CODOX-M/IVAC 方案交替 IVAC 在 BL 或类似伯基特淋巴瘤的老年患者（n=14）⁵²⁷ 和 HIV 相关 BL 患者（n=8）也有疗效，并被很好耐受⁵²⁸。鉴于大多数 BL 病例是 CD20 阳性，近期对抗 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗加入该强化化疗方案进行了研究。一项较小规模的研究在 BL 或未分类的 B 细胞淋巴瘤患者（n=15）中，对 CODOX-M/IVAC 士利妥昔单抗进行了评估，结果显示 5 年 PFS 和 OS 率均为 87%⁵²⁹。一项大型回顾性研究中，BL 患者（n=80）接受 CODOX-M/IVAC 士利妥昔单抗，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%⁵³⁰。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。

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、阿霉素、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⁵³¹。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 岁的患者中，OS 率较高（77% vs 年龄>60 岁的患者的 17%）⁵³¹。利妥昔单抗联合 hyper-CVAD 方案（R-hyper-CVAD）也已在最近的研究中得到评估。一项 II 期临床试验在新诊断 BL 或 B ALL（n=31）的患者中，CR 达到 86%，3 年 EFS 和无病生存率分别为 80% 和 88%⁵³²。老年和年轻患者的 3 年 OS 率相似（89% vs 88%）⁵³²。更新的报告显示（中位随访时间为 46 个月；n=39 位非 HIV 相关的 BL、类伯基特或 B-ALL），R-hyper-CVAD 的 4 年 OS 率为 75%，年龄<60 岁和年龄>60 岁患者中的 OS 率分别为 70% 和 72%⁵³³。与单纯使用 hyper-CVAD 方案治疗的历史数据相比较（相应 OS 率分别为 50%、70% 和 19%），R-hyper-CVAD 方案

的结局较好。该研究的结果表明，利妥昔单抗联合 hyper-CVAD 方案可改善 BL 或 B-ALL 患者的远期结局，老年患者获益尤为明显。

CALGB9251 研究评估了强化多药化疗±中枢神经系统（CNS）预防性脑照射对成人伯基特白血病或伯基特淋巴瘤的疗效⁵³⁴。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 CNS 预防性强化照射（脑照射和 12 次三联鞘内化疗）的患者队列中 3 年 EFS 率为 52%，而只接受 6 次鞘内化疗和脑照射（后者仅高危患者进行）的患者为 45%⁵³⁴。后续的 CALGB10002 研究对在上述 CALGB9251 方案增加利妥昔单抗和生长因子支持且不进行 CNS 预防性照射的疗效进行了评估⁵³⁵。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）。2 年 EFS 和 OS 率分别为 77% 和 79%。正如预期那样，低危 IPI 评分的患者亚组（2 年 EFS 和 OS 率分别为 90% 和 90%）的生存率优于高危评分患者亚组（分别为 55% 和 55%）⁵³⁵。

最近的一项前瞻性研究在初治 BL 患者（n=29）中对剂量调整的 EPOCH+利妥昔单抗（DA-EPOCH-R）方案进行了评估⁵³⁶。在中位随访时间为 57 个月时，该方案的 EFS 和 OS 率分别为 97% 和 100%。该研究观察到非常好的结局，可能反映出纳入的低危患者多于其他研究，其中约半数患者的 LDH 水平正常。

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、阿霉素、依托泊苷、米托蒽醌、无大剂量甲氨蝶呤或大剂量阿糖胞苷）继以 BEAM 和自体干细胞移植（ASCT）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⁵³⁷。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%⁵³⁷。

特点介于 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

患者的预后非常差，联合化疗方案（如 CHOP、CODOX-M/IVAC、hyper-CVAD、EPOCH）±利妥昔单抗治疗后，中位 OS 为 4–6 个月^{407, 518, 519, 526}。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。

对于一线方案治疗后复发的 BL 患者，后续治疗方案尚未确定。初始治疗获得明显缓解期的患者可以考虑 DA-EPOCH-R、IVAC 联合利妥昔单抗（R-IVAC）、R-GDP（吉西他滨、地塞米松、顺铂，联合利妥昔单抗）、R-ICE（异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷联合利妥昔单抗）以及大剂量阿糖胞苷等方案。但是，应注意的是，这些推荐的确定是基于在少数患者中进行的、非常有限的回顾性研究。例如，R-ICE 方案的评估是在一小群复发 BL 和 B-ALL（n=14）儿童患者中进行，结果是患者中的 CR 为 29%，PR 为 36%⁵³⁸。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。

NCCN 推荐

推荐所有患者参加临床试验。《NCCN 指南》专家组推荐使用以下方案作为初始方案，应包括充分的中枢神经系统预防性治疗联合全身和/或鞘内甲氨蝶呤和/或阿糖胞苷化疗：

- CALGB10002 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）

初始治疗达完全缓解的患者第一年应每 2–3 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 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。初始治疗未达完全缓解患者以及复发或难治性患者应当参加临床试

验治疗。选定患者可以考虑二线化疗+含利妥昔单抗的方案，继以大剂量治疗和自体干细胞解救。没有合适临床试验的情况下，或者患者从强化多药化疗方案中获益的可能性很小，可以考虑最佳支持或姑息性放疗。

AIDS 相关性 B 细胞淋巴瘤

对于人类免疫缺陷病毒（HIV）感染患者，AIDS 相关淋巴瘤（ARL）通常是 AIDS 限定诊断。全身型淋巴瘤占 HIV 相关淋巴瘤病例的 70–90%，而原发性 CNS 淋巴瘤占剩余的 10–30% 病例^{539–541}。在公开发表的报告中，全身型 vs 原发性 CNS 淋巴瘤（PCNSL）的分布不尽相同，取决于各种不同因素，如地理区域、时间跨度和机构的转诊模式。伯基特淋巴瘤（BL）和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）是全身型 HIV 相关淋巴瘤的最常见类型^{540, 541}。在全身型 HIV 相关淋巴瘤病例中，BL 组织学特征与 DLBCL 在诊断时相比较，通常为较高的 CD4+ 细胞计数；PCNSL 的 CD4+ 计数水平远低于全身型病例^{539, 540}。

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⁵⁴¹。在 HAART 时代中，抗逆转录病毒联合治疗被常规联合使用，确诊为 HIV 相关 NHL 患者的预后已经改善，尤其是全身型淋巴瘤患者。在一项早期对前 HAART（1993–1994 年）和 HAART（1997–1998 年）时代间 HIV 相关淋巴瘤患者预后变化的评估中，对于全身型淋巴瘤患者，中位总体生存期（OS）由前 HAART 年代的 6 个月增加到 HAART 时代的 21 个月；但是 PCNSL 患者的预后仍然较差，两个时期的中位 OS 均 < 3 个月⁵⁴⁰。COHERE（欧洲观察性 HIV 流行病学研究合作组织）研究 HAART 治疗时代（1998–2006 年）下 HIV 相关淋巴瘤患者结局的最新报告显示，全身淋巴瘤和 PCNSL 患者的 1 年 OS 率分别为 66% 和 54%⁵³⁹。尽管当代治疗看来提高了生存率，但是 PCNSL 患者的结局仍然较差。此外，HIV 相关淋巴瘤患者与 HIV 感染无关的淋巴瘤患者相比，生存率仍较低；在最近的研

究中，HIV 相关淋巴瘤患者在 HAART 治疗时代（1996–2005 年）接受治疗，2 年 OS 率为 41%，与之相比，HIV 感染无关的淋巴瘤患者为 70%⁵⁴²。研究显示观察到的全身 HIV 相关淋巴瘤的预后改善，主要为 HIV 相关 DLBCL，较少为 BL 组织学类型。一项研究对不同淋巴瘤组织学类型和治疗时代的结局进行了评估，HIV 相关 DLBCL 患者的中位 OS 从 8 个月（前 HAART 时代，1982–1996）提高至 38 个月（HAART 时代，1997–2003）；与此相反，相同周期中 HIV 相关 BL 患者的 OS 结局仍然较差（中位 OS 为 6 个月至 5 个月）⁵⁴³。HIV 相关淋巴瘤患者中，BL 组织学类型看来总与较差存活率相关，即使是在 HAART 时代^{542, 543}。

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^{544, 545}。PEL 与人类疱疹病毒 8（HHV8）感染有关，许多患者还合并感染 EB 病毒（EBV）。PBL 是另外一种独特的大 B 细胞淋巴瘤，主要累及 HIV 感染者的下巴和口腔^{546, 547}。多中心型 Castleman 病（MCD）在 HIV 感染者中多见，与 HHV8 感染有关，并且提高 HIV 感染者的淋巴瘤发病率⁵⁴⁸。

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

诊断性评估和检查与《NCCN 指南》中的 BL 部分相同。但所有患者均应行腰椎穿刺检查（无论组织学表现如何）以排除中枢神经系统受累。此外，应检测 CD4 细胞计数和 HIV 病毒载量的基线值。

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⁵⁴⁹⁻⁵⁵¹。

在一些前瞻性 II 期研究中，联合化疗方案如 CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）或 CDE（环磷酰胺、阿霉素、依托泊苷）联合 HAART⁵⁵¹⁻⁵⁵³，已被证明对 HIV 相关淋巴瘤患者有效且可以被耐受。CHOP 方案在 HIV 相关淋巴瘤患者中引起的 CR 率为 30-48%，中位 OS 约为 25 个月⁵⁵²⁻⁵⁵⁴。ECOG1494 研究的 CDE 方案显示在 HIV 相关淋巴瘤患者中，CR 率为 45%，2 年 OS 率为 43%⁵⁵¹。在一项 I/II 研究中，联合治疗 CDOP（环磷酰胺、脂质体阿霉素、长春新碱、强的松）与 HAART 联合给药，在 HIV 相关淋巴瘤患者（n=24；79%为 DLBCL 或变异型）中显示较高的缓解率（总体为 88%）⁵⁵⁵。脂质体阿霉素的给药剂量范围为 40 至 80mg/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%⁵⁵⁵。

随着抗 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗的出现和广泛使用，该免疫治疗药物联合化疗的安全性和疗效已在 HIV 相关淋巴瘤患者的临床试验中进行了评估。AIDS 恶性肿瘤协会（AMC010 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%vs47%）；两治疗组的中位无进展生存期（PFS）相似（10 个月 vs 9 个月），但是 R-CHOP 的中位至进展时间（29 个月 vs 20 个月）和 OS（32 个月 vs 25 个月）均较长⁵⁵⁴。这些结局在治疗组间的差异不显著，但是，R-CHOP 联合治疗增加严重感染（包括 14%的患者出现感染相关的死亡）的风险，尤其是在 CD4+计数少于 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⁵⁵⁴。

。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 69-77%，并且药物的毒性处于可控范围^{556,557}。这些研究中，2-9%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%⁵⁵⁶。在另一项研究中，3 年 OS 率为 56%，CR（从记录为 CR 开始计算时间）患者中的 3 年无病生存（DFS）率为 77%⁵⁵⁷。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 BL）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%^{558,559}。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。

CODOX-M/IVAC（环磷酰胺、阿霉素、大剂量甲氨蝶呤，与异环磷酰胺、依托泊苷和大剂量阿糖胞苷交替应用）±利妥昔单抗，常用于 BL 患者的治疗。回顾性研究显示该方案可能适用于 HIV 相关的 BL 病例中^{528,530}。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%⁵²⁸。最近一项对 CODOX-M/IVAC±利妥昔单抗治疗 FL 患者（n=80）的回顾性分析表明，HIV 感染患者（n=14）和非 HIV 感染患者亚组（n=66）间的结局相似⁵³⁰。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%⁵³⁰。该回顾性分析也显示，在整个患者队列中，增加利妥昔单抗至 CODOX-M/IVAC 中，结局无显著差异，尽管增加利妥昔单抗后 3 年 PFS 率（74%vs61%）和 OS 率（77%vs66%）趋向增加。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⁵³⁰。

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⁵⁶⁰⁻⁵⁶²。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%⁵⁶⁰。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⁵⁶¹。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%⁵⁶¹。在该研究中, 增加利妥昔单抗看来没有导致严重感染相关的并发症和死亡。AMC034 随机临床试验在 HIV 相关淋巴瘤患者 (n=106; 75% 为 DLBCL; 25% 为 BL, 类 BL) 对 EPOCH 联合序贯 vs 同时利妥昔单抗的使用进行了评估⁵⁶²。同时用药组 (n=48 位可评估) 和序贯用药组 (n=53 位可评估) 中患者的 CR 率分别为 73% 和 55%; 两组间的 2 年 PFS 率 (66% vs 63%) 和 OS 率 (70% vs 67%) 相似⁵⁶²。两个治疗组间的毒性也相近, 尽管同时用药组在基线 CD4+ 计数少于 50/mcL 的患者中, 治疗相关性死亡的发生率较高。总体而言, 同时用药组中有 5 名患者 (10%) 出现治疗相关性死亡 (n=3 死于感染), 而序贯用药组中有 4 名患者 (7%) 出现治疗相关性死亡 (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。Hyper-CVAD 方案 (超分割环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松, 和甲氨蝶呤与阿糖胞苷交替) 士利妥昔单抗在 HIV 相关 BL/白血病和类伯基特淋巴瘤患者中, 也被证实具有很高的 CR 率 (64-92%), 中位 OS 为 12 个月^{533, 563}。

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⁵⁶⁴。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⁵⁶⁴。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^{565, 566}。

NCCN 推荐

《NCCN 指南》推荐在全剂量化疗的同时给予 HAART 和生长因子 (例如 G-CSF) 支持治疗。任何抗病毒治疗的变更, 需要传染病专家会诊后方可实施。抗逆转录病毒药物治疗、CD4 细胞计数持续小于 100/mcL 的患者预后差, 且联用利妥昔单抗时感染风险更高^{554, 558, 562}。因为有增加严重感染并发症的风险, 强烈推荐不要对这些患者联用利妥昔单抗。在某些 NCCN 机构中, CNS 预防性鞘注甲氨蝶呤用于所有患者, 但是另外一些 NCCN 机构, 在 HIV 相关 DLBCL 患者中, 仅对高危 (如 2 个或更多结外部位受累伴有 LDH 升高、骨髓受累或其他高危部位如硬膜外、睾丸或鼻窦受累) 患者进行先期预防性治疗。

推荐用于 HIV 相关 BL 患者的治疗方案包括化疗 (士利妥昔单抗) 联合 CODOXM/IVAC、剂量调整的 EPOCH、CDE 和 hyper-CVAD。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的 EPOCH、CDE、CHOP 或 CDOP (环磷酰胺、脂质体阿霉素、长春新碱、强的松)。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蝶呤、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 指南》中原发性 CNS 淋巴瘤的方案进行治疗。

淋巴母细胞淋巴瘤

淋巴母细胞淋巴瘤 (LBL) 是一种罕见的疾病，在所有非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 成年患者中 <2%¹¹。绝大部分 LBL (约 90%) 是 T 细胞恶性肿瘤，多见于年轻男性。T-LBL 是一种临床侵袭性疾病，常合并结外部位受累，尤其是骨髓和中枢神经系统 (CNS)。

诊断

免疫分型是鉴别前体 T 细胞和 B 细胞 LBL 的必要手段。淋巴母细胞淋巴瘤典型的免疫表型如下，前体 B 细胞淋巴瘤：sIg 弱阳性表达、CD10+、CD19+、CD20+/+、TdT+；前体 T 细胞淋巴瘤的特点为 sIg 弱阳性表达、CD10-、CD1a+/-、CD2+、CD3-/+、CD4/8+/+、CD7+、CD19/20-、TdT+。除免疫表型外，常规或 FISH 细胞遗传学检测可用于涉及 *MYC* 重排、t(8;14) 或涉及 *MYC* 的变异型，以及导致 *BCR-ABL1* 融合基因 (Ph 染色体) 的 t(9;22)。

检查

LBL 的初步诊断性检查包括详细的体检 (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。骨髓穿刺，活检，流式细胞术检测脑脊液和腰椎穿刺是必不可少的。如果治疗计划中包括蒽环类药物，推荐在治疗前使用 MUGA 扫描或超声心动图评估心脏功能。如果发现合并了严重的心功能不全，在使用蒽环类药物或蒽二酮治疗之前应该邀请心内科医师会诊。

治疗方案选择

采用针对其他侵袭性 NHL 亚型的治疗方案治疗成人 LBL 的预后均较差⁵⁶⁷。LBL 的治疗通常采用适用于急性淋巴细胞白血病 (ALL) 的治疗方案。肿瘤溶解综合征 (TLS) 在 LBL 患者中较为常见，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。成人

LBL 患者的治疗方案是基于 ALL 的治疗方案，通常由几个阶段的治疗组成，包括诱导、巩固/强化和维持治疗。维持治疗通常包括每周口服氨甲喋呤、每日口服巯基嘌呤和每月长春新碱和强的松冲击治疗，总持续时间为 2 年。中枢神经系统预防性治疗与所有类型的 ALL 治疗方案一起使用，通常包括鞘注甲氨喋呤 (±鞘注阿糖胞苷和强的松) 以及 CNS 照射 (诊断时有 CNS 受累的患者或另有指征)。

CALGB8811 研究在成年 ALL 患者 (n=197; 中位年龄为 32 岁; 范围为 16-80 岁) 中对 5 种药物联合强化诱导化疗方案 (‘Larson 方案’，环磷酰胺、柔红霉素、长春新碱、天门冬酰胺酶，以及用于诱导的强的松，继以早期强化，鞘注甲氨喋呤和颅脑照射 24Gy 用于 CNS 预防性治疗，后期强化和维持治疗) 进行了评估，结果显示 CR 率为 85%⁵⁶⁸。年龄 <30 岁的患者中 CR 率为 94%，与之相比，年龄 ≥60 岁患者中 CR 率为 39%。在所有患者中，中位整体生存期 (OS) 为 36 个月。小于 30 岁的患者，3 年的预期 OS 率为 69%，30-59 岁的患者为 39%，≥60 岁的患者为 17%⁵⁶⁸。

德国多中心成人 ALL 研究组的一项研究报告称，在成人 T-LBL 患者 (n=45; 中位年龄为 25 岁; 范围 15-61 岁) 中使用此前 GMALL 方案发展而来的 T-ALL 方案，取得与儿童 BFM-90 方案 (8 种药物诱导化疗：强的松、长春新碱、柔红霉素、L-天门冬酰胺酶、环磷酰胺、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、鞘内注射甲氨喋呤；继以巩固、再诱导和维持治疗、鞘内注射甲氨喋呤 CNS 预防，CNS 照射 24Gy，以及鞘内甲氨喋呤、阿糖胞苷、氢化可的松三联治疗相似的较好结果)⁵⁶⁹。CR 率为 93%，估计 7 年 OS 率、持久 CR 和无病生存率分别为 51%、65% 和 62%。尽管该研究中使用了纵隔照射 (24Gy)，纵隔复发在患者中还是很普遍 (复发率为 47%)⁵⁶⁹。

在一项由 M.D. Anderson 癌症中心进行的研究中，对成人淋巴母细胞淋巴瘤患者 (n=33; 中位年龄为 28 岁，范围为 17-59 岁) 采用 hyper-

CVAD 方案（分割环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松与大剂量甲氨喋呤和阿糖胞苷交替应用；继以维持治疗；鞘注甲氨喋呤和阿糖胞苷进行 CNS 预防性治疗），结果显示 CR 率为 91%。与之前发表的用于 ALL 的方案的结果相比，其 3 年 PFS（66%）和 OS（70%）都更优^{570, 571}。在这项试验中，推荐所有合并纵隔病变的患者加用受累野放疗（30–39Gy）以降低纵隔复发的风险。一项回顾性分析显示纵隔的巩固照射治疗能改善局部疾病的控制⁵⁷²。

儿童伯基特淋巴瘤/白血病的 LMB 方案（肿瘤细胞减灭术联合 COP[环磷酰胺、长春新碱和强的松]，继之以 COPADM[环磷酰胺、长春新碱、强的松、阿霉素、大剂量甲氨喋呤]诱导，继之巩固和维持治疗；大剂量全身甲氨喋呤，鞘注甲氨喋呤、阿糖胞苷和皮质类固醇进行 CNS 预防性治疗）已在成人伯基特淋巴瘤患者中进行了评估，但没有在 LBL 患者中进行。一项在成人患者（n=65；中位年龄为 26 岁；范围为 17–65 岁）中对 LMB 方案进行的回顾性分析中，89% 的患者取得 CR，3 年 OS 率为 74%⁵⁷³。

已对大剂量化疗（HDT）继以自体干细胞移植（ASCT）作为联合用药进行了研究^{574, 575}。在一项前瞻性随机多中心研究中，首次缓解的 LBL 成人患者（n=119 被纳入诱导治疗；中位年龄为 26 岁，范围为 15 至 65 岁）被随机分配为接受 HDT/ASCT 巩固治疗，或常规化疗和维持治疗⁵⁷⁵。结果显示，与常规剂量治疗相比，HDT/ASCT 趋向于改善无复发生存期（3 年率，55%vs24%；P=0.065），但是 OS 无改善⁵⁷⁵。在一项对 IBMTR 治疗 LBL 患者（儿童和成人）的回顾性报告中，异基因干细胞移植（SCT）受者（n=76）的 1 年复发率（32%vs46%）和 5 年复发率（34%vs56%）显著低于 ASCT 治疗的患者（n=128）⁵⁷⁴。但是，两治疗组间的 5 年无淋巴瘤生存率和 OS 率均无显著差异。异基因 SCT 的毒性发生率和早期治疗相关死亡率（TRM）均高于 ASCT（TRM 在 6 个月时，18%vs3%）⁵⁷⁴。

NCCN 推荐

全身性 LBL 患者应考虑加入合适的临床试验，或者在缺乏这样的试验时，选用以下多药化疗方案的一种（BFM 方案、CALGB8811 方案、GMALLT-ALL、LMB-86 方案或 hyper-CVAD）^{568–571, 573, 576}。诱导治疗后取得 CR 的患者，应继续完成该治疗方案的剩余部分（即巩固/再诱导，维持治疗），然后进行观察或参加临床试验。不良风险患者可以考虑异基因 SCT。活检证实的 PR 患者被视为治疗失败，应当参与临床试验。推荐根据患者治疗方案采取维持化疗方案（不超过 2 年）。患者在一个给定治疗方案下进行全部治疗（从诱导，巩固/再诱导，直至维持）对患者非常重要，不应选取不同治疗方案的不同组成部分进行治疗。此外，所有治疗方案均应包括 CNS 预防性治疗和维持治疗。

对于复发患者，《NCCN 指南》推荐可进行联合化疗再诱导或异基因 SCT。鼓励患者加入临床试验，以改进这些方法，应请淋巴瘤治疗专家会诊，选择最合适的治疗。

皮肤 B 细胞淋巴瘤

皮肤 B 细胞淋巴瘤（CBCL）是一组起源于皮肤且通常局限于皮肤的 B 细胞淋巴瘤。估计 CBCL 约占所有原发性皮肤淋巴瘤的 20%–25%^{23, 577}。美国国家癌症研究所（NCI）的 SEER（监测、流行病学和最终结果）数据提示，在美国 2001–2005 年间，皮肤 T 细胞淋巴瘤发生率占 71%，而 CBCL 占 29%⁵⁷⁸。WHO-EORTC 的皮肤淋巴瘤分类区分了 3 种主要类型的 CBCL^{23, 577}：

- 原发性皮肤边缘区淋巴瘤（PC-MZL）
- 原发性皮肤滤泡中心细胞淋巴瘤（PC-FCL）
- 原发性皮肤弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（腿型）（PC-DLBCL 腿型）

PC-FCL 是 CBCL 的最常见类型，而 PC-DLBCL（腿型）较少见。PC-MZL 和 PC-FCL 一般为惰性或生长缓慢，而 PC-DLBCL（腿型）通常是一种侵袭性淋巴瘤且预后较差^{25, 42, 43}。在一项对荷兰皮肤淋巴瘤登记的 300 名 CBCL 患者进行的分析中，根据 WHO-EORTC 分类标准，PC-FCL、PC-MZL 和 PC-DLBCL 分别占有所有病例的 57%、24%和 19%²⁵。皮肤以外复发分别占患者的 11%、8.5%和 46.5%，显示 PC-DLBCL 相关的皮肤以外进展具有较高发生率。该系列中的 5 年疾病特异性 OS 率分别为 95%、98%和 50%²⁵。在意大利对 467 位 CBCL 患者的系列研究显示，PC-FCL 和 PC-MZL 分别占 57%和 31%；据报告，PC-DLBCL（腿型）患者仅占 11%⁴³。虽然 CBCL 的各种类型可以出现在皮肤上的任何地方，PC-FCL 更常见于头皮和前额，而躯干和四肢是 PC-MZL 的最常见部位。腿部仍然是 PC-DLBCL 最常见的部位，但其并不是唯一部位。就如上文所述，PC-DLBCL（腿型）患者皮肤以外受累更为常见^{25, 43}。在同一意大利系列研究中，PC-MZL 患者、PC-FCL 患者、PC-DLBCL（腿型）患者中分别有 6%、11%、17%最终出现皮肤以外受累⁴³。在该研究中，52.5%的患者采用放疗作为一线治疗，而 25%的患者采用化疗。PC-MZL 和 PC-FCL 患者间的 5 年总体生存率相似（97%vs96%），但是 PC-DLBCL（腿型）与其他 2 种 CBCL 型相比，5 年总体生存率较低（73%； $P<0.0001$ ）⁴³。PC-MZL 和 PC-FCL 患者中，单一病灶患者的无病生存期（DFS）和 OS 率均显著优于区域病变或播散性病变患者（5 年 DFS 为 62%vs44%；5 年 OS 为 97%vs85%），但是在 PC-DLBCL（腿型）的患者中，单一病灶和区域/播散性皮肤受累无显著差异（单一病灶 vs 区域病变/播散性病变：5 年 DFS 率为 55%vs44%；5 年 OS 率为 79%vs67%）⁴³。

诊断

需要对病变进行足够活检，并且应该由擅长原发性皮肤 B 细胞淋巴瘤诊断的病理学家读片。相对于刮取活检来说，切除、切取或穿刺活检是 CBCL 患者的首选活检方式，因其主要表现为真皮浸润且往往较深，刮取活检不能很好取样，甚至会漏检。推荐评估 B 细胞和 T 细胞标记物的免

疫表型以诊断 CBCL 的确切亚型。免疫表型分析应当包括：CD20、CD79a、CD3、CD5、CD10、BCL2、BCL6、Ki-67、 κ/λ 和 IRF4/MUM1。PC-FCL 患者始终为 BCL6 阳性，而 CD10 和 BCL2 仅在滤泡生长模式的少数病例中表达。PC-MZL 患者的 BCL6 和 CD10 始终为阴性，但是 BCL2 常常为阳性⁵⁷⁹。

尽管 PC-MZL 诊断对于病理学家来说通常是简单而可重复的，但是区分 PC-FCL 和 PC-DLBCL（腿型）比较困难。困难部分来自于细胞大小（即大 vs 小），不像在结节性 B 细胞淋巴瘤一样是确定的特征。大多数 PC-FCL 患者的病变为生发中心表型，而大多数 PC-DLBCL（腿型）为活化 B 细胞表型²⁴。在结内 DLBCL 患者中，生发中心表型的预后比活化 B 细胞表型好。PC-FCL 和 PC-DLBCL 均为 CD20 和 BCL6 阳性。PC-FCL 患者的 BCL2 通常为阴性，但 BCL2 在 PC-DLBCL（腿型）中高表达。此外，PC-FCL 通常为 MUM/IRF4 阴性，而 PC-DLBCL（腿型）通常为 IRF4/MUM1 阳性，并且显示 FOXP1 的高表达⁴⁰。IRF4/MUM1 和 FOXP1 在 PC-FCL 和 PC-DLBCL 的鉴别诊断中可以作为额外的诊断标记物。此外，表面 IgM 和 IgD 表达的评估可能也有助于区分 PC-DLBCL（腿型）与 PC-FCL⁵⁸⁰。

t(14;18) 易位仅在极少数 CBCL 患者中发生。因此，如果在 CBCL 患者中检测到 t(14;18) 易位，则提示存在全身性疾病⁵⁸¹。在某些情况下，分子遗传学分析检测 TCR 基因重排和 IgH 基因重排，以及细胞遗传学或 FISH 检测 t(14;18) 易位可能有助于诊断。在选定的患者中，使用细胞周期蛋白 D1 可能对区分 PC-MZL（CD5 和细胞周期蛋白 D1 阴性）和套细胞淋巴瘤（CD5 和细胞周期蛋白 D1 阳性）有助于诊断。套细胞淋巴瘤不是原发性皮肤淋巴瘤，如果在皮肤中发现，则需要仔细搜索皮肤以外病变。

检查

初步检查旨在评估皮肤疾病程度，并且寻找皮肤以外病变。没有皮肤以外病变是原发 CBCL 诊断定义的一部分。检查应当包括完整的体检、全面

的皮肤检查和胸部、腹部和盆腔 CT 扫描。PET-CT 在寻找隐匿性全身性病变时可能有较高的灵敏度，但这未经证实，而且假阳性率较高，可能会造成混淆。PC-DLBCL（腿型）患者的骨髓活检是基本检查，骨髓活检对 PC-FCL 和 PC-MZL 的作用尚不清楚。Senff 等人评估了 275 位组织学特点与边缘区淋巴瘤（MZL；n=82）或滤泡中心淋巴瘤（FCL；n=193）一致的首发表现于皮肤的患者⁷⁰。FCL 组中约 11% 的患者出现骨髓受累，与之相比，MZL 组患者为 2%。合并皮肤病灶、骨髓活检阳性的 FCL 患者其预后较 PC-FCL 患者显著要差；5 年 PFS 率和 OS 率分别为 44% 和 84%⁷⁰。

国际皮肤淋巴瘤协会（ISCL）和 EORTC 专责小组推荐中度至侵袭性行为的皮肤淋巴瘤需要骨髓活检。惰性行为的皮肤淋巴瘤，当出现其他分期评估（如影像学证据或单克隆或多克隆免疫球蛋白水平升高等血清学线索）提示有任何皮肤以外病变的证据时应该进行骨髓活检⁶⁹。指南推荐对 PC-FCL 患者考虑骨髓活检。骨髓活检是 PC-MZL 患者的可选检查。如果 CBC 显示淋巴细胞增多，流式细胞术检测外周血会对选定病例有助于诊治。

治疗

原发性 CBCL 与对应的结内型的临床过程和预后不同。CBCL 的治疗方案取决于其组织学类型和疾病分期。最常用的治疗包括切除、放疗（RT）、利妥昔单抗或全身性化疗^{63,577}。

意大利研究组对皮肤淋巴瘤的一项大型回顾性分析包括了 467 位 CBCL 患者，接受一线治疗（52.5% 使用 RT，总剂量为 35-45Gy；25% 使用化疗，主要为 CHOP；23% 进行手术）的 PC-FCL 和 PC-MZL 患者的完全缓解率（CR）、5 年和 10 年 OS 率分别为 92-95%、96-97%、89-90%⁵⁴³。复发率为 44-46.5%，6-11% 的患者中观察到皮肤以外扩散。复发率并没有因初始治疗的不同而有所差异。PC-DLBCL（腿型）的患者中，CR 率及 5 年和 10 年 OS 率分别为 82%、73% 和 47%。PC-DLBCL（腿型）的复发率也较高

（55%），且皮肤以外扩散的发生率较高（17%）。在 PC-DLBCL 患者中，无论是经放疗的单一病变或局部病变患者，还是经化疗的播散性皮肤受累的患者，复发率都很高⁴³。

对于大多数惰性 CBCL 患者，放疗作为初始局部治疗或皮肤复发的治疗都非常有效⁵⁸²⁻⁵⁸⁴。对于组织学为惰性的患者，放疗和切除比化疗的缓解率高（分别为 98%、97% 和 76-86%），但一般只用于更局限性病变者，因此无法进行直接比较⁴³。大多数区域或播散性病变无论经何种初始治疗，均会复发。但是，复发通常局限于皮肤，在这种情况下，生存率不受影响⁴³。

一项对 34 位经放疗的 CBCL 患者的回顾研究发现，PC-FCL 和 PC-MZL 患者的 5 年无复发生存（RFS）率在 62-73% 之间，但是 PC-DLBCL（腿型）患者仅为 33%⁵⁸⁴。PC-FCL 和 PC-MZL 的 5 年 OS 率为 100%，但是 PC-DLBCL（腿型）为 67%。Senff 等人评估了 153 位 CBCL 患者（25 例 PC-MZL；101 例 PC-FCL 和 27 例 PC-DLBCL）的结局，这些患者的初始治疗为以治愈为目的的放疗⁵⁸³。所有患者中，45% 的患者为单个病灶，局限性或播散性病变患者分别为 43% 和 12%。153 位患者中有 151 位患者达到完全缓解（99%）。PC-MZL、PC-FCL、PCLBCL（腿型）的复发率分别为 60%、29% 和 64%，而 5 年疾病特异性生存率分别是 95%、97% 和 59%。PC-FCL 发生早腿上的患者的复发率较高（63%），5 年疾病特异性生存率（44%）也较低，而 PC-FCL 发生在其他部位的患者分别为 25% 和 99%⁵⁸³。

因此对于组织学为惰性的患者，局部治疗是合适的。而 PC-DLBCL（腿型）患者的临床过程更为不利，一般都采取较为积极的治疗方式，经常与其他适用于全身性 DLBCL 的治疗方式联合应用。

NCCN 推荐

由于缺乏随机临床试验的数据,《NCCN 指南》中包括的治疗推荐均来自对 NCCN 成员机构治疗 CBCL 患者的回顾性分析的有限数据以及小型队列研究。

PC-FCL 和 PC-MZL

初始治疗

《NCCN 指南》推荐对孤立病灶或区域病灶的患者(T1-2)局部放疗或切除作为初始治疗方案。对于不适合局部治疗的选定患者(如病变在头皮,该处重点关注脱发),可实施观察。

如果患者表现为广泛皮肤病变(T3),有多种治疗方案可供选择。苯丁酸氮芥治疗已被证实对多灶性皮肤病变 PC-MZL 患者有效⁶⁴。在表现为 PC-FCL 的患者中,多药联合化疗或放疗对于多灶性皮肤病变效果等同⁵⁸⁵⁻⁵⁸⁷。对于局部治疗无效的多病灶惰性 CBCL 患者,利妥昔单抗作为一线治疗方案有效⁵⁸⁸⁻⁵⁹²。在 16 位 CBCL 患者中,14 位患者(87.5%)达到完全缓解;完全缓解的患者中 35%在 6 至 37 个月间复发⁵⁹²。在另一个对患有惰性 CBCL 的 15 位患者的回顾性分析中,总体缓解率(ORR)为 87%(CR 为 60);PC-FCL 患者的 ORR 为 100%,PC-MZL 患者的 ORR 为 60%。中位随访 36 个月时,中位缓解持续时间为 24 个月⁵⁹¹。多个病例报告显示局部使用皮质类固醇、咪喹莫特、氮芥或贝沙罗汀凝胶有效^{585,593-596}。

对于广泛病变的患者,《NCCN 指南》中的治疗方案包括观察、利妥昔单抗、局部治疗、局部放疗、病灶内皮质类固醇注射或全身性治疗(苯丁酸氮芥或环磷酰胺、长春新碱、强的松[CVP])±利妥昔单抗。若患者病变极度广泛或为症状性,推荐使用其他用于滤泡性淋巴瘤的化疗方案。若患者表现为皮肤以外病变,需要根据《NCCN 指南》中滤泡性淋巴瘤章节予以治疗。

复发或难治性患者的治疗

尽管大多数患者初始治疗有效,但复发仍然常见。区域或局限性复发的患者应当接受进一步治疗(切除、病灶内皮质类固醇注射、局部放疗或局部使用皮质类固醇、咪喹莫特、氮芥或贝沙罗汀凝胶),广泛病变复发局限于皮肤的患者也应当接受进一步治疗,见表现为广泛病变的患者的推荐治疗方案指南。

进一步治疗后部分缓解或持续疾病进展的患者,在启动针对难治性患者的治疗之前,应当使用初始治疗中列出的其他方案改善缓解。皮肤以外复发或皮肤复发且任何初始治疗方案均无效的患者应该按照《NCCN 指南》中滤泡性淋巴瘤章节进行治疗。

PC-DLBCL (腿型)

初始治疗

PC-DLBCL(腿型)相对于其他类型的 CBCL,预后较差,特别是腿部有多个肿瘤的患者。单独放疗对 PC-DLBCL 患者的疗效不好。虽然放疗对这些病变有效,但缓解通常是短暂的,并且向皮肤以外部位播散的发生率很高。在法国研究组进行的回顾多中心研究中,60 位 PC-DLBCL(腿型)患者使用含蒽环类药物的化疗和利妥昔单抗取得了很好的短期结局,尽管没有特定治疗(放疗或多药联合化疗±利妥昔单抗)与改善的生存期显著相关⁴²。在 12 位以蒽环类药物为基础的化疗联合利妥昔单抗治疗的患者中,CR 率为 92%,而其他方案治疗的患者的 CR 率为 62%。两组的 2 年 OS 率分别为 81%和 59%⁴²。最新案例报告也指出化疗联合利妥昔单抗在治疗 PC-DLBCL(腿型)患者中具有潜在效用^{597,598}。

《NCCN 指南》专家组推荐对局限性病变的患者施行局部单独放疗或联合 R-CHOP。单独放疗可用于老年患者或无法耐受全身性治疗的患者。广泛病变的患者推荐使用 R-CHOP±放疗。皮肤以外病变应当根据《NCCN 指南

》DLBCL 章节予以治疗。鉴于该病具有潜在侵袭性，指南推荐将所有 PC-DLBCL（腿型）患者纳入临床试验。

复发或难治性患者的治疗

对于区域复发的患者，若之前未接受过化疗则推荐使用 R-CHOP 方案。对于之前接受过化疗的复发或难治性 DLBCL 患者推荐局部放疗或使用二线化疗方案。对复发或难治性 DLBCL 患者局部使用放疗或二线化疗方案的推荐可用于所有广泛复发患者。在对 10 位复发 CBCL 患者进行的一个先导性研究中，RIT 联合钇-90-替伊莫单抗显示有效，CR 率为 100%，中位至复发时间为 12 个月⁵⁹⁹。《NCCN 指南》中将 RIT 作为复发 PC-DLBCL 患者的治疗方案之一。

边缘区淋巴瘤

边缘区淋巴瘤（MZL）是一组被认为起源于 B 淋巴细胞的 B 细胞恶性肿瘤，通常见于脾的淋巴滤泡边缘区、淋巴结和淋巴组织^{600,601}。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 MZL⁶⁰²⁻⁶⁰⁴。MZL 约占所有非霍奇金淋巴瘤（NHL）的 10%，其中，MALT 淋巴瘤是最常见的亚型（占 NHL 的 7-8%）；淋巴结 MZL 占 NHL <2%，脾 MZL <1%¹¹。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^{600,603}。约 30% 的 MZL 病例（主要是脾 MZL）具有 HCV 血清学检查阳性^{605,606}。此外据报告，约 35% 的非胃 MALT 淋巴瘤也检出 HCV 阳性⁶⁰⁷。

在 MALT 淋巴瘤中，胃肠（GI）道是最常见的受累部位（约占 50% 的 MALT 淋巴瘤），其中胃是最常见的原发部位（占胃 MALT 淋巴瘤的 80%）^{603,608,609}。MALT 淋巴瘤受累的常见非胃部位包括眼眶（7-12%）、肺（8-14%）和皮肤（9-12%）⁶⁰⁸⁻⁶¹⁰。MALT 淋巴瘤倾向于惰性发病，报告称胃与

非胃淋巴瘤具有相似的远期结局。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%vs77%）⁶⁰⁹。但是，在该分析中，胃淋巴瘤从开始治疗起的至进展时间（TTP）长于非胃型（中位 TTP 为 8.9 年 vs 4.9 年； $P=0.01$ ）⁶⁰⁹。在一项对非胃 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%⁶¹⁰。尽管大部分 MALT 淋巴瘤患者呈局部发病，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，更常见为局部发病^{610,611}。据报告，约 15 至 20% 的 MALT 淋巴瘤患者出现骨髓受累^{608,610,611}。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%）⁶¹¹。

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^{608,612}。此外，出现 MZL 骨髓和外周血受累的病例分别为 30-40%和 10%^{608,612}。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^{608,612}。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%vs81%）；5 年无失败生存率在淋巴结 MZL 患者中也很低（28%vs65%）⁶⁰⁸。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⁶¹²。

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^{601,604,612}。外周淋巴结一般不受累，但脾门淋巴结通常受累^{601,604}，约三分之一的脾 MZL 患者出现胸部或腹部淋巴结受累^{605,612}。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^{601,605,612}。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⁶¹²。同样的，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⁶¹³。

以下讨论部分对《NCCN 指南》中关于 NHL 下 3 种 MZL 亚型的诊断、检查和治疗推荐进行了简单总结：MALT 淋巴瘤（胃型和非胃型）、淋巴结 MZL 和脾 MZL。

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⁶⁰⁰。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⁶⁰⁰。确立胃 MALT 淋巴瘤的诊断需要对活检标本进行充分的血液病理学检查和免疫表型依据。推荐用于免疫组化 (IHC) 检测的标记物包括：CD20、CD3、CD5、CD10、CD21 或 CD23、 κ/λ 、CCND1、BCL2 和 BCL6；推荐用于流式细胞术分析的标记物包括：CD19、CD20、CD5、CD23 和 CD10。MALT 淋巴瘤的典型免疫表型是 CD5-、CD10-、CD20+、CD23-/+、CD43-/+、细胞周期蛋白 D1-和 BCL2 滤泡-。幽门螺杆菌 (H. pylori) 感染在该病的发病机制中具有关键作用，消除幽门螺杆菌可以使肿瘤缓解^{600,614,615}。因此，应进行幽门螺杆菌的染色检测。但是，约 5-10% 的胃 MALT 淋巴瘤患者没有明显的幽门螺旋杆菌感染，并且据报告，在幽门螺旋杆菌阴性的胃 MALT 淋巴瘤患者中，t(11;18) 易位具有很高的发生率⁶¹⁶。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^{617,618}。推荐采用分子分析 (通过 PCR) 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。应进行完整的体检，重点检查非胃部位如眼和皮肤，还应对应体能状态进行评估。实验室检查应包括全血细胞计数、白细胞分类、血小板计数、生化常规和血清乳酸脱氢酶 (LDH) 水平。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，和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，应采用其他非创伤性检测进行确认（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。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。合适的影像学检查包括胸部、腹部和盆腔的增强 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⁶¹⁹。如果考虑使用含蒽环类药物方案或含蒽二酮的治疗方案，应对患者进行 MUGA 扫描/超声心动图检查。如果考虑患者使用含利妥昔单抗的化学免疫治疗方案后病毒再激活的风险增加，应进行乙肝病毒 (HBV) 检测。对于选定病例，可能还需要检测丙型肝炎。

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 Ann Arbor 系统）^{600,601}。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 Ann Arbor 分期系统的改良版⁶²⁰。在 Lugano 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，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。

IIIE 期是指淋巴瘤突破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。Ann Arbor III 期已被删除，在 Lugano 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（肿瘤-淋巴结-转移）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 淋巴瘤多处结外部位受累的生物特征看来与其他淋巴瘤的多处结外受累不同，这些患者的治疗可以采用对各个受累部位分别切除或放疗。相反地，有弥漫淋巴结受累的 MALT 淋巴瘤的生物行为更像淋巴结 MZL 或弥漫性滤泡性淋巴瘤（FL）。

根据临床分期确定治疗方案

胃 MALT 淋巴瘤的治疗方法取决于幽门螺旋杆菌的感染状态和疾病分期。幽门螺杆菌感染在某些胃 MALT 淋巴瘤病例的发病机制中具有重要作用。许多回顾性和前瞻性临床试验已经对抗生素治疗胃 MALT 淋巴瘤的疗效进行了评估⁶²¹⁻⁶²⁸。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%^{623, 625, 627}。然而，越来越多的证据表明在抗生素治疗后出现远期复发，应该进行长期随访。如果存在 t(11;18)、t(1;14) 或 t(14;18) 的证据，用抗生素治疗幽门螺杆菌感染可能无效，这些患者应该考虑其他治疗⁶¹⁷。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）⁶⁰⁰。

在胃型和非胃型 MALT 淋巴瘤患者中均对放疗（RT）进行了评估。一项回顾性研究对局部 MALT 淋巴瘤患者（n=103；胃淋巴瘤，n=17）进行放疗，在仅进行受累野放疗（IFRT；剂量范围 30-35Gy）的患者（n=85）中，CR 率为 99%⁶²⁹。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%）⁶²⁹。该研究的中位随访时间为 7 年，远期结局显示，对于仅进行 IFRT（n=144；剂量范围为 25-35Gy）的局部 MALT 淋巴瘤患者，其预期的 10 年无复发率和 OS 率分别为 74%和 89%⁶³⁰。预期的 10 年癌症特异性 OS 率为 98%。与此前报告相似⁶²⁹，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）⁶³⁰。

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%⁶³¹。几项研究显示 RT 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%、52%和 87%（P<0.01）⁶³²。该研究的中位随访时间为 7.5 年。10 年 OS 率在手术、放疗和化疗三组间无显著差异（分别为 80%vs75%vs87%）⁶³²。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⁶³³。在惰性胃淋巴瘤（胃 MALT 淋巴瘤，n=151）患者亚组中，单独扩大野放疗（总剂量为 30Gy，继以 10Gy 补量），在中位观察时间为 42 个月，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⁶³³。该临床研究也包括幽门螺旋杆菌根除治疗失败的胃 MALT 淋巴瘤患者。一项较小规模的研究在无幽门螺旋杆菌感染的证据或幽门螺旋杆菌根除治疗后疾病持续（n=17）的胃 MALT 淋巴瘤患者中，对单独放疗（中位总剂量 30Gy；范围 28.5-43.5Gy）进行了评估，结果显示中位随访 27 个月后，CR 率和 ERS 率均为 100%⁶³⁴。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^{627,631}。在幽门螺旋杆菌根除治疗无效、接受 RT (n=10) 或环磷酰胺单药化疗 (n=12) 的二线治疗的胃 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%⁶²⁷。一项对幽门螺旋杆菌根除治疗失败后、继以化疗的患者 (n=35) 的数据的回顾性分析显示 CR 率为 89%, 5 年病因特异性 OS 率为 93%⁶³¹。

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⁶³⁵。其中, 大部分患者 (81%) 为疾病 I 或 II₁ 期 (Lugano 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 (从开始治疗起), 所有患者均存活, 其中 54% 的患者为无病状态⁶³⁵。

在 MALT 淋巴瘤患者中, 对单药化疗或联合方案化疗进行了评估。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 CR⁶³⁶。1 名患者在转化为大细胞淋巴瘤后死亡, 另外 3 名患者在 CR 中死亡⁶³⁶。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 CR⁶³⁷。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%。中位随访时间为 32 个月时, 24 名患者仍然存活⁶³⁷。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⁶³⁸。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%。在原发晚期 MALT 淋巴瘤患者 (n=15; 胃淋巴瘤, 只 n=5) 中, 对米托蒽

醌、苯丁酸氮芥和强的松 (MCP) 的联合化疗方案进行了回顾性评估⁶³⁹。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 (从开始治疗起), 没有患者出现复发⁶³⁹。另一项回顾性研究在复发 MALT 淋巴瘤患者 (n=26) 中对利妥昔单抗联合环磷酰胺、阿霉素 (或米托蒽醌)、长春新碱和强的松 (R-CHOP/R-CNOP) 的免疫化学疗法进行了评估⁶⁴⁰。77% 的患者取得 CR。中位随访时间 19 个月 (从开始治疗起) 后, 所有患者均存活, 其中 22 名患者获得持续缓解⁶⁴⁰。

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。在缺少这些数据的情况下, 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⁶⁴¹。

NCCN 对 I-II 期的推荐

对于幽门螺旋杆菌阳性疾病患者, 推荐进行抗生素和阻断胃酸分泌的质子泵抑制剂的联合治疗。对于幽门螺旋杆菌阴性疾病 (组织学和血液抗体检测均证实), 尤其 t(11;18)、t(1;10) 或 t(14;18) 之一出现易位的患者, IFRT 是首选治疗。利妥昔单抗是具有 RT 禁忌症患者的可选治疗方案⁶³⁵。

对于接受幽门螺旋杆菌根除治疗的患者, 治疗 3 月后应通过内镜检查和活检重新分期。粘膜下层或局部淋巴结受累的 IE2 期或 IIE 期患者, 抗生素治疗不太可能有效。对于抗生素治疗后仍有临床症状的患者, 再次分期可以早于 3 个月, 并且考虑尽早进行放疗。治疗有效的患者 (幽门螺旋杆菌阴性和淋巴瘤阴性) 可以选择进行观察。幽门螺旋杆菌阴性伴顽固性或复发性淋巴瘤患者, 如果出现临床症状, 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，抗生素治疗后淋巴瘤无缓解，应考虑尽早进行放疗。幽门螺杆菌持续存在且淋巴瘤消退或稳定的患者，应进行二线抗生素治疗。最后，幽门螺杆菌阳性且淋巴瘤进展或出现临床症状的患者，应进行放疗和二线抗生素治疗。

对于初始接受放疗的患者，治疗 3-6 月后应通过内镜检查和活检重新分期。治疗有效的患者（幽门螺旋杆菌阴性和淋巴瘤阴性）可以选择进行观察。顽固性幽门螺旋杆菌和淋巴瘤消退患者可以考虑抗生素治疗。但是，对于放疗后淋巴瘤持续存在的患者（无论是否存在幽门螺旋杆菌感染），应根据《NCCN 指南》针对 NHL 中 FL 的推荐进行治疗。

3 个月后经内镜和活检再次评估的患者，可以选择继续观察或进行额外的抗生素治疗或化疗（讨论如上）。活检应排除大细胞转化的证据。任何区域的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）病变，均应按照《NCCN 指南》针对 NHL 下 DLBCL 的推荐进行治疗。对于获得 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。对于二线放疗无效或初始 CR 后复发的患者，应按照指南针对 FL 的推荐进行全身治疗。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 期的推荐

晚期患者（临床上罕见）的治疗与晚期 FL 患者相似。与 FL 相同，对没有治疗指征的无症状患者不予治疗而进行监测。根据终末器官功能障碍或有症状（如胃肠道出血、早饱）、存在巨块型病变、疾病持续进展或患者意愿，来决定治疗。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，推荐参加临床试验。没有合适临床试验的情况下，治疗可以包括化学免疫治疗或局部区域放疗（30Gy）。一般仅在一些特殊的临床情况下行手术切除，如危及生命的出血。尽管全胃切除术能很好地控制疾病，但长期发病率限制了手术切除的常规使用。如果初始诱导治疗后出现复发（通过内镜确定）的证据，按照 FL 指南进行治疗。

非胃 MALT 淋巴瘤

MALT 淋巴瘤发生于许多非胃部位，如肠（小肠及大肠）、乳腺、肺、眼附属器、卵巢、前列腺、腮腺、唾液腺和其他头颈部⁶¹⁰。最常见受累的部位包括腮腺和唾液腺（18-26%）、皮肤（12-26%）、结膜/眼眶（7-14%）、头颈部（11%）、肺（8-9%）、甲状腺（6%）和乳腺（2-3%）^{610, 642}。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⁶⁰³，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

确立诊断需要对活检标本进行充分的血液病理学检查和免疫表型依据。推荐用于免疫组化（IHC）检测的标记物包括 CD20、CD3、CD5、CD10、CD21 或 CD23、 κ/λ 、CCND1 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-/+、周期蛋白 D1-和 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)（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)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，还应对应能状态进行评估。实验室检查应包括全血细胞计数、白细胞分类、血小板计数、生化常规和血清乳酸脱氢酶（LDH）水平。对于多病灶患

者，骨髓活检±穿刺涂片可能有助于诊断。此外，在选定病例中，内镜下多个解剖部位活检有助于诊断。合适的影像学检查包括胸部、腹部和盆腔的 CT 扫描（诊断质量增强）。如果考虑使用含蒽环类药物方案或含蒽二酮的治疗方案，应对患者进行 MUGA 扫描/超声心动图检查。如果患者考虑使用含利妥昔单抗的化学免疫治疗方案后，病毒再激活的风险增加，应进行乙肝病毒（HBV）检测。对于选定病例，可能还需要检测丙型肝炎。

治疗方案选择

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 25–35Gy；眼眶剂量为 25Gy）的预期的 10 年无复发率和 OS 率分别为 74%和 89%⁶³⁰。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%⁶³⁰。

对其他治疗方式如化疗（单独或联合 RT）或手术（单独或联合 RT 和/或化疗）也进行了评估。在一项回顾性研究中，非胃 MALT 淋巴瘤患者（n=180；27%为 Ann Arbor 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）⁶¹⁰。半数以上的早期患者进行放疗（55%；±其他治疗），其中单独放疗的患者为 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%的患者进行单独放疗。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⁶¹⁰。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%⁶¹⁰。在另一项回顾性研究中，非胃 MALT 淋巴瘤患者（n=208；44%为 Ann Arbor 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%）⁶⁴²。治疗后的 ORR 和 CR 率分别为 90%和 73%。其中，在进行化疗、放疗和手术的患者中，ORR 分别为 65%、76%和 90%。在中位随访 2.7 年后，中位 EFS 率为 2.4 年，预期的 5 年 PFS 和 OS 率分别为 37%和 83%⁶⁴²。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，Ann Arbor I–II 期患者的 5 年 OS 率显著高于 III–IV 期患者（94%vs69%；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⁶⁴²。

治疗的 NCCN 推荐

对于 I–II 期或结外多部位病变的患者，宜行 IFRT（24–30Gy）。给予的剂量取决于病变部位，眼部受累时通常减量（即 24Gy）治疗。根据眼部和皮肤 MZL 患者接受抗生素治疗后有好转的零星报告，一些医生会在开始其他治疗前先给予一个疗程的多西环素经验性治疗。对于进行切除活检的患者，以及放疗或全身治疗可能产生明显合并症的患者，可能考虑进行观察。对于 I–II 期疾病患者，在某些病变部位（如肺、甲状腺、结肠、小肠和乳腺），用于确诊的手术切除可能就是合适的治疗方法。如果术后没有残留病灶，则进行观察，而对于手术后切缘阳性患者，则应行局部区域性放疗。最初 5 年，每 3–6 个月临床随访（包括根据病变部位和临床指征反复进行诊断性检验和影像学检查）一次，此后每年随访一次（或根据临床指征进行随访）。对于首次治疗后局部复发的患者，

可进行放疗或根据针对晚期 FL 的推荐进行治疗。全身性复发患者应根据针对晚期 FL 患者的推荐进行治疗，即治疗与在诊断时为 III-IV 期患者（结外病变和多个淋巴结病变）一样。MALT 淋巴瘤与大细胞淋巴瘤共存时，应该按照 DLBCL 的推荐进行治疗。

结内边缘区淋巴瘤

诊断

确立诊断需要对活检标本进行充分的血液病理学检查和免疫表型依据。结内 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准物包括 CD19、CD20、CD5、CD23 和 CD10。MZL 的典型免疫表型是 CD5-、CD10-、CD20+、CD23-/+、CD43-/+、细胞周期蛋白 D1-和 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

结内 MZL 的检查与其他 NHL 的检查相似。应进行完整的体检，还应对体能状态进行评估。实验室检查应包括全血细胞计数、白细胞分类、血小板计数、生化常规和血清乳酸脱氢酶（LDH）水平。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，但结外部位也常受累。结内 MZL 的诊断需要仔细评估以排除原发部位的结外部位，并且必须与淋巴结 FL、MCL、淋巴浆细胞淋巴瘤和 CLL 相鉴别，而以上这些疾病都更常见。如果考虑使用含蒽环类药物方案或含蒽二酮的治疗方案，应对患者进行 MUGA 扫描/超声心动图检查。如果患者考虑使用含利妥昔单

抗的化学免疫治疗方案后，病毒再激活的风险增加，应进行乙肝病毒（HBV）检测。对于选定病例，可能还需要检测丙型肝炎。

NCCN 推荐

《NCCN 指南》专家组推荐结内 MZL 按照《NCCN 指南》针对 NHL 下 FL 的推荐进行治疗。

脾边缘区淋巴瘤

诊断

确立诊断需要对活检标本进行充分的血液病理学检查和免疫表型依据。脾 MZL 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 细胞瘤的特征（CD5、CD10、细胞周期蛋白 D1）⁶⁴³。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准物包括 CD19、CD20、CD5、CD23、CD10、CD43 和 CD103。脾 MZL 的典型免疫表型是 CD5-、CD10-、CD20+、CD23-/+、CD43-、细胞周期蛋白 D1-、BCL2 滤泡-、膜联蛋白 A1-、CD103-，以及同时表达 IgM 和 IgD。该淋巴瘤不同于 CLL 之处为无 CD5 表达、CD20 强阳性和 CD23+/-，不同于毛细胞白血病（HCL）之处为无 CD103 表达。

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。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。

检查

脾 MZL 的初始检查与其他惰性淋巴瘤相似。应进行完整的体检，还应对体能状态进行评估。实验室检查应包括全血细胞计数、白细胞分类、血小板计数、生化常规和血清乳酸脱氢酶（LDH）水平。应进行血清蛋白电泳（SPEP）和/或免疫球蛋白定量。如果检出免疫球蛋白和单克隆免疫球蛋白水平升高，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⁶⁴⁴。如果患者考虑使用含利妥昔单抗的化学免疫治疗方案后，病毒再激活的风险增加，应进行乙型肝炎病毒（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。

治疗方案选择

正如上文所述，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研究中，35%的脾 MZL 患者被检出具有 HCV 血清学检查阳性⁶⁰⁵。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^{605, 645-647}。最近一项回顾性研究在大量 HCV 阳性惰性 B 细胞 NHL 患者（n=94；脾 MZL 组织学病变，n=30[32%]）中，对干扰素或聚乙二醇-干扰素抗病毒治疗±利巴韦林（84%接受利巴韦林的治疗）的疗效进行了评估⁶⁴⁸。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%⁶⁴⁸。

对于 HCV 血清学检查阴性的脾 MZL 患者，各种治疗方式包括脾切除、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）已进行了评估。约 20-25%的患者在诊断时，没有疾病症状或血细胞减少，可以仅进行观察，不必开始治疗^{613, 649}。回顾性系列研究显示，单独脾切除的 ORR 为 80-90%，中位 OS 为 93 个月^{649, 650}。脾切除辅以化疗（如类 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）^{650, 651}。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%^{613, 650}。在一系列回顾性研究中，脾 MZL（n=30）患者进行脾切除（大多数患者继以烷化剂或含蒽环类药物治疗）或单独化疗（主要使用类 CHOP 方案）和/或接受 HCV 阳性的抗病毒治疗，结果显示 ORR 和 CR 率分别为 93 和 48%⁶⁰⁵。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%⁶⁵²⁻⁶⁵⁴。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⁶⁵³。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%⁶⁵²。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 为 55%⁶⁵⁴。

在脾 MZL 患者中，也对抗 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗单药治疗或联合化疗的疗效进行了评估。在回顾性系列研究中，利妥昔单抗单药治疗（±利妥昔单抗维持治疗）显示具有较高的缓解率（ORR 为 90-100%；CR/CRu 率为 40-85%）和持久缓解⁶⁵⁴⁻⁶⁵⁶。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%⁶⁵⁴。3 年 PFS 和 OS 率分别为 86%和 95%。联合利妥昔单抗和化疗的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%⁶⁵⁴。最近一项回顾性研究在脾 MZL 患者中, 对克拉曲滨 (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⁶⁵²。克拉曲滨联合利妥昔单抗方案的 CR 率 (62.5%vs21%; $P=0.004$) 和 4 年 PFS 率 (83%vs52%; $P=0.04$) 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%⁶⁵²。

治疗的 NCCN 推荐

无脾大或无进行性血细胞减少症的无症状患者在出现治疗指征前, 可以进行观察。有脾肿大患者的治疗应根据他们的 HCV 血清学状况而定。对于 HCV 阳性的患者, 推荐进行肝病评估。无肝炎治疗禁忌症的患者应开始进行合适的抗病毒治疗。此外, 对于脾肿大出现症状、需要对症治疗的患者, 可以进一步选择进行脾切除或利妥昔单抗治疗。具有禁忌症的患者应按照针对 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。对于疾病出现进展, 患者应按照《NCCN 指南》中晚期 FL 的推荐进行治疗。

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%¹¹。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相鉴别⁶⁵⁷。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+。专家组已达成共识, 诊断 MCL 要求有细胞周期蛋白 D1 的表达⁶⁵⁸。然而, 最近基因谱的数据提示在 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^{58, 659}。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⁶⁶⁰。在某些病例中, 细胞遗传学或 FISH 检测确定 t (14; 18) 和慢性淋巴细胞白血病的 FISH 常规检查有助于诊断。此外, 初步诊断性检查的 IHC 常规应包括 Ki-67。Ki-67 增殖系数少于 30%的患者具有较好的预后⁶⁶¹⁻⁶⁶⁵。但是, 当前该项指标不应用于指导治疗决策。

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, 初步检查应包括: 全面的身体检查, 重点检查带有淋巴结的区域, 评估体能状态和全身症状。实验室检测应包括 CBC、白细胞分类、生化常规等常规血液检验, 此外, 还应检测血清乳酸脱氢酶 (LDH) 水平。对于高肿瘤负荷和 LDH 升高的患者, 应评估出现肿瘤溶解综合征的风险, 包括检测尿酸水平。在某些情况下, 血清 β 2-微球蛋白水平的测定有助于诊断。当患者考虑使用免疫治疗方案时, 病毒再激活的风险增加, 应进行乙肝病毒 (HBV) 检测。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。在有选择的病例中, 颈部 PET-CT 和 CT 扫描也有助益。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 患者胃肠道受累的发生率高于文献报告中的数值^{666, 667}。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 在上消化道和下消化道的组织学呈现率分别为 43% 和 88%⁶⁶⁶。在该报告中，26%的患者在诊断时存在胃肠道症状。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⁶⁶⁶。《NCCN 指南》专家组并没有推荐内镜或结肠镜作为常规检查，但是认为在特定情况下有助于进行诊断。但是，对于确诊疾病 I-II 期和初始治疗后的缓解评价，必须进行胃肠道的内镜或结肠镜评估。

根据临床分期确定治疗方案

普遍认为 MCL 兼有惰性和侵袭性非霍奇金淋巴瘤两者最差的特征，因为该病常规化疗不能根治，且生长方式更具侵袭性⁶⁶⁸。

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，加入放疗士化疗显著改善 5 年无进展生存率（68%vs11%；P=0.002），且有改善总体生存率（OS）的趋势⁶⁶⁹。

II 期（巨块型病变）和 III-IV 期

一线治疗

一些方案已显示出对新诊断的 MCL 有明显疗效，但这些方案中没有一个是治愈晚期患者。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^{670,671}。德国低级别淋巴瘤研究组（GLSG）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⁶⁷¹。在这项研究中，R-CHOP 的 ORR（94%vs75%）、CR 率（34%vs7%）和中位至治疗失败时间（21 个月 vs14 个月）显著优于 CHOP，但是两种方案间 PFS 或 OS 结局无

差异，两个治疗组的 2 年 PFS 和 OS 率都为 25%和 77%⁶⁷¹。在一项单中心队列（n=111）的数据库分析中，Martin 等报告患经包括 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⁶⁷²。中位 OS（从确诊开始计算）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 士利妥昔单抗治疗，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]）⁶⁷²。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⁶⁷³。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继以 HDT/ASCT 的 PFS 结局优于单独 R-CHOP⁶⁷³。

总的来看，利妥昔单抗联合高强度化疗具有较好的 PFS 和 OS 结局^{664,674-676}。一项 II 期临床研究在初治 MCL 患者（n=97）中对利妥昔单抗联合 hyper-CVAD（分割环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替应用）[R-hyper-CVAD]进行了评估⁶⁷⁴。在中位随访时间为 40 个月后，3 年无失败生存率（FFS）和 OS 率分别为 64%和 82%⁶⁷⁴。随访 7 年后，FFS 和 OS 率分别为 43%和 60%；在 65 岁及以下患者中，相应的存活率分别为 52%和 68%⁶⁷⁷。一项多中心 SWOG 研究和一项多中心意大利组的研究也对该治疗方案进行了评估⁶⁷⁸⁻⁶⁸⁰。在 II 期 SWOG 研究中，初治 MCL 患者（年龄<70 岁，n=49）进行 R-hyper-CVAD 治疗后的 CR/CRu 率为 58%⁶⁷⁸。2 年 PFS 和 OS 率分别为 63%和 76%。在意大利的研究中，患者（n=60 可评估）经 R-hyper-CVAD 治疗后，CR 率为 72%；5 年 PFS 和 OS 率分别为 61%和 73%⁶⁸⁰。但是，该方案与明显的毒性相关。在一项小规模 II 期先导性研究中，初治患者（n=22）使用改良的 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，结果显示中位 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⁶⁸¹。

一线巩固方案

HDT/ASCR 作为一线巩固治疗在很多研究中显示出可喜的结果⁶⁸²⁻⁶⁸⁸。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%⁶⁸⁴。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 α 干扰素维持治疗⁶⁸⁵。在该研究中，HDT/ASCR 的中位 PFS 显著长于 α 干扰素维持治疗（39 个月 vs 17 个月；P=0.011），3 年 OS 率分别为 83%和 77%，并且显示在巩固治疗组间无显著差异⁶⁸⁵。在一项由 M. D. Anderson 肿瘤中心进行的研究中，对于 hyper-CVAD 治疗后首次缓解中的 MCL 患者（n=33）进行 HDT/ASCR 治疗，5 年无病生存率和 OS 率分别为 42%和 77%⁶⁸³。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%）⁶⁸³。对于在 M. D. Anderson 肿瘤中心治疗的 MCL 患者（包括上述早期研究的 33 名患者），远期结局的分析显示，在主要采用 hyper-CVAD（±利妥昔单抗）治疗的患者中，首次缓解后（n=50）继以 HDT/ASCR 的患者的中位 PFS 为 42 个月，中位 OS 为 93 个月⁶⁸⁷。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%⁶⁸⁹。对于诱导治疗，hyper-CVAD 的 3 年 PFS 率高于 CHOP（81%vs44%），尽管两者的差异在统计学上并不显著。3 年 OS 率在两诱导治疗方案间相似（94%vs92%）⁶⁸⁹。在一项小规模前瞻性研究中，初治 MCL 患者（n=13；移植的患者，n=12）进行 R-hyper-CVAD 继以 HDT/ASCR 治疗，在 2 个终点时，3 年 EFS 和 OS 率均为 92%⁶⁸⁶。R-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 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%⁶⁸⁸。

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^{689, 690}。

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。如上文所述，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）⁶⁸⁹。

几种不同的方案在新诊断 MCL 患者中，对利妥昔单抗联合强化剂量的蒽环类药物为基础的诱导治疗继以 HDT/ASCR 进行了评估。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%⁶⁷⁵。缓解患者具有进行 HDT/ASCR 治疗的资格。6 年 PFS 和 OS 率分别为 66%和 70%，并且在 5 年后没有患者出现复发⁶⁷⁵。癌症和白血病 B 组（CALGB59909 试验）报告称，在新诊断的 MCL 患者（n=78）中，利妥昔单抗+甲氨喋呤及强化 CHOP 继以 HDT/ASCR 是一种安全而有效的治疗⁶⁷⁶。在中位随访 4.7 年后，5 年 PFS 和 OS 率分别为 56%和 64%⁶⁷⁶。在新诊断的 MCL 患者（n=88 名可评估）中，序贯化疗（CHOP 继以 ICE）±利妥昔单抗继以 HDT/ASCR 治疗的 PFS 优于放射免疫治疗（RIT）继以 CHOP（4 年 PFS 率 65%vs26%）；两治疗组的 4 年 OS 率均为 84%⁶⁶⁴。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%vs24%）⁶⁶⁴。欧洲 MCL 网络进行的组间临床试验中，晚期 MCL 患者（年龄≤65 岁，n=422）的 R-CHOP 和 R-DHAP 序贯治疗继以 HDT/ASCR 的缓解率高于 R-CHOP 继以 HDT/ASCR⁶⁹¹。临床 CR 率分别为 39%和 26%，并且 R-CHOP/R-DHAP 治疗组的分子生物学缓解率（外周血或骨髓中 MRD-阴性状态）远高于 R-CHOP 治疗组（73%vs32%）。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⁶⁹¹。

并不是所有 MCL 患者体能均适合或有资格进行强化一线治疗和 HDT/ASCR 治疗。对于这类患者，诱导治疗后进行利妥昔单抗维持治疗，可能延长疾病的控制时间。欧洲 MCL 网络最近进行了一项 III 期随机试验，在初治 MCL 老年（年龄>60 岁，没资格进行 HDT/ASCR）患者（n=560；n=457 位缓解可评估）中评估 R-FC（利妥昔单抗、氟达拉滨、环磷酰胺）vs. R-CHOP 的诱导治疗，并且患者被第二次随机分配到利妥昔单抗 vs. α 干扰素的维持治疗组（持续给药，直到两治疗组均出现进展）⁶⁹²。R-CHOP 和 R-FC 诱导治疗后具有相似缓解（CR/CRu 率：50%vs52%；ORR：87%vs78%），但是患者在 R-FC 治疗期间的进展率高于 R-CHOP（14%vs5%）。R-CHOP 的中位 OS（从开始诱导治疗起）显著长于 R-FC（77 个月 vs 43 个月；P=0.002）⁶⁹²。R-FC 诱导治疗的 3-4 级血液学毒性发生率较高。在诱导治疗后取得缓解、被第二次随机分配的患者（n=310）中，利妥昔单抗维持治疗的中位缓解持续期显著长于 α 干扰素（77 个月 vs 26 个月；P=0.0005）。两维持治疗组间的生存率无显著差异。但是，在 R-CHOP 诱导治疗的患者（n=160）中，利妥昔单抗维持治疗的患者的中位 OS（从诱导结束起）显著长于 α 干扰素（没有达到 vs. 58 个月；P=0.006）；在该亚组中，4 年 OS 率在利妥昔单抗维持治疗组中也显著较高（87%vs57%；P=0.006）⁶⁹²。此外， α 干扰素诱导治疗的 3-4 级血液学毒性发生率较高。该研究表明对于在一线治疗中无资格进行 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/ASCT 的一线巩固治疗是否优于利妥昔单抗的维持治疗。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。

较低强度的一线治疗

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（n=513 位可评估，18%的患者具有 MCL 的组织学特征）中的疗效³⁴⁷。两组的 ORR 类似，而 BR 组中的 CR 率明显较高（40%vs31%）。但是 BR 组的 PFS 显著较长（55 个月 vs35 个月；P=0.0002）。两组间的 OS 结局无显著差异。与 R-CHOP 相比，BR 方案中严重不良事件、3-4 级血液学毒性发生率较低³⁴⁷。

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⁶⁹³⁻⁶⁹⁵。在一项小规模的临床研究中，初治或既往接受过治疗的 MCL 患者（n=12）进行克拉曲滨单药治疗，ORR 达到 58%（CR 为 25%），中位至进展时间为 19 个月⁶⁹⁴。在北方中央癌症治疗组进行的临床研究中，初治患者（n=26）经克拉曲滨单药治疗后，ORR 和 PFS 分别为 81%（CR 为 42%）和 14 个月。克拉曲滨联合利妥昔单抗作为初治治疗（n=29）后，ORR 和 PFS 分别为 66%（CR 为 52%）和 12 个月⁶⁹³。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%（CR/CRu 为 61%），中位 PFS 和 OS 分别为 37.5 个月和 85 个月⁶⁹⁵。应注意的是，在该研究中，大部分缓解患者进行过诱导后的利妥昔单抗维持治疗。

利妥昔单抗+剂量调整的 EPOCH 也在初治（以及复发）、预后差的侵袭性淋巴瘤患者（n=38）中进行了评估⁶⁹⁶。在初治和既往治疗过的患者中，该治疗方案的 CR 率分别为 85%和 64%⁶⁹⁶。中位随访 12 个月时，初治患者的 PFS 和 OS 率分别为 85%和 79%。

复发/难治性疾病的治疗

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⁶⁹⁷。硼替佐米是一种蛋白酶抑制剂，对复发或难治性 MCL 患者有效⁶⁹⁸⁻⁷⁰⁰，当前被批准用于曾接受过至少一次治疗的 MCL 患者的治疗。FDA 根据来自对复发/难治

性 MCL 患者 (n=155; n=141 位可评估) 进行硼替佐米治疗的枢组性 II 期 PINNACLE 临床试验的数据, 批准该药物在临床使用⁶⁹⁸。在该临床试验中, 硼替佐米治疗后的 ORR 为 33% (CR 为 8%), 中位缓解持续时间为 9 个月⁶⁹⁸。中位至进展时间 (在所有患者中) 为 6 个月。较长期随访数据也证实这些初始发现; 在中位随访时间为 26 个月后, 所有患者的中位 OS 为 23.5 个月, 其中治疗有效的患者的中位 OS 为 35 个月⁷⁰¹。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^{702, 703}。此外, 在初治 MCL 患者中, 正对硼替佐米联合 R-hyper-CVAD 利妥昔单抗维持治疗效果进行研究^{704, 705}。

研究显示克拉曲滨单药治疗在复发 MCL 患者中具有疗效^{693, 694}。在上述北方中央癌症治疗组进行的试验中, 复发 MCL 患者 (n=25) 的 ORR 和 PFS 分别为 46% (CR 率为 21%) 和 5 个月⁶⁹³。正如上文所述, 作为一线治疗, 克拉曲滨联合利妥昔单抗的 CR/CRu 率为 50-60%, 中位 PFS 为 12 个月 (时间较后续利妥昔单抗维持治疗要长)^{693, 695}。

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^{337, 706, 707}。一项小规模先导性临床试验在新诊断和复发 MCL 患者 (n=20 可评估) 中发现, 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⁷⁰⁷。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%vs46%) 和 CR 率 (29%vs0%) 均高于 FCM 单独治疗^{337, 381}。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 vs. 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%vs9%; 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 vs 12 个月)³⁸¹。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 (n=208 可评估; 20% 的患者具有 MCL 组织学特征) 中, 作为比较 FRvsBR 的一部分, 对氟达拉滨联合利妥昔单抗 (FR) 进行了评估³⁵³。根据治疗方案的修订, 两治疗组 (n=40) 均增加利妥昔单抗维持治疗。FR 方案的 ORR 和 CR 率分别为 52.5% 和 16%, 显著低于 BR 的缓解率 (ORR 为 83.5%, CR 率为 38.5%)。FR 的中位 PFS 为 11 个月, 也显著短于 BR 方案的 30 个月 (P<0.0001)³⁵³。但是, 在中位观察时间为 33 个月后, 两治疗组的中位 OS 无差异。

苯达莫司汀, 单药治疗或联合利妥昔单抗 (BR), 显示在新诊断和既往大剂量治疗过的复发和难治性惰性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, 并且毒性可被接受^{352, 353}。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 率为 41%)³⁵²。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, ORR 为 92% (CR 率为 42%; CRu 率为 17%), 中位缓解持续时间为 19 个月³⁵²。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 (n=208 位可评估; 约 20% 的患者具有 MCL 组织学特征) 中优于 FR, 其 ORR 为 83.5% (CR 率为 38.5%), 中位 PFS 为 30 个月³⁵³。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 (n=29 位可评估; 具有 MCL 组织学特征, n=7) 中对苯达莫司汀和利妥昔单抗联合硼替佐米进行了评估, 结果显示 ORR 为 83% (CR 率为 52%), 2 年 PFS 率为 47%³⁴⁹。其中, MCL 患者中的 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。

雷利度胺是一种免疫调节剂, 两项 II 期临床研究 (NHL002 和 NHL003) 在复发或难治性侵袭性 NHL 患者中对其单药治疗进行了评估^{493, 708, 709}。NHL002 研究中, MCL 患者 (n=15) 的子集分析显示 ORR 为 53% (CR 率为

20%)⁷⁰⁸。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% (CR 率为 17%) 的类似结果⁷⁰⁹。雷利度胺联合利妥昔单抗也在临床中进行了评估。一项 I/II 期研究在复发/难治性 MCL 患者 (n=36 位可评估) 中对雷利度胺和利妥昔单抗的联合方案进行了评估, 结果显示 ORR 为 53% (CR 率为 31%)⁷¹⁰。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。

二线巩固方案

在复发/难治性惰性 NHL 患者中, 异基因干细胞移植的疾病复发率低于 HDT/ASCR, 但是其代价是具有更高治疗相关的高死亡 (TRM) 率^{389, 711}。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%vs54%), 无事件生存率 (50%vs23%) 和 OS 率 (67%vs23%) 均升高⁷¹²。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%⁷¹³。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%⁷¹³。研究也在复发/难治性 MCL 治疗后缓解的患者中对异基因 SCT 使用 RIC 作为巩固治疗进行了评估^{687, 714, 715}。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⁷¹⁴。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, 其中 42% 的患者既往 HDT/ASCR 治疗失败⁷¹⁵。2 年无病生存率和 OS 率分别为 60%和 65%。2 年复发率为 9%; 此外, 中位随访近 25 个月时, CR 中移植的患者 (n=13) 均未出现疾病复发⁷¹⁵。该研究中, 2 年 TRM 率为 24%。一项对在 M.D. 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⁶⁸⁷。这些患者大部分 (62%) 在缓解期间进行移植 (31%在第二次缓解期)。该分析报告中心位 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%⁶⁸⁷。

NCCN 对 I-II 期疾病的推荐

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 (30-36Gy) 或化学免疫治疗±放疗。这些推荐基于治疗原则, 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。如果患者的初始治疗为单独放疗, 并且在达到 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 期疾病的一线诱导治疗方案 (由化学免疫治疗方案组成) 进行治疗。

NCCN 对 II 期 (巨块型病变) 和 III-IV 期的推荐

一线治疗和随访的推荐

因为缺乏晚期疾病的标准治疗, 应该推荐患者参加前瞻性临床试验。与惰性淋巴瘤患者的治疗相类似, MCL 患者的治疗过程常是高度个体化的。大部分 MCL 患者为疾病晚期, 需要全身治疗。但是, 经严格选择的无症状患者, 延迟治疗结合密切观察是合理的选择, 尤其是对于有良好体能状态和较低标准 IPI 危评分的患者⁷¹⁶。MCL 的标准治疗方案尚未建立。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》专家组推荐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^{677, 678, 680}
- 强化剂量 CHOP [maxi-CHOP] 与利妥昔单抗+大剂量阿糖胞苷交替⁶⁷⁵
- 利妥昔单抗和甲氨蝶呤+强化 CHOP⁶⁷⁶
- 序贯 R-CHOP 和 R-ICE⁶⁶⁴
- 交替 R-CHOP 和 R-DHAP⁶⁹¹

非高强度治疗

- 苯达莫司汀+利妥昔单抗³⁴⁷
- CHOP+利妥昔单抗 [R-CHOP]^{671, 672}
- 克拉曲滨+利妥昔单抗^{693, 695}
- CVP+利妥昔单抗⁶⁷²
- EPOCH+利妥昔单抗⁶⁹⁶
- 对于 65 岁以上的患者，改良的 Hyper-CVAD 加利妥昔单抗维持治疗⁶⁸¹

对于一线治疗后 CR 的患者，如果符合资格，推荐参加临床试验或进行 HDT/ASCR 治疗（详见下文）。对于获得 CR 的患者，最初 5 年，每 3 至 6

个月临床随访一次，此后每年随访一次，或根据临床指征进行随访。对于一线治疗后仅取得 PR 的患者，可能需要考虑进一步治疗（详见下文的二线治疗方案），以提高缓解的质量。如果患者经进一步治疗后取得 CR（或 PR 改善），如上文所述，符合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。在没有合适临床试验的情况下，可以考虑二线治疗方案。

一线巩固治疗的推荐

《NCCN 指南》专家组推荐一线治疗后缓解并符合资格的患者进行 HDT/ASCR 巩固治疗。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 巩固治疗也可能获得良好的长期结局。

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，推荐进行利妥昔单抗维持治疗（每 8 周 1 次，直到疾病出现进展）⁶⁹²。

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。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
- 硼替佐米±利妥昔单抗
- 克拉曲滨±利妥昔单抗

- FC（氟达拉滨、环磷酰胺）±利妥昔单抗
- FCMR（氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌、利妥昔单抗）
- FMR（氟达拉滨、米托蒽醌、利妥昔单抗）
- 雷利度胺±利妥昔单抗
- PCR（喷司他丁、环磷酰胺、利妥昔单抗）
- PEPC（强的松、依托泊苷、丙卡巴肼、环磷酰胺）±利妥昔单抗⁷¹⁷。

对于二线治疗后位于缓解中的复发/难治性患者，异基因移植（清髓性或降低强度预处理）是适当的治疗方案^{687, 714, 715}。

外周 T 细胞淋巴瘤

外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）是一组多样化的源于胸腺的成熟 T 细胞引起的淋巴增殖性疾病⁷¹⁸。PTCL 为非霍奇金淋巴瘤（NHL）中一组相对罕见的血液系统恶性肿瘤，约占 NHL 病例的 10%¹¹。与 B 细胞 NHL 相比，PTCL 的预后仍然较差。这一点主要由于标准联合化疗方案（如 CHOP）的缓解率较低，缓解持续时间较短。由于该类疾病的相对罕见和生物学上的异质性，进一步影响研究进展。在全球范围的 PTCL 病例中，最常见的亚型包括外周 T 细胞淋巴瘤-非特指型（PTCL-NOS；26%）、血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤（AITL；18.5%）、NK/T 细胞淋巴瘤（10%）、成人 T 细胞白血病/淋巴瘤（ATLL；10%）、ALK 阳性间变性大细胞淋巴瘤（ALCL；7%）和 ALK 阴性 ALCL（6%）；在美国，肠病相关性 T 细胞淋巴瘤（EATL；<5%）和原发性皮肤性 ALCL（<2%）等亚型相对罕见，ALCL 比 NK/T 或 ATLL 更为普遍。¹⁵

PTCL-NOS 是最常见的 PTCL 亚型。最常发生于淋巴结，但许多患者表现为结外受累，包括肝脏、骨髓、胃肠道和皮肤。PTCL-NOS 的总体生存率（OS）较差，无事件生存（EFS）率接近 B 细胞淋巴瘤⁷¹⁹⁻⁷²¹。

AITL 常表现为广泛性淋巴结肿大，常伴有肝或脾肿大、高丙种球蛋白血症、嗜酸性粒细胞增多、皮疹和发热。主要发生于老年患者。预后与 PTCL-NOS 相似。一项单一机构研究对 199 位 PTCL 患者数据的评估显示，AITL 患者亚组的 5 年 OS 和 PFS 率分别为 36%和 13%⁷²¹。最新的一份 GELA 研究[包括目前数目最多的 AITL 患者（n=157）]报告，5 年和 7 年 OS 率分别为 33%和 29%，约 6 年达到表观平台期⁷²²。相应的 EFS 率分别为 29%和 23%。

ALCL 为表达 CD30 的 PTCL 亚型，占有 NHL 病例的 5%以下。现在公认 ALCL 有三种不同亚型：ALK-1 阳性的全身型 ALCL、ALK-1 阴性的全身型 ALCL 和原发性皮肤型 ALCL。ALK 阳性 ALCL 最常见于儿童和青壮年。其特点为 40-60%的患者[t(2;5)]染色体易位导致间变性淋巴瘤激酶（ALK-1）蛋白过表达⁴⁴。全身型 ALK-1 阳性 ALCL 主要见于青壮年，预后优于发生于老年患者的 ALK1 阴性 ALCL。大部分 ALCL 表现为 III 或 IV 期的晚期患者（分别占 ALK1 阳性病例 65%和 ALK1 阴性病例 58%），常伴有全身症状和结外受累¹⁵。总的来看，ALK 阳性 ALCL 的临床结局优于 ALK 阴性 ALCL、PTCL-NOS 或 AITL，尽管在老年患者或具有较高预后危险评分患者中的预后较差。接受蒽环类药物为基础的治疗后，ALK 阳性的 ALCL 患者 5 年 OS 率为 79%，而 ALK 阴性的 ALCL 为 46%⁴⁵。最近国际 T 细胞淋巴瘤项目的生存分析报告也给出了相似的结局^{15, 46}。预后差异在具有良好预后因素的青壮年患者中最为明显。在该报告中，ALK 阳性的 ALCL 经含蒽环类药物方案治疗后，预后显著优于 ALK 阴性的 ALCL，5 年无失败生存（FFS）率（60%vs36%；P=0.015）和 OS 率（70%vs49%；P=0.016）均较高⁴⁶。PTCL-NOS 患者的 5 年 FFS 和 OS 率分别为 20%和 32%。AITL 患者的 5 年 FFS 和 OS 率分别为 18%和 32%¹⁵。

ALCL 原发性皮肤变异型表现为缺乏 ALK1 蛋白和惰性病程，特点为频繁复发，病变通常局限于皮肤。原发性皮肤性 ALCL 尽管皮肤复发但仍有很好的长期生存率。因而，这类患者很少有联合化疗的指征。在上述国际 T 细胞淋巴瘤项目进行的分析中，原发性皮肤性 ALCL 患者的 5 年 FFS 和 OS 率分别为 55% 和 90%¹⁵。

过去十年间，在零星报告和病例系列中，出现大量与乳腺植入体相关的原发性乳腺 ALCL 的报告。乳腺 NHL 非常罕见，仅占恶性乳腺肿瘤的 < 0.5% 和节外淋巴瘤的 2%⁷²³⁻⁷²⁵。大部分乳腺 NHL 病例源于 B 细胞⁷²³⁻⁷²⁷。但是近年来，新的报告称该病与乳腺植入体和乳腺 ALCL 相关^{723, 724, 728}。一项匹配病例对照研究了来自荷兰的全国病理学登记数据，在 17 年的时间跨度中识别出 11 位乳腺 ALCL 患者，研究将这些患者和对照组的其他类型乳腺淋巴瘤患者（n=30；患者年龄和确诊年份进行了匹配）的病理和临床特征进行了比较⁷²⁸。其中，5 位乳腺 ALCL 患者进行过乳腺植入，而在对照组中，1 名患者在诊断为淋巴瘤前进行过乳腺植入。乳腺植入相关 ALCL 的比值比为 18（95%CI，2-157）⁷²⁸。因此，对于进行过乳腺植入的女性，ALCL 的发病率高于无移植的女性，尽管鉴于乳腺 ALCL 非常罕见，其绝对发病率仍非常低。与乳腺植入相关的 ALCL 经常为 ALK 阴性，并且主要发病于植入体周围的纤维包膜、作为积液位于种植液内、或以其他方式位于植入体的周边^{723, 724, 728, 729}。基于对乳腺植入相关 ALK 阴性 ALCL 的临床和组织学发现进行的一项文献回顾，显示这种淋巴瘤可能是一种与全身性 ALCL 完全不同的独特类型，并且在临床行为方面，更接近原发皮肤性或惰性 ALCL^{723, 724}。尽管大部分已报告的与乳腺植入相关的 ALCL 表现为局限性疾病，但是 ALCL 全身受累和引起死亡也有零星报告^{723, 730}。这些已报告的侵袭性病例看来更常见于乳腺实质的 ALCL，而不是纤维包膜或积液，并且其发病过程可能与已报告的大多数移植相关病例不同。当前，对于局限在纤维包膜或积液的移植相关 ALCL，尚未确定最佳治疗策略。对许多局限性疾病患者，看来移除植入体和纤维包膜就足

够了，但是对于具有高风险传播的罕见患者，相关预测因素尚未知晓^{723, 729, 730}。

鉴于乳腺植入及其与 ALK 阴性 ALCL 的公认相关性引起医学界的广泛关注，FDA 近期进行了一项基于文献的评估，以更好地突出移植与 ALCL 的潜在关联。在该报告中，FDA 指出“进行过乳房植入的女性在植入体邻近的疤痕包膜处罹患这种疾病的风险可能增加，但是仍非常小”，但是也声称“整体证据继续支持 FDA 批准的乳房植入体的合理保证，即按照标示使用时是安全和有效的”⁷³¹。当前，ALCL 与乳房植入相关的发病机制以及与此类植入体的因果关系尚不清楚。

肠病相关性 T 细胞淋巴瘤（EATL）是一种罕见的小肠 T 细胞淋巴瘤，占所有 NHL 的 1% 以下，预后很差。中位诊断年龄为 60 岁。EATL 的典型免疫表型为 CD3+、CD5-、CD7+、CD8-/+、CD4-以及 CD103+。采用 CHOP 或类似 CHOP 方案的蒽环类药物为基础的化疗是对 EATL 患者最常用的治疗方式⁷³²⁻⁷³⁵，但是这些常规治疗方法的结局仍然较差。在上述国际 T 细胞淋巴瘤项目进行的分析中，EATL 患者主要接受蒽环类药物为基础的方案，5 年 FFS 和 OS 率分别为 4% 和 20%¹⁵。最新研究显示 EATL 患者经更大强度的方案继以大剂量治疗，再进行异基因干细胞移植（HDT/ASCR）治疗后，可能改善结局^{736, 737}。

分期与预后

分期与其他侵袭性淋巴瘤采用的分期方法相似。历史上一直使用 DLBCL 衍生出的国际预后指数（IPI），并且已证明对 PTCL 患者的预后可进行预测。在 2004 年，意大利淋巴瘤协作组提出了一种用于 PTCL-NOS 的新预后指数⁷¹⁹。根据多因素分析确定的危险因素包括：年龄超过 60 岁、LDH 水平升高、体能状态级别 ≥ 2、以及骨髓受累。有 2 项危险因素患者的 5 年 OS 率为 33%，有 3 或 4 项危险因素的患者为 18%。这种模式还筛选出了一个无不良风险因素、预后相对较好的患者亚组⁷¹⁹。该组占有

患者的 20%，5 年 OS 为 62%。在《NCCN 指南》中，根据经年龄调整的国际预后指数（aaIPI），I–II 期患者被分级为两组（低中危和中高危）。

在一项回顾性 GELA 研究中，比较了 PTCL（包括所有亚组）患者和具有相似特点的 B 细胞淋巴瘤患者的预后，这些患者接受类似的高强度联合化疗，一些患者接受 HDT/ASCR⁷²⁰。B 细胞淋巴瘤和 PTCL 患者的 CR 率分别为 63%和 54%。5 年无事件生存率（EFS）和 OS 率分别为 45%和 32%。B 细胞淋巴瘤患者的 5 年 OS 率也高于 PTCL 患者（52%vs41%）。B 细胞淋巴瘤组和 PTCL 组之间，有 2 或 3 个 IPI 定义的不良危险因素的患者 5 年 OS 率的差异最为显著（2 个危险因素 53%vs36%；3 个危险因素 35%vs23%）⁷²⁰。另一项回顾性研究对 174 位 PTCL 患者的初始特征和预后特点进行了分析。大部分患者接受了以蒽环类药物为基础的方案⁷³⁸。ALCL 亚组的完全缓解（CR）率（69%vs45%）和中位生存期（65 个月 vs 20 个月）优于其他 PTCL 亚型。

诊断

PTCL 诊断与其他淋巴瘤描述的方法相似，需要进行充分免疫分型，以便与 B 细胞淋巴瘤进行区分。用于免疫组化检查的初始石蜡切片抗体谱可仅包括泛 T 细胞标记物，在怀疑为 T 细胞淋巴瘤时可增加 T 细胞抗体指标。此外，PTCL 常与 T 细胞受体基因的克隆性重排有关，但是这种现象较少见于非癌性 T 细胞疾病，尽管有时会出现假阳性结果或非恶性克隆。分子和细胞遗传学分析可进一步明确淋巴瘤的 T 细胞来源。

PTCL–NOS 可表达不同的 T 细胞相关抗原，并且通常缺乏 B 细胞相关抗原表达（尽管在极少数情况下也可能遇到 T 细胞淋巴瘤 CD20 异常表达的情形）。除 ALCL 中始终有 CD30 表达外，各种侵袭性 T 细胞淋巴瘤的抗原表达多变。绝大部分淋巴结型病例表达 CD4+同时缺失 CD8–，但有时也可见 CD4–/CD8+、CD4–/CD8–和 CD4+/CD8+的病例⁷³⁹。尽管很多 T 细胞淋巴

瘤中有时发现 CD30 表达，全身型 ALCL 也有一致的 CD30 高表达。仅在 ALCL 病例中，基于 t(2;5)或变异染色体重排的免疫表型或基因分析来评价 ALK-1 的表达情况，对于识别预后较好的 ALK1 阳性肿瘤极为重要。AITL 细胞表达 T 细胞相关抗原，通常为 CD4+。已明确 CXCL13 可能有助于鉴别 AITL 与 PTCL–NOS 的有用标记物^{740, 741}。AITL 也以经常存在 EB 病毒（EBV）阳性的 B 细胞为特征，还有 EBV+DLBCL 并存病例的报告。约 40%的 PTCL 中，EB 病毒编码 RNA（EBER）为阳性，据一些病例系列报告称，EBER 阳性肿瘤患者预后较差。

检查

PTCL 的检查与其他淋巴组织肿瘤的检查相似。检查重点在于明确疾病分期，根据指征进行常规实验室检查、体检和影像学检查。因化疗方案常以蒽环类药物为基础，所以推荐进行 MUGA 扫描或超声心动图检查。对于选定病例，进行 HIV 和人类 T 细胞淋巴瘤病毒 1 型（HTLV-1）的血清学检测可能会有帮助。尤其是 HTLV-1 阳性能导致一些病例改变 ATLL 的诊断和治疗，这些病例在未获知 HTLV-1 病理学为阳性时，将会被病理学家分类为 PTCL–NOS。

治疗方案选择

诱导治疗

与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）相比，PTCL 对 CHOP 等标准化疗方案治疗敏感性低，较少产生持久缓解，预后较差。在一些前瞻性随机研究中，PTCL 被纳入侵袭性 B 细胞淋巴瘤^{742, 743}。但由于病例样本量小，不能用于评估化疗对 PTCL 患者的作用。目前尚无仅包括 PTCL 患者对不同化疗方案进行比较的随机研究。

CHOP 化疗是最常用的 PTCL 患者一线治疗方案。然而，与 DLBCL 取得的较好结果相比，ALCL 除了 ALK 阳性的 ALCL 外，其他亚型的结局均令人

失望。除 ALCL 外，采用比 CHOP 强度更高的加强化疗方案并未能显著改善 PTCL 患者 OS^{744, 745}。

仅在少数具有良好预后特点的患者中，CHOP 方案能经常治愈患者^{15, 46}。正如上文所述，国际 T 细胞淋巴瘤项目的回顾性分析显示，PTCL 最常见类型，即 PTCL-NOS 和 AITL 的患者，经蒽环类药物为基础的化疗治疗后，生存率并没有改善¹⁵。不列颠哥伦比亚癌症局进行的一项回顾性研究显示，主要接受 CHOP 或 CHOP 类似方案化疗的 PTCL-NOS 患者中，5 年 OS 率只有 35%，其中低危 IPI 评分组的 5 年 OS 率高于高危 IPI 评分组（64%vs22%）⁷²¹。此外，ALK 阳性的 ALCL 患者的临床结局优于 ALK 阴性的 ALCL 患者（5 年 OS 58%vs34%）。在德国高级别 NHL 研究组（DSHNHL）进行的一项随机研究中，比较了 CHOP+依托泊苷（CHOEP）和 CHOP 单独给药。在具有较好预后、侵袭性 NHL 的相对年轻的患者（年龄≤60 岁，LDH 水平正常）中，CHOEP 方案具有较高的 CR 率（88%vs79%；P=0.003）和 5 年 EFS 率（69%vs58%；P=0.004）⁷⁴⁶。两组间没有观察到 OS 结局的显著差异。应注意的是，在该研究中，大部分患者具有 B 细胞的组织学特征，仅 14%的患者诊断为 T 细胞 NHL（12%的患者为 ALCL、PTCL-NOS 或 AITL 组织学类型）⁷⁴⁶。对在 DSHNHL 试验中接受治疗的 PTCL 患者的大型队列分析显示，接受 CHOP 或 CHOP+依托泊苷（CHOEP）化疗方案的 ALK 阳性的 ALCL 患者结局很好⁷⁴⁵。对于 ALK 阳性的 ALCL 患者，3 年 EFS 和 OS 率分别为 76%和 90%。相应的结局分别是：AITL 为 50%和 67.5%；ALK 阴性 ALCL 为 46%和 62%；PTCL-NOS 为 41%和 54%。在 T 细胞淋巴瘤患者中，CHOEP 倾向于改善相对年轻患者（年龄<60 岁）的 EFS，是这些患者的可选治疗方案。CHOP-21 看来可作为年龄大于 60 岁患者的标准治疗方案，因为在这些老年患者的治疗中，由于毒性增加，增加依托泊苷后并没有治疗优势。在 ALK 阴性的 ALCL、AITL 和 PTCL-NOS 患者中，低危 IPI 评分（IPI<1）的患者具有相对较好的预后；相反的，高危 IPI 评分患者经 CHOP 或 CHOEP 治疗后，获益非常微小⁷⁴⁵。

在 PTCL 患者的治疗中，也对强化化疗方案进行了评估。在一项回顾性分析中，用来自在 MD Anderson 癌症中心接受治疗的 T 细胞恶性肿瘤患者（n=135；PTCL-NOS, n=50；ALCL, n=40；AITL, n=14）的数据，对 CHOP 和更强化化疗方案的结局进行了比较，其中一个方案是超分割环磷酰胺、长春新碱、阿霉素和强的松（hyper-CVAD）⁷⁴⁴。对于所有患者，预期的中位 OS 为 46 个月。CHOP 和强化治疗的 3 年 OS 率分别为 62%和 56%。在 ALCL 患者亚组中，ALK 阳性患者的 3 年 OS 率倾向于高于 ALK 阴性 ALCL 患者（100%vs70%）⁷⁴⁴。当分析排除 ALCL 亚组后，中位 OS 为 21 个月，CHOP 和强化治疗的 3 年 OS 率分别是 43%和 49%⁷⁴⁴。该回顾性研究的这些发现显示强化治疗没有改善 PTCL 患者的生存率。

常规化疗的疗效差，促使很多人探索将 HDT/ASCR 作为一线巩固治疗。多项回顾性研究⁷⁴⁷⁻⁷⁵⁵显示 HDT/ASCR 能够改善 PTCL 患者的结局。回顾性研究中患者接受 HDT/ASCR 作为一线治疗或后续治疗后，3 年 OS 率的范围为 53%至 58%；3 年 PFS 率与 OS 结局具有相关性，范围为 44%至 50%^{747, 755, 756}。AITL 亚型患者的结局通常较差，HDT/ASCR 可能是这些患者的一个可行的治疗方案，尤其是对于首次缓解中的患者^{750, 753, 757}。对来自 EBMT 淋巴瘤登记的 AITL 患者的大型队列（n=146）数据做的一项分析显示，对于所有进行 HDT/ASCR 治疗的患者，2 年和 4 年 OS 率分别为 67%和 59%⁷⁵⁰。对于首次 CR 中进行 HDT/ASCR 的患者亚组，2 年和 4 年 OS 率分别为 81%和 78%。这些数据指出对于首次 CR 中的 AITL 患者，HDT/ASCR 的潜在治疗作用具有很好的前景。

前瞻性研究也证实 HDT/ASCR 在改善 PTCL 患者的治疗结局方面具有潜在作用⁷⁵⁸⁻⁷⁶⁴。北欧淋巴瘤研究组在初始诱导治疗后缓解的初治 PTCL 患者中对剂量密集 CHOEP 诱导治疗后继以 HDT/ASCR 进行了评估（NLG-T-01 研究）^{758, 763, 765}。该研究不包括 ALK 阳性的 ALCL 患者。在纳入的经组织病理学确诊的 160 位 PTCL 患者中，114 位（71%）行 HDT/ASCR 治疗⁷⁶⁵。5 年 OS 和 PFS 率分别为 51%和 44%。在 ALK 阴性的 ALCL 患者亚组中，相应的

比率分别为 70%和 61%⁷⁶⁵。在 GELTAMO 研究组进行的一项前瞻性研究中 (n=26)，对 MegaCHOP 诱导治疗后取得 CR 或 PR 的患者计划行 ASCR 治疗⁷⁵⁹。意向性分析显示，3 年 OS 和 PFS 率分别为 73%和 53%。对于进行 ASCR 巩固治疗的患者 (n=19)，在术后随访 2 年时，OS 和 PFS 率分别为 84%和 56%⁷⁵⁹。在一项 II 期研究中 (n=41)，新诊断的 PTCL 患者在大剂量 CHOP 方案与依托泊苷+顺铂+阿糖胞苷+强的松交替治疗有效后，进行 ASCR 治疗⁷⁶¹。在中位随访 3.2 年时，4 年 OS 和 PFS 率分别为 39%和 30%。

Reimer 等最近报告了在 83 位患者中行先期 HDT/ASCR 的首个前瞻性 PTCL 受限多中心研究的最终分析结果⁷⁶²。这些患者的治疗方案包括 4-6 个周期的 CHOP 继以 HDT/ASCR。CHOP 化疗后的 ORR 为 79%(CR 为 39%)。83 位患者中 55 位 (66%) 接受了移植，剩余的 34%患者主要因为疾病进展不能进行移植。HDT/ASCR 后，55 名患者中的 48 名达到 CR，7 名达到 PR。意向性分析显示，清髓性治疗后 ORR 为 66% (CR 为 56%)。预期的 3 年 OS 和 PFS 率分别为 48%和 36%⁷⁶²。高强度化疗[CHOP 继以 IVE/MTX (异环磷酰胺、依托泊苷、表柔比星与中等剂量甲氨喋呤交替)]和 HDT/ASCR 也被作为初始治疗在 PTCL 患者 (n=57) 中进行了评价，并取得积极结局⁷⁶⁴。在这些患者中，33 名进行 ASCR。意向性分析显示，所有患者的 3 年 OS 和 PFS 率分别为 67%和 59%⁷⁶⁴。

只有 Corradini 等人进行的一项前瞻性研究将接受 ASCR 的 ALK 阳性 ALCL 患者与其他 PTCL 组织学亚型患者的结局进行了比较⁷⁶⁰。两项前瞻性研究的汇总结果 (n=62) 显示，整个研究队列的中位随访时间为 76 个月时，预期的 12 年 OS 和 EFS 率分别为 34%和 30%。总体治疗相关死亡率为 5%。ALK 阳性的 ALCL 患者的 10 年 OS (分别为 63%和 54%) 和 EFS (分别为 21%和 19%) 明显高于其余 PTCL 亚型组患者。PTCL-NOS 亚组患者的相应生存率分别为 37%和 25%⁷⁶⁰。多因素分析显示，移植前达到完全缓解是生存获益的强预测因素。移植前 CR 患者的预计 10 年 OS 和 EFS 率分别

为 48%和 47%，而移植前未达到 CR 患者的预计 10 年 OS 和 EFS 率分别为 22%和 11%⁷⁶⁰。

需要更长随访时间的研究，最好采用随机临床试验来评估 HDT/ASCR 作为一线巩固治疗对至治疗失败时间和 OS 结局的影响。由于缺乏比较常规化疗与 HDT/ASCR 一线巩固治疗的随机临床试验，HDT/ASCR 仅在经诱导治疗缓解较好的患者中为合理的治疗方案。

NCCN 推荐

CHOP 或 CHEOP+放疗是 ALK 阳性 ALCL 患者的标准诱导治疗。对于其他亚型患者，由于没有标准治疗方案，如果可以参加临床试验，首选将临床研究作为治疗选择。对于处于 I-II 期 (低危/低-中危) 的患者，推荐采用多药联合化疗 (4-6 个周期) 并联合受累区域局部区域辅助放疗；而对于 I-II 期 (高危/中-高危) 或 III-IV 期患者，推荐采用多药联合化疗 (6-8 个周期) 土放疗。推荐方案包括 CHOEP、CHOP-14、CHOP-21、hyper-CVAD、或 CHOP 继以 ICE 或 IVE。

AITL 是非常庞杂的一类疾病，有些可单采用皮质类固醇或其他免疫抑制剂治疗。环孢霉素在类固醇或多药化疗治疗后复发患者中被证明有效⁷⁶⁶。这些温和或替代方法通常最适合老年患者或感觉不能耐受联合化疗的患者。大多数 AITL 患者按上述类似针对其他 PTCL 形式的方法进行治疗；但是，《NCCN 指南》专家组推荐让老年患者或者联合化疗风险太大的有合并症的患者参加皮质类固醇单药对症治疗的临床试验。

乳腺植入相关的 ALCL 是一种新出现的、尚未明确病源的临床疾病，需要进行个体化治疗。上述推荐不适用这些病例，因为植入相关的 ALCL 患者的标准治疗尚未建立。大多数患者通过移除植入体和包膜进行了治疗，一些病例接受化疗土放疗^{723, 731}。通常推荐在确诊 ALCL 后，受影响乳腺的植入体和包膜均应移除。应根据病变受累程度，在个体化的基础上决定是否移除未受影响的植入体或进行化疗和/或放疗。

后续治疗

在初始治疗后，所有患者（除 ALK 阳性 ALCL 患者外）均需接受对全部先前阳性病变的复查，进行中期再分期。如 PET-CT 扫描结果为阳性，推荐在更改治疗疗程前再次活检。随后根据治疗缓解情况（完全缓解、部分缓解、或无效或疾病进展），患者可分为三组。之后的治疗方案选择取决于患者最初的疾病分期是 I-II 期还是 III-IV 期。

I 期或 II 期疾病 (aaIPI 低-中危)

治疗中期再分期后为 CR 的患者，应完成既定的放疗。对中期再分期后为部分缓解的患者，考虑进行放疗或 HDT/ASCR±放疗。对该组患者，另一治疗选择是参加包括异基因干细胞移植或放疗在内的临床试验。治疗结束后，需行治疗完成后再分期。对于 CR 的患者，不必进一步治疗；可以对这些患者进行监测病情，每 3-6 个月临床随访一次，持续 5 年；以后每年随访一次，或根据临床指征进行随访。治疗结束后再分期显示 PR 的患者以及经初始治疗或后续治疗无效或疾病进展的患者，按“复发或难治性疾病”所述部分进行治疗。

I 期或 II 期疾病 (aaIPI 中-高危) 或 III-IV 期疾病

完全缓解患者可以观察，或可用 HDT/ASCR 进行巩固治疗。HDT/ASCR 治疗前后可进行局部放疗。初始治疗后部分缓解或无效或疾病进展患者的治疗与复发或难治性疾病患者相似。

复发或难治性患者的治疗

几项回顾性研究评估了 HDT/ASCR 治疗复发或难治性 PTCL 患者的作用^{752, 767-771}。复发或原发难治性 PTCL 患者 (n=36) 进行 HDT/ASCR 治疗后，3 年 EFS 和 OS 率分别为 37% 和 48%，回顾性比较显示，该结果与接受 HDT/ASCR 治疗的复发弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 患者（分别为 42% 和 53%）相似⁷⁷⁰。在另一项回顾性研究中，复发或原发难治性 PTCL 患者 (n=24；不包括 ALK 阳性的 ALCL 患者) 接受 HDT/ASCR 治疗，5 年 EFS

和 OS 率分别为 24% 和 33%；该结果也与复发性 DLBCL 患者的结果相似（分别为 34% 和 39%）⁷⁶⁸。在复发/难治性 PTCL 患者中对高强度 ICE 二线化疗继以 HDT/ASCR 进行了评估⁷⁶⁷。在 40 位接受 ICE 的患者中，27 位（68%）进行 HDT/ASCR。意向性分析显示，从最后一次 ICE 治疗起中位 PFS 为 6 个月，70% 的患者在 1 年内出现复发。复发患者的 3 年 PFS 率显著高于原发难治性患者（20% vs 6%；P=0.0005）⁷⁶⁷。不过，即使加入 HDT/ASCR 治疗，复发/难治性 PTCL 患者的补救治疗仍不够理想。对在斯坦福大学接受 HDT/ASCR 的 PTCL 患者 (n=53) 进行的回顾性分析显示，首次 CR/PR 的患者、二线治疗后 CR/PR 患者以及难治性疾病患者的 5 年 PFS 分别为 51%、12% 和 0%，相应的 5 年 OS 率分别为 76%、40% 和 30%⁷⁷¹。移植前疾病状态和既往接受的治疗方案数目是重要的预后因素。对西班牙淋巴瘤和自体移植 (GEL-TAMO) 注册数据 (n=115) 的回顾性分析显示，PTCL 患者进行 HDT/ASCR 补救治疗 (n=78) 后，5 年 OS 率为 45%，而首次 CR 中移植的患者 (n=37) 为 80% (P=0.007)⁷⁶⁹。在进行补救治疗的患者中，首次 PR、二线或二线治疗以后 CR，或难治性患者经 HDT/ASCR 治疗后，5 年 OS 率分别为 46%、54% 和 0%⁷⁶⁹。因此，这些发现显示 HDT/ASCR 作为一线巩固治疗具有持久的生存受益，但是对于复发或难治性疾病患者，HDT/ASCR 较少能提供持久的生存受益。

最近的报告显示，异基因干细胞移植 (SCT) 可用于复发或难治性 PTCL 患者的治疗。对法国接受异基因 SCT 治疗患者 (n=77；PTCL-NOS 35%；ALCL 35%；AITL 14%) 的注册数据进行的回顾性分析显示 5 年 EFS 和 OS 率分别为 53% 和 57%⁷⁷²。5 年移植相关性死亡率 (TRM) 为 34%，在 100 天时的 TRM 为 21%。这些患者的中位既往治疗次数为 2 次（范围 1-5 次），74% 的患者移植前接受清髓性预处理⁷⁷²。对于既往接受过 ≤2 线化疗的患者，5 年 OS 率显著高于既往化疗线 >2 次的患者（73% vs 39%；P=0.003）。对于缓解 (CR 或 PR) 后移植的患者，5 年 OS 率也显著高于未达到 PR 时移植的患者（69% vs 29%；P=0.0003）。对于这些预处理方案的结局 (OS、EFS 或 TRM)，未发现存在显著差异。根据多因素分析，移

植时为耐药性疾病（未达到 PR）或严重急性移植物抗宿主病（GVHD）是存活预后较差的重要独立预测因素⁷⁷²。对 CIBMTR 数据库中接受移植的 T 细胞淋巴瘤患者（n=241；PTCL，n=101）进行的一项分析中，报告了 HDT/ASCR（n=115）和异基因 SCT（n=126；59%进行清骨髓预处理）的结局⁷⁷³。与接受异基因 SCT 的患者相比，大部分接受 HDT/ASCR 的患者为具有 ALCL 组织学特征的化学敏感性患者，并且在首次 CR 中进行移植。在 100 天时，HDT/ASCR 组的 TRM 率为 2%，与之相比，异基因 SCT 组为 17%。对于补救治疗（即未达到首次 CR）中进行移植的患者，HDT/ASCR 的 3 年 OS 率为 53%，与之相比，异基因 SCT 为 41%⁷⁷³。最近一项对 M. D. Anderson 肿瘤中心的单一机构数据的分报告了 T 细胞淋巴瘤患者（n=196；PTCL-NOS，n=61；ALCL，n=50；AITL，n=19）接受 HDT/ASCR（n=119）或异基因 SCT（n=77；75%的患者进行清骨髓预处理）治疗的结局⁷⁷⁴。接受 HDT/ASCR 的患者在中位随访 39 个月后，PFS 和 OS 率分别为 30%和 39%。接受异基因 SCT 的患者在中位随访 65 个月后，PFS 和 OS 率分别为 30%和 43%。在异基因 SCT 组中的结节性 T 细胞淋巴瘤（PTCL-NOS、ALCL 或 AITL）患者的 3 年 PFS 和 OS 率分别为 23%和 38%。后面这个亚组的患者（87%）主要在补救治疗（即未达到首次 CR）期间进行移植⁷⁷⁴。总体而言，回顾性数据分析显示复发或难治性 PTCL 患者进行异基因 SCT（大部分进行过清髓预处理）治疗后，3 年 OS 率约为 40%。但是，该治疗过程的早期 TRM 率很高，据报告，在 100 天时，TRM 率约为 20%。

其他研究在复发/难治性 PTCL 患者中对使用降低强度预处理（RIC）的异基因 SCT 的作用进行了评估。Corradini 等人的一项 II 期研究中，对降低强度预处理（RIC）异基因干细胞移植治疗复发或难治性 PTCL 患者（n=17）的疗效进行了评价⁷⁷⁵。预期的 3 年 OS 和 PFS 率分别为 81%和 64%。供者淋巴细胞输注在一些异基因移植后进展的患者中可以诱发缓解。预期 2 年非因疾病复发死亡率（NRM）为 6%⁷⁷⁵。最近一项对复发/难治性 PTCL 患者（n=52；PTCL-NOS，n=23；ALCL，n=11；AITL，n=9）经 RIC 异

基因 SCT 治疗后的远期数据回顾性分析的研究报告称，5 年 PFS 和 OS 率分别为 40%和 50%⁷⁷⁶。5 年 NRM 率为 12%，广泛慢性 GVHD 与 NRM 风险升高相关。5 年累积复发率为 49%；移植时较差疾病状态 and 既往更多线治疗具有较高的复发风险⁷⁷⁶。对 EBMT 数据库的回顾性研究显示，异基因 SCT 可使 ALTL 患者（n=45；移植前，62%的患者进行过≥2 线的治疗）获得长期缓解⁷⁷⁷。56%的患者进行清髓预处理，而剩余患者进行 RIC。在 1 年时，累积 NRM 率为 25%，与清髓预处理（29%）和 RIC（24%）两组的累积 NRM 率相似。预期的 3 年复发率为 20%。3 年 PFS 和 OS 率分别为 54%和 64%。这些预处理方案间的结局无显著差异⁷⁷⁷。化疗敏感患者的 PFS 率明显优于化疗难治性患者（分别为 66%vs33%）。对于确定异基因 SCT（清髓预处理或 RIC）在复发/难治性 PTCL 患者中的作用，需要进一步的前瞻性数据。

此前，指导复发和难治性 PTCL 患者治疗的数据都来源于采用各种单药治疗的少数系列患者的研究数据。很多应用的药品由以下报告推导得出；这些研究的经验表明，吉西他滨⁷⁷⁸⁻⁷⁸⁰、地尼白介素-白喉毒素连接物^{781,782}和阿仑单抗^{783,784}具有疗效。Zinzani 等人最近报告了复发/难治性 T 细胞淋巴瘤患者（n=39）采用吉西他滨（28 日方案的第 1、8 和 15 日给予 1200mg/m²/日吉西他滨，共 3-6 个周期）的结局。在 20 位 PTCL-NOS 患者亚组中，ORR 为 55%（CR 为 30%）；其中 5 位患者获得持久 CR，中位 CR 持续时间为 34 个月（范围 15-60 个月）⁷⁸⁰。Dang 等人的一项 II 期研究中，在不包括 CTCL 在内的复发/难治性 T 细胞淋巴瘤患者（n=27）中对地尼白介素-白喉毒素连接物的安全性和疗效进行了评价⁷⁸¹。患者最主要的组织类型为 PTCL-NOS（27 例中的 19 例）。ORR 为 48%（CR 率为 22%），中位 PFS 为 6 个月。

一项先导性研究中，复发或化疗难治性 PTCL 患者（n=14）采用标准剂量阿仑单抗治疗，ORR 为 36%（CR 率为 21%）⁷⁸³。但是，阿仑单抗治疗有明显的血液学毒性和感染并发症，包括机会性感染引起 5 例死亡⁷⁸³。另一

项 II 期研究初步结果显示，既往接受过治疗的 T 细胞淋巴瘤患者（n=10；PTCL，n=6）使用低剂量阿仑单抗治疗后毒性较低，并且与先导性研究采用的标准剂量具有同等疗效⁷⁸⁴。ORR 为 60%（CR 率为 20%）。PTCL-NOS 亚型患者的 ORR 为 50%（CR 为 33%）。只有 10%患者出现巨细胞病毒激活，而 Enblad 等人报告 42%的患者出现巨细胞病毒激活。中位缓解持续时间为 7 个月⁷⁸⁴。

普拉曲沙是一种新型抗叶酸剂，与 1 型还原叶酸载体（RCF-1）具有很高的亲和力，对复发/难治性 T 细胞淋巴瘤患者具有明显疗效⁷⁸⁵⁻⁷⁸⁷。一项枢纽性国际 II 期临床研究（PROPEL）结果显示，既往接受过治疗的复发或难治性 PTCL 患者（n=109 位可评估）经普拉曲沙治疗后的 ORR 为 29%（CR 率为 11%，由独立中心评审对缓解进行评估）^{786,788}。该研究中患者既往接受的全身治疗的中位数目为 3 次（范围 1-12 次），其中 63%患者最近一次既往治疗效果不佳，有 24%患者的既往所有治疗均无效，16%患者既往接受过自体 SCT。中位缓解持续时间为 10 个月。对于所有患者，中位 PFS 和 OS 分别为 3.5 个月和 14.5 个月⁷⁸⁶。最常见 3-4 级不良事件包括血小板减少（32%）、中性粒细胞减少（22%）、贫血（18%）和粘膜炎（22%）⁷⁸⁶。2009 年 9 月，普拉曲沙成为首个 FDA 批准的治疗复发或难治性 PTCL 的单药药物。

罗米地辛是一种组蛋白去乙酰化酶（HDAC）抑制剂，对复发或难治性 CTCL 和 PTCL 患者进行单药治疗有显著疗效。在一项枢纽性多中心 II 期研究中，罗米地辛使复发/难治性 PTCL 患者（n=130 位可评估）出现缓解^{789,790}。该研究中患者既往接受的全身治疗的中位数目为 2 次（范围 1-8 次），16%患者既往自体 HSCT 治疗失败。ORR 为 25%（CR/CRu 为 15%；缓解经独立评审委员会评估）；ORR 和 CR/CRu 率经研究者评估后，分别为 39%和 16%⁷⁹⁰。中位持续缓解时间为 17 个月。所有患者的中位 PFS 为 4 个月，取得 CR/CRu 的患者的 PFS 为 18 个月。最常见的≥3 级不良事件包括血小板减少（24%）、中性粒细胞减少（20%）和感染（所有类型，

19%；包括肺炎[5%]和败血症[5%]）^{789,790}。另一项 II 期多中心研究在既往治疗的 PTCL 患者（n=47；PTCL-NOS, 57%；AITL, 15%；ALCL, 8.5%）中对罗米地辛进行了评估⁷⁹¹。患者既往接受的中位治疗数目为 3 次（范围 1-11 次），其中 38%患者进行过 SCT 治疗。ORR 为 38%（CR 率为 18%），中位缓解持续时间为 8.9 个月。在取得缓解的患者中，中位至进展时间为 13 月⁷⁹¹。在 2011 年 6 月，FDA 批准罗米地辛用于复发性 PTCL 患者的治疗。

Brentuximab vedotin 是一种抗体-药物偶联物，通过与细胞表面的 CD30 结合，作用于表达 CD30 的恶性肿瘤细胞。这种药物内化后，在细胞内释放一种强力抗微管剂（单甲基 auristatin E）^{792,793}。一项多中心 II 期临床研究对 Brentuximab vedotin（每 3 周静脉用药一次，剂量 1.8mg/kg，最多 16 个周期）在复发或难治性全身型 ALCL 患者中进行了评价（n=58）。患者既往接受的全身治疗的中位数目为 2 次（范围 1-6 个），62%患者患有原发难治性疾病；此外，50%患者最近一次既往治疗效果不佳，有 22%患者的既往所有治疗均无效⁷⁹²。ORR 为 86%（独立评审委员会评估结果），53%的患者完全缓解。截至报告撰写时，该研究还未达到中位缓解持续时间。在这项研究中，报告的最常见 3-4 级不良事件包括中性粒细胞减少（21%）、血小板减少（14%）和外周感觉神经病变（10%）⁷⁹²。无治疗相关死亡的报告。基于这项临床研究的结果，Brentuximab vedotin 在 2011 年 8 月获得了 FDA 的批准，用于对既往至少一次多药联合化疗失败的全身型 ALCL 患者进行治疗。该药物还没有在复发/难治性皮肤型 ALCL 患者中进行评估，因此目前不推荐用于这些患者。

NCCN 推荐

适合进行移植的患者可在移植前采用二线化疗。推荐对 CR 或 PR 患者采用 HDT/ASCR 或异基因 HSCT 进行巩固治疗。大剂量化疗前后可对局限化病变的区域进行放疗。对于不适合接受移植的患者，采用二线方案或姑

息性放疗。推荐的治疗包括阿仑单抗、硼替佐米、Brentuximab vedotin（仅用于结节型 ALCL 患者）、环孢霉素（仅用于难治性 AITL 患者）、地尼白介素-白喉毒素连接物、吉西他滨、普拉曲沙或罗米地辛。强烈推荐这些患者参加临床试验。对于接受罗米地辛治疗的患者，需要对血钾和血镁水平进行监测，以减低 ECG 异常的风险。

结外 NK/T 细胞淋巴瘤（鼻型）

成熟 NK/T 细胞淋巴瘤是罕见的另一种 NHL 亚型。NK/T 细胞淋巴瘤主要是结外型且大部分为鼻型。在国际 T 细胞淋巴瘤项目中被证实的 T 细胞或 NK 细胞淋巴瘤患者（n=1153）中，12%的患者被确认为结外 NK/T 细胞淋巴瘤（ENKL）（鼻型 68%、鼻外 26%、侵袭型或未分类型 6%）⁷⁹⁴。亚洲人的发生率高于西方人（22%vs5%）。美国监测、流行病学和最终结果（SEER）注册数据库中的数据报告称，美国 1992 到 2005 年间 ENKL（鼻型）的发生率增加，年度百分比变化为 11%⁷⁹⁵。而且发现男性以及在亚洲和太平洋岛屿族裔中也有着较高的发生率。根据国际 T 细胞淋巴瘤项目的结果，所有 ENKL 患者的 5 年总体生存（OS）率为 32%，中位 OS 约为 8 个月^{794, 796}。

2008 年 WHO 分类中，成熟 NK 细胞肿瘤被分为 2 个亚型：ENKL（鼻型）和侵袭性 NK 细胞白血病¹⁷。然而，ENKL 可能还存在鼻外表现^{794, 797, 798}。ENKL（鼻型）常常局限于上呼吸消化道，包括鼻腔、鼻咽、鼻窦、喉咽和喉^{798, 799}。鼻外亚型最常受累或转移的部位包括皮肤、睾丸和胃肠道。ENKL 最常见的临床特征包括肿块病变导致的鼻塞或鼻出血^{798, 799}。与鼻型患者相比，大部分鼻外型患者为疾病晚期（68%vs27%），肿块>5cm(68%vs12%)，超过 2 个鼻外病变部位（55%vs16%），LDH 水平升高（60%vs45%）和 B 症状（54%vs39%）⁷⁹⁴。ENKL（鼻型）的预后也较好，5 年 OS 率（42%vs9%）较高，中位 OS（19 个月 vs. 4 个月）更长^{794, 796}。

诊断

大部分 ENKL 的组织病理学特征为弥漫性淋巴瘤浸润、血管中心性、血管破坏性生长模式，导致组织缺血和坏死，以及粘膜部位溃疡⁷⁹⁸。淋巴瘤细胞多种多样，但是通常为中等大小或小细胞和大细胞混杂在一起。诊断活检中坏死很常见，而且很可能会延误诊断。活检样本应当包括病变的边缘，以便增加包括活性组织的机会。即便是在没有明显受累的区域，多次鼻咽活检也有可能是有效的检查方法。

典型的免疫表型是 CD20-、CD2+、CD56+、胞浆 CD3ε+（表面 CD3-）、TIA-1+和粒酶 B^{794, 800}。ENKL 通常缺乏 *TCR* 和免疫球蛋白基因重排。已经报告 Ki-67 表达可用于预测 I/II 期 ENKL（鼻型）患者^{801, 802}。高 Ki-67 表达（65%或更高）与较短 OS 和无病生存期（DFS）相关。在多因素分析中，发现 Ki-67 表达及原发受累部位是总体生存期（OS）和无病生存期（DFS）的独立预后因素⁸⁰¹。

确诊必须依赖于组织病理学检查和充分的免疫表型分型。推荐采用的免疫组化分析包括 CD2、CD4、CD5、CD7、CD8、胞浆 CD3ε、CD56、CD20 和 Ki-67。EBV 感染始终存在，应当通过 EBV 编码 RNA 的原位杂交技术（EBER-ISH）测定。如果 EBER0-ISH 结果为阴性，则提示应进行血液病理学检查以鉴别诊断。某些情况下，分子遗传学分析检测 *TCR* 基因重排可能有助于诊断，因约三分之一的 ENKL（鼻型）病例出现克隆 *TCR* 重排⁷⁹⁴。

检查

ENKL 的初始检查应当包括体检，对鼻咽部受累做完整 ENT 评估（包括韦氏环），并评估睾丸和皮肤。应检测血细胞计数、白细胞分类、血小板计数、生化常规、血清尿酸、以及乳酸脱氢酶（LDH）水平。应进行胸部、腹部和盆腔增强 CT 扫描，或行带诊断质量 CT 的 PET-CT 扫描。除了鼻腔、硬腭和颅前窝的专用 CT 扫描，初始检查还必须进行鼻咽部 MRI 扫描

。如果考虑使用含蒽环类药物或蒽二酮方案，应对患者进行MUGA扫描或超声心动图检查。推荐进行骨髓活检和穿刺。诊断时骨髓受累并不常见，且仅见于不到10%的患者中⁸⁰³。形态学检查为阴性的活检标本需要进行EBER-ISH检测，如果为阳性，则考虑为受累⁸⁰³⁻⁸⁰⁶。EBV-DNA病毒载量测定可有效用于诊断并可能对疾病的监测有价值。EBV DNA病毒载量与临床分期、疗效以及低生存率间有着很好的相关性^{807, 808}。EBV DNA 6.1×10^7 拷贝/mL或更高与无病生存期短相关⁸⁰⁷。

国际预后指数（IPI）最常用于评估侵袭性淋巴瘤患者。然而，ENKL 患者中 IPI 的使用受到限制，因为大部分患者表现为局限性病变，存在局限性病变时，也极少出现骨髓受累和存在全身症状。最近，Lee 等人根据一项包括了 262 位患者的大型回顾性多中心研究提出了 ENKL（鼻型）患者的一个专用预后模型⁸⁰⁹。大部分患者接受蒽环类药物为基础的化疗方案±放疗（RT）。该模型根据是否存在 4 种预后因素（B 症状、疾病分期、LDH 和局部淋巴结受累）划分了生存结局不同的 4 个风险组。大部分患者接受蒽环类药物为基础的化疗方案±放疗（RT）。没有危险因素（1 组：低危）和一项危险因素（2 组：低中危）的患者，5 年 OS 率分别为 81%和 64%⁸⁰⁹。对于存在 2 项危险因素（3 组：中高危）和 3 或 4 项危险因素（4 组：高危）的患者，对应的生存率分别为 34%和 7%⁸⁰⁹。肿瘤局部入侵（LTI）（定义为骨侵袭和/或穿孔或侵袭皮肤），也与 I/II 期患者完全缓解的可能性低、无病生存率（DFS）缩短以及全身衰竭的高发生率（65%）有关⁸¹⁰。

《NCCN 指南》专家组推荐将 EBV DNA 载量测量以及 NK/T 细胞淋巴瘤预后指数的计算纳入初始检查。

治疗方案选择

放疗是初始治疗的重要组成部分，局限性 ENKL 患者单独放疗比单纯化疗能够达到较好的 CR 率⁸¹¹⁻⁸¹⁸。54Gy 或更大剂量的放疗具有较好的 OS

和 DFS 结局，5 年 OS 和 DFS 率分别为 75.5%和 60%；与之相比，接受 54Gy 以下放疗剂量的患者的 5 年 OS 和 DFS 率分别为 46%和 33%⁸¹⁸。上述国际 T 细胞淋巴瘤项目也回顾性分析了 ENKL 患者（n=136）的临床结局，结果显示放疗使患者获益⁷⁹⁴。相比鼻外病变患者，更多 ENKL（鼻型）患者接受放疗±化疗（52%vs24%），其余患者接受单独化疗。在早期 ENKL（鼻型）患者亚组（n=57）中，化疗+放疗与单独化疗相比，显著提高 3 年 OS 率（57%vs30%）⁷⁹⁴。一项对局限性 I/II 期 ENKL（鼻型）患者（n=105）的回顾研究发现，单独放疗的 CR 率高于单独化疗（83%vs20%）；在接受化疗继以放疗的患者中，CR 率提高至 81%⁸¹⁷。对于单独放疗组（66%；n=31）、放疗继以化疗组（77%；n=34）和化疗继以放疗组（74%；n=37）中的患者，5 年 OS 率相似。值得注意的是，化疗+放疗看来没有改善患者的 OS 结局⁸¹⁷。

多项研究显示，同步化放疗对于局限性 ENKL 患者是一种可行且有效的治疗^{819, 820}。在日本临床肿瘤学组实施的 I/II 期研究（JCOG0211），I/II 期鼻型病变的高危患者（n=33；淋巴结受累、B 症状以及 LDH 升高）接受同时放疗（50Gy）和 3 个疗程的化疗（地塞米松、依托泊苷、异环磷酰胺和卡铂，简称 DeVIC）⁸²⁰。中位随访 32 个月，2 年 OS 率为 78%，而 CR 率为 77%。韩国研究组进行的 II 期研究在 I/II 期鼻型 ENKL 患者（n=30）中对顺铂和放疗（40-52.8Gy）的同步化放疗继以三个周期的依托泊苷、异环磷酰胺、顺铂和地塞米松（VIPD）进行了评估，也报告了类似结果⁸¹⁹。根据 NK/T 细胞预后指数（已在前面进行过讨论），其中 9 位患者被认为具有较高风险。初始化放疗后，CR 率为 73%，经 VIPD 化疗后，增至 80%。预期的 3 年 PFS 和 OS 率分别为 85%和 86%。这两项研究的结果支持针对 I/II 期患者使用同步化放疗，尤其是对于高风险患者。

同步化放疗也是晚期患者的首选治疗方案，而局部放疗则是局部控制病变的必要辅助手段。ENKL 淋巴瘤细胞与导致多药耐药性的 P-糖蛋白高度表达相关，而多药耐药有可能造成在其他淋巴瘤的治疗中，常规基于

蕙环类药物的化疗疗效较差⁸²¹。几项研究证实 L-天门冬酰胺酶为基础的化疗方案对于晚期、复发或难治性疾病患者具有疗效⁸²²⁻⁸²⁶。在难治和复发性 ENKL（鼻型）患者（n=45）的系列研究中，受试者接受 L-天门冬酰胺酶为基础的化疗继以受累野放疗，总体缓解率（ORR）为 82%（CR 率为 55%）。3 年和 5 年 OS 率均为 67%⁸²⁴。一项对难治性或复发性 ENKL 患者（n=19）中进行的 II 期组间研究，评估了 L-天门冬酰胺酶联合甲氨喋呤和地塞米松（AspaMetDex 方案）的疗效⁸²²。3 个周期后，之前未接受放疗的局限性病变患者接受巩固放疗，而播散性病变患者接受大剂量化疗和外周血干细胞输注。在 3 个周期治疗后，ORR 和 CR 率分别为 78% 和 61%。中位无进展生存期（PFS）和 OS 均为 1 年；没有抗天门冬酰胺酶抗体和血清 EBV-DNA 消失与较好结局之间显著相关⁸²²。

最近在 NK 细胞肿瘤研究组进行的一项 II 期研究中，对新的 L-天门冬酰胺酶为基础的联合化疗方案 SMILE（皮质类固醇=地塞米松、甲氨喋呤、异环磷酰胺和依托泊苷）用于新诊断的 IV 期、复发或难治性 ENKL（鼻型）患者（n=38 位可评估；新诊断者，n=20）的安全性和疗效进行了评估。共 28 位患者（74%）完成了该 II 期研究的治疗计划，其 ORR 和 CR 率分别为 79% 和 45%⁸²⁵。初治和复发患者间的缓解率无差异。1 年 PFS 和 OS 率分别为 53% 和 55%⁸²⁵。该研究的一项独立分析显示，EBV-DNA 拷贝数还可预测 SMILE 化疗后的缓解。全血中 EBV-DNA 低于 10⁵ 拷贝/mL 的患者的 ORR 为 88%，但高于 10⁵ 拷贝/mL 的患者的 ORR 为 44%⁸²⁷。此外，血浆中 EBV-DNA 超过 10⁴ 拷贝/mL 的患者中 4 级非血液毒性显著较高（55%vs14%）⁸²⁷。这些数据说明基于 L-天门冬酰胺酶的化疗方案对于晚期、复发或难治性疾病是一个合理的选择。需要在较大规模的随机临床试验中证实长期效益。

在主要治疗有效的早期和晚期患者中评价了作为巩固治疗的大剂量化疗加自体造血干细胞解救（HDT/ASCR）。在回顾性分析中，行 HDT/ASCR 时的疾病状况是生存期和无复发生存期最重要的预后因素⁸²⁸⁻⁸³⁰。一项对接

受 HDT/ASCR 的患者（n=47）的回顾性分析显示，对于 CR 期间进行 HDT/ASCR 的患者，移植组中 5 年疾病特异性生存率显著高于历史无移植对照组（分别为 87% 和 68%）⁸³⁰。当按照基于 NK/T 细胞淋巴瘤预后指数的风险分级时，低危患者的移植组和对照组的疾病特异性生存率上并没有显著差别（87%vs69%），而在高危组患者中，移植的生存获益显著要高（100%vs52%）⁸³⁰。NK 细胞肿瘤研究组进行的一项回顾性研究中，一组 ENKL（鼻型）患者（n=15）进行了 HDT/ASCR⁸³¹。在这些患者中，移植后中位时间超过 48 个月后，7 名存活，并且为 CR（范围 25+ 至 87+ 个月）；6 名患者死于该病，都是在移植后 5 个月内（范围 0.2 至 5 个月）。大部分存活并且位于 CR 的患者在移植时处于首次或第二次 CR⁸³¹。日本造血细胞移植协会（JSHCT）的淋巴瘤工作组进行的一项最新回顾性分析，在 ENKL 患者中比较了自体（n=60）和异基因（n=74）造血干细胞移植（HSCT）的解决⁸³²。与自体 HSCT 组相比，异基因 HSCT 组疾病 IV 期患者比例较高（64%vs33%），低危 IPI 评分患者较少（34%vs62%）。因此，该系列中进行自体 HSCT 的患者看来具有较好预后特点。自体 HSCT 组的 2 年 OS 率显著高于异基因 HSCT 组（69%vs41%）。但是，在多因素分析中，并对其他重要因素（即移植时的疾病 IV 期、非 CR 和体能状态）进行控制时，移植的类型并不是一个重要的预后因素⁸³²。

多个回顾性患者系列和病例报告在 ENKL 治疗中也对异基因 HSCT 进行了评估^{831, 833-836}。在一项对 NK 细胞恶性肿瘤进行的回顾性、基于问卷调查的研究（n=28；ENKL，n=22）中，化疗敏感和难治性患者主要使用清髓性方案后，进行异基因 HSCT⁸³⁵。在该系列患者中，2 年 PFS 和 OS 率分别为 34% 和 40%。多个病例数较少的报告显示复发/难治性 ENKL 患者进行异基因 HSCT 后，具有较好的远期结局，取得 3-5 年的持续缓解^{834, 836}。NK 细胞肿瘤研究组进行的一项回顾性研究中，一小组 ENKL（鼻型）患者进行了异基因 HSCT（n=15）治疗⁸³¹。2 名患者在移植后存活，并且保持 CR 达 56+ 个月和 78+ 个月；1 名患者移植后 2 个月时死于该病，2 名患者在 CR 中死亡⁸³¹。

NCCN 推荐

由于 ENKL 是极少见的恶性肿瘤，尚没有随机临床试验来比较不同的治疗方案。因此对 ENKL 患者还没有建立标准治疗。大部分现有数据都来源于回顾性分析和小型前瞻性研究。推荐 ENKL 患者在擅长治疗此病的治疗中心接受治疗，并且如果可能，参加临床试验。

诱导治疗

在《NCCN 指南》中，ENKL 患者根据鼻型和鼻外型病变表现分级，然后在按疾病情况分期⁸³⁷。I 期患者再进一步根据危险因素分级（≥60 岁、出现 B 症状、ECOG 体能状态≥2 级、局部淋巴结受累、肿瘤局部入侵、LDH 升高、组织学证据显示高 Ki-67 染色以及 EBV DNA≥6.1x10⁷ 拷贝/mL）。

任何期的 ENKL 患者参加临床试验都是最佳选择。选定的无危险因素 I 期鼻型疾病患者可接受单纯放疗（≥50Gy）治疗。或者，I 期鼻型 ENKL 患者还可接受与有危险因素 I 期患者或 II 期患者类似的治疗，采用同步化放疗[放疗（50Gy）和 3 个疗程的 DeVIC；或放疗（40–52.8Gy）加顺铂化疗并继以 3 个周期的 VIPD]或序贯化放疗[SMILE 继以放疗（45–50.4Gy）或 VIPD 继以放疗（45–50.4Gy）]。III/IV 期鼻型 ENKL 和鼻外型病变（任何期）患者的可以采用 L-天门冬酰胺酶为基础的联合化疗（AspaMetDex 或 SMILE 方案）±放疗；或同步化放疗[放疗（50Gy）和 3 个疗程的 DeVIC；或放疗（40–52.8Gy）同步顺铂化疗继以 3 周期 VIPD]。

疗效评价和附加治疗

诱导治疗后患者重新分期。重新分期应当包括基于初始检查的检查类型而确定的合适影像学检查（CT、MRI 或 PET-CT）、可视内镜检查、重复活检、以及 EBVDNA 测定。应注意的是，在该病中 PET 扫描的作用还没有明确。

对于诱导治疗后取得 CR 的 I 期鼻型病变患者，可以进行观察，无需进一步治疗。确定病例达到 CR，应包括 ENT 评估阴性。对于诱导治疗后取得 PR 的患者，HSCT 是合适的选择；如果有匹配的供者，首选异基因 HSCT。如符合资格，所有诱导治疗达 CR 或 PR 的 II–IV 期鼻型病变和 I–IV 期鼻外病变的患者都应当考虑 HSCT。

根据“诱导治疗”中所述，L-天门冬酰胺酶为基础的化疗可使难治性 ENKL（鼻型或鼻外型，任何疾病分期）患者受益。对于 HSCT 在该类患者中的作用，相关的数据较少。推荐所有难治性患者都接受补救性化疗（L-天门冬酰胺酶为基础的治疗）或最佳支持治疗。

T 细胞幼淋巴细胞白血病

诊断

T 细胞幼淋巴细胞白血病（T-PLL）是一种罕见的恶性肿瘤，约占所有成熟淋巴恶性肿瘤的 2%⁸³⁸。临床上，患者通常表现为淋巴结肿大、肝肿大、脾肿大和白细胞计数升高^{838, 839}。约 30% 的患者还出现皮肤病变⁸³⁹。

诊断 T-PLL 的基本检测包括外周血的形态学检测，以及通过流式细胞术和/或免疫组化（IHC）进行足够的免疫表型测定。约半数以上的病例，外周血涂片显示具有圆形或椭圆形细胞核的幼淋巴细胞，余下病例为不规则细胞核（经常伴核卷绕）；大部分病例（约 75%）中，典型形态学为中等大小的幼淋巴细胞，具有无颗粒嗜碱胞浆和单个可见核仁，而在其余 20–25% 的病例中，为小细胞，核仁可能无法被有效识别^{838, 840}。T-PLL 的免疫表型成熟后胸腺 T 细胞表型一致，典型免疫表型为 TdT–、CD1a–、CD2+、CD5+ 和 CD7+^{838, 840}。CD3 在细胞表面的表达可能较弱，通常在细胞质内表达。在 65% 的病例中，细胞为 CD4+/CD8–，但也可见 CD4+/CD8+（21%）和 CD4–/CD8+（13%）的病例^{838, 839}。CD52 通常具有高表达^{838, 841}。T-PLL 通常出现骨髓弥漫性浸润，但是仅基于骨髓评估很难建立诊断。组织学特点不是建立该诊断的重要检验方法。T-PLL 的细胞遗传

学异常较为常见，包括染色体 14 的倒位或易位，以及最常见的、与 TCL-1 致癌基因相关的 $nv(14)(q11;q32)$ 或 $t(14;14)(q11;q32)$ 的倒位或易位^{839, 842, 843}。尽管较少常见，与 MTCP-1 致癌基因相关的 $t(X;14)(q28;q11)$ 易位也可能发生。TCL-1 和 MTCP-1 的过表达参与 T-PLL 的发病机制⁸⁴⁴⁻⁸⁴⁶。染色体 8 异常，主要为 8q 染色体三体，也经常出现^{839, 842, 843}。在 T-PLL 患者中，也检出肿瘤抑制基因 ATM 的缺失或突变，该基因位于染色体 11q22-23 区^{847, 848}。该基因在共济失调毛细血管扩张症患者中出现突变，这些患者看来倾向于发生 T 细胞恶性肿瘤，其中包括 T-PLL；因此，有人认为 ATM 基因异常可能也是 T-PLL 发病机制中的一个关键事件^{847, 848}。诊断检查时，应进行常规染色体组型的细胞遗传学和/或 FISH 检测染色体 14 异常和染色体三体 8。某些情况下，分子遗传学分析检测 TCR 基因重排、MTCP-1 基因重排、ATM 突变或 TCL-1 过表达可能有助于诊断。

检查

T-PLL 的初始检查应包括全面的病史和体检，除全面的皮肤检查和体能状态评估外，还应对淋巴结、脾和肝进行评估。实验室检测应包括 CBC、白细胞分类、生化常规等常规血液检验，以及检测血清乳酸脱氢酶（LDH）水平。通常无需进行骨髓评估，因为如上文所述，外周血涂片和免疫分型就足以建立 T-PLL 的诊断；但是在一些病例中，骨髓检测可能有助于诊断。初始检查时还应进行胸部、腹部和盆腔的 CT 扫描。PET-CT 扫描对于选定病例的诊治有帮助。如果考虑使用含蒽环类药物方案或含蒽二酮的治疗方案，应对患者进行 MUGA 扫描或超声心动图检查，尤其是对于老年患者或既往具有心脏病病史的患者。进行人类 T 淋巴细胞病毒 1 型（HTLV1）抗体的血清学检测可能会有帮助，尤其是对于区分成人 T 细胞白血病/淋巴瘤和 T-PLL（后者应为 HTLV-1 阴性）。如果 ELISA 的血清学检测为 HTLV-1 阳性，应行 Western 印迹试验以确证。在含阿仑单抗治疗方案治疗前，强烈推荐进行活动性感染和巨细胞病毒（CMV）血清学筛查。

治疗方案选择

对于少数无症状、病程更为惰性的患者，在症状出现前，进行观察是合理的措施。但是，在大多数 T-PLL 病例中，疾病出现时就会表现出症状。T-PLL 是一种侵袭性恶性肿瘤，具有快速的疾病进展。在一项早期研究中，T-PLL 患者（ $n=78$ ）接受烷化剂、喷司他丁或 CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）的治疗后，中位总体生存期（OS）仅为 7.5 个月；在喷司他丁治疗缓解的患者（ $n=15$ ）中，中位 OS 为 16 个月⁸³⁹。在一项回顾性分析中，后胸腺 T 细胞恶性肿瘤患者（初治和既往进行过治疗）经喷司他丁治疗后，在 T-PLL 患者亚组（ $n=55$ ）中，总体缓解率（ORR）为 45%（完全缓解[CR]率为 9%；此处，5/55 应为 9%）⁸⁴⁹。但是，中位缓解持续期较短，为 6 个月（范围 3-16 个月）。缓解患者的中位 OS（从治疗开始起）为 17.5 个月，非缓解患者的 OS 为 9 个月⁸⁴⁹。

最近，在初治和既往未进行治疗的 T-PLL 患者中，抗 CD52 单克隆抗体阿仑单抗显示出高缓解率⁸⁵⁰⁻⁸⁵³。在一项主要包括曾经接受过治疗的 T-PLL 患者（ $n=39$ ；曾经接受过治疗， $n=37$ ）的研究中，静脉注射（IV）阿仑单抗治疗后，ORR 为 76%（CR 率为 60%）⁸⁵¹。中位无病期（从治疗结束至疾病复发）为 7 个月。在既往进行过治疗的患者（ $n=37$ ）中，既往治疗均未取得 CR，并且 61.5% 的患者对既往治疗耐药⁸⁵¹。所有患者的中位 OS 为 10 个月，对于取得 CR 的患者，中位 OS 为 16 个月。阿仑单抗治疗后，11 名患者进行造血干细胞移植（HSCT；自体 HSCT， $n=7$ ；异基因 HSCT， $n=4$ ）⁸⁵¹。一项后续报告显示相似结局，复发/难治性 T-PLL 患者（ $n=45$ ）静脉注射（IV）阿仑单抗治疗后，ORR 为 74%（CR 率为 60%）；该组患者的 4 年 OS 率为 18%⁸⁵⁰。在对 T-PLL 患者进行的一项较大规模（ $n=76$ ；先前治疗过， $n=72$ ）的研究中，静脉注射（IV）阿仑单抗治疗后，ORR 为 51%（CR 率为 39.5%）；在 4 位接受阿仑单抗作为一线治疗的患者中，3 位取得 CR⁸⁵²。所有患者的中位至进展时间（TTP）为 4.5 个月，中位 OS 为 7.5 个月。在取得 CR 的患者中，中位缓解持续时

间和 OS 分别为 9 个月和 15 个月⁸⁵²。最近一项研究评估了 T-PLL 患者接受阿仑单抗作为一线治疗时静脉注射和皮下注射（SC）给药途径的效果，结果显示阿仑单抗皮下给药途径的疗效较差⁸⁵⁰。在较小数量接受一线皮下注射阿仑单抗治疗的患者（n=9）中，ORR 为 33%，没有患者取得 CR；此外，2 名患者（22%）在治疗期间死于疾病进展。相反地，一线静脉注射阿仑单抗（n=32）取得的 ORR 为 91%，CR 率为 81%。T-PLL 患者经阿仑单抗治疗后，最常见的毒性包括输液相关反应、淋巴细胞减少症延长、以及感染性事件，包括机会性感染^{851,852}。

在 T-PLL 患者中也对阿仑单抗作为联合治疗的一部分进行了评估。一项 II 期研究在 T 细胞恶性肿瘤患者中对阿仑单抗联合喷司他丁进行了评估，结果显示 T-PLL 患者亚组（n=13）的 ORR 为 69%，CR 率为 62%⁸⁵⁴。该亚组患者的中位 PFS 和 OS 分别为 8 个月和 10 个月。该研究包括既往接受过治疗的患者和初治患者⁸⁵⁴。德国 CLL 研究组进行的一项研究显示，在 T-PLL 患者（n=18 位可评估；既往治疗过，n=6）中，对 FCM（氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌）初始化化疗过程中缓解的患者，序贯给予阿仑单抗（作为巩固治疗）⁸⁵⁵。对于经 2 个疗程 FCM 治疗后疾病稳定或进展的患者，也符合进行阿仑单抗治疗的资格。FCM 化疗后，15 名患者接受静脉注射阿仑单抗的巩固治疗。FCM 后和阿仑单抗后的 ORR 率分别为 66%和 88%。FCM 继以阿仑单抗的中位 PFS 和 OS 分别为 11 个月和 19 个月⁸⁵⁵。

许多个体病例研究对异基因造血干细胞移植（HSCT）在 T-PLL 患者中的潜在作用进行了报告^{851,856-859}。一项回顾性研究在 T-PLL 患者（n=28）使用阿仑单抗继以 HSCT（异基因或自体）的作用进行了评估，并与一项对只接受阿仑单抗治疗的患者队列的回顾性结果进行比较⁸⁶⁰。在阿仑单抗治疗后继以异基因 HSCT 的患者中（n=13），HSCT 治疗后所有患者均取得 CR（排除 1 名不能进行评估的患者），移植后中位随访 28 个月（范围 25 至 110 个月）时，5 名患者存活，并处于 CR 中。4 名患者出现复发

（分别在移植后的第 5、9、24 和 31 个月）并死亡；此外，4 名患者在 CR 中死亡，导致治疗相关死亡（TRM）率为 31%。所有接受异基因 HSCT 患者的中位 OS（从开始阿仑单抗治疗起）为 33 个月，看来高于在阿仑单抗治疗后未接受移植的患者（中位 OS 为 20 个月）⁸⁶⁰。最近，大型数据库的回顾性数据分析对异基因 HSCT 在 T-PLL 患者中的作用进行了评估^{861,862}。对 CIBMTR 数据库进行数据回顾包括了接受异基因 HSCT 的 PLL 患者（n=47；T-PLL，n=21[45%]；剩余病例为 B-PLL 或非特异性谱系），结果显示 1 年 PFS 和 OS 率分别为 33%和 48%⁸⁶¹。这些患者的中位 OS 为 11 个月。对于 T-PLL 患者亚组（n=21），进行异基因 HSCT 后的中位 PFS 为 5 个月。TRM 的 1 年累积发生率为 28%；复发或疾病进展的 1 年发生率为 39%⁸⁶¹。另一项最新研究中，根据 EBMT 数据库的数据，对 T-PLL 患者（n=41）接受异基因 HSCT 的结局进行了评估⁸⁶²。中位 PFS 和 OS 分别为 10 个月和 12 个月。3 年无复发生存率（RFS）和 OS 率分别为 19%和 21%。两个终点的 3 年 TRM 和复发率均为 41%；大部分复发（71%的病例）发生在移植后的第 1 年内⁸⁶²。首次缓解（CR 或部分缓解[PR]）中接受 HSCT 的患者倾向于具有较低的复发率（2 年复发率：30%vs46%）和较高的无事件生存率（2 年无事件生存率：39%vs15%），均好于疾病晚期进行移植的患者。根据多因素分析，全身照射（TBI）预处理以及确诊和移植间的较短间隔，是异基因 HSCT 较长 RFS 的重要独立预测因素。被评估的指标均不是 OS 结局的独立预测因素⁸⁶²。尽管已有的数据是基于回顾性评估结果，但是异基因 HSCT 可能是选定 T-PLL 患者获得长期疾病控制的最佳选择。

对于 T-PLL 患者使用自体 HSCT，已经公布的数据非常有限。上述在大部分既往接受过治疗的患者中评估阿仑单抗的研究中，一小组患者（n=7）在经阿仑单抗治疗取得 CR 后，进行自体 HSCT⁸⁵¹。其中，5 名患者在首次 CR 中进行 HSCT，而 2 名患者在第二次 CR 中进行 HSCT。移植后，中位 OS 为 12 个月（自移植起，范围 5+至 19 个月）。4 名患者（包括 2 名在第 2 次 CR 中移植的患者）移植后 5 至 14 月出现复发，并

且死于疾病进展。在报告的时候，3 名患者在移植后 5、7 和 15 个月内存活⁸⁵¹。在最近的更新中，一项回顾性分析对 T-PLL 患者（n=15）进行阿仑单抗继以自体 HSCT 的疗效进行了评估⁸⁶⁰。HSCT 后，所有患者均取得 CR；在移植后中位随访 81 个月时（范围 8 至 115 个月），5 名患者存活，并且位于 CR 中。9 名患者在移植后中位时间为 15 个月时出现复发（范围 5 至 56 个月）并且死亡；1 名患者在 CR 中死于感染和多脏器衰竭（TRM 为 7%）⁸⁶⁰。所有进行自体 HSCT 患者的中位 OS（从开始阿仑单抗治疗起）为 52 个月，优于接受单独阿仑单抗治疗的患者（20 个月）。自体 vs 异基因 HSCT 间的 OS 没有统计学上的显著差异（52 个月 vs 33 个月）⁸⁶⁰。但是，由于现有数据有限，自体 HSCT 在 T-PLL 治疗中的作用还没有确定性的结论。

NCCN 推荐

鉴于 T-PLL 的预后较差，《NCCN 指南》专家组推荐患者参加临床试验，接受最新方案的治疗。没有合适临床试验的情况下，推荐有症状的 T-PLL 患者接受含阿仑单抗的方案作为初始治疗。基于数据显示阿仑单抗皮下注射具有较低的缓解率^{850, 863}，专家组推荐通过静脉注射进行阿仑单抗给药。初始治疗方案包括静脉注射阿仑单抗的单药治疗，或阿仑单抗联合喷司他丁治疗。也可以考虑 FCM 继以静脉注射阿仑单抗的序贯治疗。考虑到阿仑单抗治疗后，病毒再激活和机会性感染的潜在风险（如 CMV 再激活/感染、卡氏肺囊虫肺炎[PCP]），患者应进行抗病毒预防性治疗和 PCP 的预防性治疗（如 TMP-SMX）。此外，患者应定期监测 CMV 再激活，并进行适当的预防性抗病毒治疗。

对于初始治疗后取得缓解（CR 或部分缓解[PR]）的患者，如果有匹配的供者，并且患者的体能能够承受移植手术，推荐进行异基因 HSCT 的巩固治疗。对于初治缓解后复发的患者，或治疗后无缓解的患者（或治疗期间出现疾病进展），二线治疗方案包括参加临床试验（首选）或更换为一线治疗中未使用过的方案。

移植后淋巴增殖性疾病

移植后淋巴增殖性疾病（PTLD）是实体器官移植（SOT）或异基因造血干细胞移植（HSCT）后，与免疫抑制相关的一组异质性淋巴组织肿瘤⁸⁶⁴⁻⁸⁶⁷。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 EB 病毒（EBV）有关^{865, 868-871}。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）⁸⁷²⁻⁸⁷⁴。基因表达谱分析显示 EBV 阴性的 PTLD 在生物学上不同于 EBV 相关性 PTLD⁸⁷⁵。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^{865, 866, 876-881}。绝大多数异基因 HSCT 后的 PTLD 在移植 1 年内发病^{864, 882}。

EBV 和巨细胞病毒（CMV）的血清学状况（受体和供体）、年龄、移植类型、免疫抑制剂的类型（可能与免疫抑制的程度相关）、移植后的时间等因素，均影响到 PTLD 的发病^{865, 883-886}。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）^{864, 881, 882, 887}。在 SOT 受体中，导致 PTLD 发病风险增加的因素包括移植器官的类型（如肠、肺、心脏/肺移植的发病风险最高）、EBV 血清型不匹配（即阴性受体/阳性供体）、CMV 血清型不匹配（即阴性受体/阳性供体）、HLA 不匹配、以及预防或治疗移植排斥反应的抗 T 细胞治疗（如 ATG 或 OKT3）^{865, 872, 885, 886, 888, 889}。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⁸⁸⁸⁻⁸⁹¹。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^{886, 892, 893}。SOT 后 PTLD 患者中，年龄较大、不良体能状态、乳酸脱氢酶（LDH）升高、器官功能障碍、多个淋巴结受累、以及累及多个器官都被认为是不良生存结局的预后因素^{870, 894-896}。

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。根据2008年WHO分类，PTLD被分为4个主要类别：早期病变、单形性PTLD、多形性PTLD和经典霍奇金淋巴瘤（CHL）型PTLD⁸⁶⁶。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⁸⁹⁷。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PTLD⁸⁶⁶。单形性PTLD类似于免疫功能正常个体中见到的B细胞淋巴瘤（惰性淋巴瘤除外）或T细胞/NK细胞淋巴瘤之一，并且EB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⁸⁹⁷。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⁸⁶⁶。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⁸⁶⁶。

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^{866, 898, 899}。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^{900, 901}。单形性PTLD（71%的中心母细胞DLBCL）中可检测到BCL-6的表达，而在多形性PTLD中却始终无表达。92%的多形性PTLD优先表达MUM1⁹⁰⁰。总体而言，BCL6-、MUM1+和CD138-表型最常与多形性PTLD相关，而BCL6+、MUM1+/-和CD138-最常与单形性PTLD相关^{900, 901}。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。推荐用流式细胞仪分析细胞表面标记物CD3、CD5、CD7、CD4、CD8、CD19、CD20、CD10、κ和λ。某些情况下，IHC常规增加以下标记物有助于诊断：CD15、CD30、CD45、CD7、CD4、CD8、ALK、TIA-1、颗粒酶B、CD57、CD56和CD138。

此外，在一些情况下，流式细胞仪分析以下标记物有助于诊断：CD138、CD30、CD57、CD56、CD16、CD25、CD52、以及细胞质κ和λ。

EBV感染状态的评估是诊断性检查的另一重要组成部分。可通过IHC检测潜伏膜蛋白1（LMP1）或通过EBV编码RNA的原位杂交技术（EBER-ISH）来检测EBV。EBER-ISH比免疫组化的敏感性更高⁸⁹⁸，推荐当EBV-LMP-1阴性时进行检测。如果EBV-LMP-1的免疫染色阳性，则不再需要EBER-ISH。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^{897, 901, 902}。MYC、NRAS和TP53的遗传改变仅见于单形性PTLD^{897, 903}。BCL6突变则与较短的生存期和疗效差有关⁹⁰⁴。特定情况下，分子遗传学分析检测IGH重排和BCL6突变也有助于疾病的诊治。

检查

PTLD的初步检查应包括身体检查和体能状态的评估。实验室检验应包括CBC、白细胞分类、生化常规（包括白蛋白、电解质、BUN和肌酐）等常规血液检验，此外，还应检测血清乳酸脱氢酶（LDH）水平。骨髓检查对于选定病例的诊治有帮助。应对免疫抑制治疗的既往史进行评估。应对胸部、腹部和盆腔进行CT扫描。PET-CT扫描和脑MRI对于选定病例的诊治可能有帮助。此外，如果考虑使用含蒽环类药物方案或含蒽二酮的治疗方案，可对患者进行MUGA扫描或超声心动图检查。考虑到患者进行免疫治疗（±利妥昔单抗）后病毒再激活的风险增加，因此开始治疗前应进行乙肝病毒（HBV）检测。定量PCR检测EBV病毒载量可帮助诊断，并可监测PTLD患者的缓解程度。血浆或外周血单核细胞（PBMC）可用于测量EB病毒载量，尽管一些研究发现，诊断PTLD时，血浆中病毒载量要比PBMC更为敏感⁹⁰⁵⁻⁹⁰⁷。EBV血清学检测用于评估原发感染vs再激活可能有助于疾病诊治。正如上文所述，巨细胞病毒（CMV）感染也与EBV血清

阴性患者中PTLD风险增加有关^{886, 892}。因此，PCR检测EBV和CMV对于选定患者的诊断有帮助。

治疗

虽然已经公布相关指南，但由于缺乏随机对照临床试验和该病的异质性，使得PTLD的最佳治疗方案仍未确定⁹⁰⁸。在公开发表的报告中，PTLD的治疗包括减少免疫抑制（RI）、使用抗病毒药物、利妥昔单抗单药治疗、化疗、和/或化学免疫治疗方案，治疗方法主要取决于PTLD亚型。总的来看，减少免疫抑制（RI）仍然是几乎所有PTLD病例治疗的第一步^{865, 896, 908, 909}。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α干扰素，如果仍未达到CR，继以多药联合化疗）进行了评估，RI单独治疗后，仅1名患者取得部分缓解（PR）⁹¹⁰。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⁹¹⁰。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相关性淋巴增殖性疾病都报告存在EBV-DNA在体内复制^{911, 912}。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⁹¹³。

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⁹¹⁴⁻⁹²⁰。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）发现，利妥昔单抗诱导44%的患者缓解（CR率为28%），一年总体生存（OS）率为67%⁹¹⁵。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⁹²¹。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%⁹²¹。最近一项对SOT后PTLD患者（n=80）进行的多中心回顾性分析发现，所有患者接受初始RI，74%的患者进行利妥昔单抗±化疗⁹¹⁷。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%vs21%）和OS（73%vs33%）率⁹¹⁷。

蒽环类药物为基础的化疗±利妥昔单抗也对PTLD患者有效^{894, 916, 922-925}。在一项回顾性分析中，RI单独治疗无缓解的SOT后PTLD患者（n=26）经CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）治疗后，总体缓解率（ORR）为65%（CR为50%）⁸⁹⁴。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%⁸⁹⁴。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^{926, 927}。

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⁹¹⁷。最近，一项前瞻性多中心II期研究在初始RI治疗失败的PTLD患者中对妥昔单抗继以CHOP的序贯免疫化学治疗进行了评估（n=74；n=70位可评估）⁹²⁸。大部分患者为单形性组织学表现（主要为DLBCL），44%的病例为EBV阳性。利妥昔单抗（n=70）的ORR为60%（CR率为20%），其中利妥昔单抗后继以CHOP的患者（n=59），ORR升高至90%（CR率为68%）。中位缓解持续时间尚未达到。中位PFS和OS分别为4年和6.6年；5年PFS和OS率分别为50%和55%⁹²⁸。最常见的3-4级毒性包括白细胞减少（68%）和感染性事件（41%）。CHOP的治疗相关死亡率为11%⁹²⁸。

几项研究对采用自体或异基因EBV特异性细胞毒素T淋巴细胞（EBV-CTL）的过继免疫治疗也进行了评估⁹²⁹⁻⁹³⁴。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^{929, 934}。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⁹³³。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%⁹³²。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⁹³¹。大部分患者 (94%) 曾接受SOT, 其余患者接受异基因HSCT。所有患者均进行RI, 作为PTLD初始治疗的一部分, 一些患者还接受利妥昔单抗、抗病毒或化疗治疗。在6个月时的ORR为52% (CR率为42%)。OS率在6个月时为79%⁹³¹。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 推荐

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^{884, 910, 935}。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 RI 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》专家组推荐进行

RI, 如果可能, 联合进行利妥昔单抗单药治疗或包含利妥昔单抗的化学免疫治疗方案 (同时或序贯联合治疗)。对于初始治疗取得 CR 的 (全身或局限性) 多形性 PTLD 患者, 可以进行观察或继续 RI (如果可能) 利妥昔单抗维持治疗。对于初始治疗后的顽固性或进展性病变患者, 应根据二线治疗方案进行治疗 (详见下文)。

单形性 PTLD 患者的治疗方法应基于针对独特组织学特点的标准治疗方案。可选治疗方案包括 RI, 如果可能, 和/或利妥昔单抗单药治疗或包含利妥昔单抗的化学免疫治疗方案 (同时或序贯治疗); 利妥昔单抗单药治疗只能考虑作为没有高度症状或由于合并症不能耐受化疗的患者的阶梯式治疗方法的一部分。对于初始治疗取得 CR 的患者, 应根据针对该组织学类型的指南进行监测/随访。对于初始治疗后的顽固性或进展性病变患者, 应根据二线治疗方案进行治疗 (详见下文)。

二线治疗方案

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, 推荐将利妥昔单抗作为二线治疗。

对于初始治疗后的顽固性或进展性多形性 PTLD 患者, 还可以化学免疫治疗或 EBV-CTL 输注 (如果 EBV 阳性)。这种情况下, 如果存在合适的临床试验, 患者也可以考虑参加。

对于初始治疗后存在顽固性或进展性疾病的单形性 PTLD 患者, 二线治疗选择取决于之前的治疗方案。RI 作为初始治疗的患者可以选择利妥昔单抗或化学免疫治疗方案, 而接受利妥昔单抗单药治疗作为初始治疗的患者应当采用化学免疫治疗。在这两种情况下, 其他可选治疗方法包括参加合适的临床试验 (如果有) 或加入 EBV-CTL 输注 (如果 EBV 阳性)。

更新了以下各节讨论以符合新近更新的算法。

最近一次更新日期为 2011 年 5 月 18 日。

蕈样肉芽肿和 Sezary 综合征

皮肤 T 细胞淋巴瘤 (CTCL) 是一组原发于皮肤而最终会侵及淋巴结、血液和内脏器官的非霍奇金淋巴瘤。最近对 3884 位 2001-2005 年间诊断为皮肤淋巴瘤的患者进行的一项群体研究显示, CTCL 占有所有患者的 71%, 皮肤 B 细胞淋巴瘤占 29%⁵⁷⁸。蕈样肉芽肿 (MF) 和 Sezary 综合征 (SS) 是 CTCL 最常见的类型。MF 占 CTCL 新发病例的 60%, 而 SS 则仅占 5%。MF 是一种原发性皮肤受累的成熟 T 细胞结外非霍奇金淋巴瘤 (NHL)。SS 是 CTCL 的一种红皮病性、白血病变异型, 以明显的血液受累和淋巴结肿大特征。在更新的 EORTC 和 WHO 关于 CTCL 的分类中, MF 是一种以惰性表现为特征的肿瘤, 而 SS 的特点是具有侵袭性²³。

一部分患者发生了大细胞转化 (LCT), 其诊断标准是一个 MF 病灶的活检中大细胞数量大于 25%^{936, 937}。LCT 发生率主要取决于诊断时疾病分期 (早期患者发生率为 1.4%, IIB 期患者发生率为 27%, 总体发生率为 56%-67%), 诊断出 LCT 后中位 OS 为 2 年⁹³⁸。LCT 常见, 但并非总是侵袭性。有限的初步数据表明, 患晚期疾病的部分患者中, 表达 CD30 的大细胞进展较为缓慢⁹³⁹。

分期

蕈样肉芽肿协作组 (MFCG) 制定的 TNM 分期系统已经成为 MF 和 SS 患者分期和分类的标准⁹⁴⁰。最近, 基于 MFCG 分期系统发表后 MF 和 SS 免疫组化、生物学和预后方面新的数据, ISCL 和 EORTC 推荐对此分期系统进行修订⁹⁴¹。在这个修订的分期系统中, 所有不同分期的患者应该具有明确的 MF 和 SS 诊断。T1 期定义为小于 10% 的皮肤表面受累, 病变为斑片或斑块状, 而 T4 期则是至少 80% 皮肤弥漫受累的红皮病。根据受累病变占体表面积 (BSA) 的百分数来评价皮肤受累的程度, 患者的手掌 (不包括

手指) 相当于 0.5%BSA。仅对临床上异常淋巴结 (直径 $\geq 1.5\text{cm}$) 进行活检来评价分期。除皮肤、淋巴结或血液外, 其他内脏器官的受累应该经过影像学检查证实。血液受累分为 3 种: B0 为没有明显的血液受累 (Sezary 细胞 $\leq 5\%$); B1 定义为低肿瘤负荷 (Sezary 细胞 $> 5\%$ 但未达到 B2 的标准); B2 为高肿瘤负荷, Sezary 细胞数目大于 $1000/\mu\text{l}$ 。根据更新的分期系统, III 期患者进一步分为 IIIA 和 IIIB 两个亚组, 以区分血液受累的程度 (分别为 B0 和 B1)。

预后

最重要的生存预后因素包括患者发病的年龄、皮肤受累的程度和类型、总的分期 (T 分类)、是否有皮肤以外病变和外周血受累⁹⁴²⁻⁹⁴⁵。诊断为局限性斑片/斑块期的患者预后很好, 而肿瘤期或红皮病性皮肤受累的患者预后较差, 表现为皮肤以外病变的患者预后则极差。对 525 例 MF 和 SS 患者进行的一项长期随访研究数据显示, 年龄 < 57 岁患者的 5 年 OS 显著高于 ≥ 57 岁的患者 (80% vs 56%)⁹⁴⁵。疾病进展、发生皮肤以外病变或 MF 致死的风险与初始分期有关。对 106 位红皮病性 MF 和 SS 患者进行的一项回顾性队列研究中, 老龄和包括外周血受累的皮肤以外病变被证实为不良预后因素。根据以下不良预后因素的数目, 患者被分为 3 个不同预后组 (良好、中等以及不良): ≥ 65 岁、淋巴结或内脏受累 (IV 期), 以及外周血受累。三种预后组的中位生存期分别为 10.2、3.7 和 1.5 年⁹⁴³。最近对红皮病性皮肤 T 细胞淋巴瘤患者 (1197 位 CTCL 患者中的 124 位) 进行的一项回顾性分析显示, 所有 124 位红皮病性 CTCL 患者中位 OS 为 5.1 年 (范围 0.4-18.6 年)⁹⁴⁶。多因素分析显示, 老龄和乳酸脱氢酶升高是预后不良的最强预测因素。

诊断

在国际皮肤淋巴瘤协会 (ISCL) 制定的算法中, MF 的诊断是在综合临床、组织病理学、免疫病理学和分子生物学特征的基础上做出的⁹⁴⁷。根据修订的诊断标准, SS 被定义为血液中克隆 T 细胞受体 (TCR) 基因重排

（克隆应与皮肤内克隆相关），以及 Sezary 细胞的绝对计数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$ 、或 CD4+ 或 CD3+ 细胞增加且 CD4/CD8 比 ≥ 10 、或异常表型 CD4+ 细胞增加（CD4+/CD7 $\geq 40\%$ 或 CD4+/CD26 $\geq 30\%$ ）。全面的皮肤检查、可疑皮肤病变的活检和皮肤活检标本的免疫组化检查是确诊所必需的。缺少明确皮肤诊断时，推荐进行可疑淋巴结活检和外周血 Sezary 细胞评估。MF 和 SS 细胞的特征是 CD2+、CD3+、CD4+、CD5+、CCR4+、CD45RO+，并且缺少特定的 T 细胞标记物 CD7 和 CD26⁹⁴⁸。一些 MF 亚型也为 CD8+。如果组织学上有大细胞转化的证据，则推荐使用 CD30 进行表型分型。T 细胞还可表达皮肤淋巴细胞相关抗原（CLA）和 TH2 细胞因子，且与 TH1 和 IL12 细胞因子减少有关。对 TCR 基因重排的结果进行解释时应慎重，因为 TCR 基因克隆性重排也可见于非恶性疾病中，或者并非所有 MF/SS 都会出现。对于选定病例，检查皮肤、血液和/或淋巴结中的相同克隆可能会有帮助。采用 PCR 检测 TCR 基因重排是一项有用的技术，能够支持 MF 和 SS 的诊断，尤其是在鉴别 MF 和炎症性皮肤病时⁹⁴⁹。

检查

诊断 MF 或 SS 患者的检查包括全面的皮肤检查以评估疾病的范围、对淋巴结或其他肿块的检查以评价淋巴结肿大或器官肿大情况。实验室检查应包括 CBC（同时行 Sezary 筛查）和 Sezary 流式细胞计数以评价增加的 CD4+ 细胞数、CD4/CD8 比值增高或免疫表型异常。具有不良特征（T2 期或更高，亲毛囊型或大细胞转化，可扪及淋巴结肿大或实验室检查异常）的患者应进行颈部/胸腔/腹腔和盆腔的 CT 或 PET-CT 扫描。已发现联合 PET-CT 检测淋巴结受累的敏感性高于单纯的 CT 扫描，并可帮助直接活检⁹⁵⁰。骨髓活检对于患者的分期并不需要，但对于怀疑有骨髓受累或无法解释的血液学异常可能会有帮助。怀疑为 SS 时，应对外周血淋巴细胞的 TCR 基因重排进行检测。推荐对可疑淋巴结进行活检并检测 TCR 基因重排情况，尤其是考虑到淋巴结中有克隆性重排的患者预后差⁹⁵¹。

MF 和 SS 可供选择的治疗

斑片/斑块疾病患者的初始治疗包括作用于皮肤的治疗（局部或广泛），难治性或进展性疾病患者应加用全身性生物治疗。具有不良预后特点（如向亲毛囊型或大细胞型转化的 MF）的患者可在治疗算法中提前进行全身生物治疗。对于全身生物治疗无效的患者、侵袭性强或有皮肤以外病变的患者，可进行化疗⁹⁵²⁻⁹⁵⁴。由于这种情况罕见，需要个体化的治疗方法，推荐患者到学术水平高的专业性多学科治疗中心就诊。

作用于皮肤的治疗

直接作用于皮肤的局部治疗包括局部应用皮质类固醇、盐酸氮芥、卡莫司汀或贝沙罗汀。作用于皮肤的广泛性治疗包括光疗 [UVB 或 PUVA（补骨脂素+UVA）] 和全身皮肤电子线照射（TSEBT），适用于广泛皮肤受累的患者。

局部应用皮质类固醇是有效的，尤其是对于斑片期的 MF，完全缓解率超过 90%^{955, 956}。然而，长期局部使用类固醇可导致皮肤萎缩或紫纹形成，随着药效的增强，上述皮肤改变的风险也增高。在大面积皮肤表面使用大剂量类固醇可能引起全身性吸收。局部应用化疗药如氮芥或卡莫司汀治疗 MF 已有数十年的历史^{957, 958}。对 203 位患者长期随访的结果证实了氮芥局部治疗的安全性⁹⁵⁹。水剂和软膏制剂的疗效相似，但软膏的毒性更低。相比于 T2 期患者，治疗后 T1 期患者的缓解率高（93%vs72%），生存率也更高（65%vs34%）。T1 期病例的 5 年和 10 年的无进展率（FFP）分别为 92%和 85%，而 T2 期的 5 年和 10 年 FFP 为 83%。一项进行中的多中心临床试验正对局部应用氮芥对于 I 期或 IIA 期 MF 患者的疗效进行评价。

合成的类视黄醇（贝沙罗汀和他扎罗汀）以及咪喹莫特已被用于 MF 和 SS 患者局部治疗。FDA 批准的贝沙罗汀凝胶已经在有 117 位 CTCL 患者参加的两项开放标签、历史数据对照的临床研究中进行了评估^{960, 961}。一项

包括 67 例早期 MF 患者的 I-II 期试验中，观察到完全缓解率为 21%，部分缓解率为 42%。既往未经治疗的患者缓解率高于接受过局部治疗者。而包括 50 位早期难治性 MF 患者的一项 III 期多中心研究中，观察到 ORR 为 44%，其中 8% 的患者达到完全缓解。在经临床和组织学评价为早期斑片或斑块 MF 病变（经治疗稳定或难治）的 20 例成年患者中进行的一项小型开放标签先导性研究显示，0.1% 他扎罗汀凝胶能较好耐受，是一种有效的辅助局部治疗⁹⁶²。少量病例研究显示，咪喹莫特对其他治疗难治的早期 MF 患者有效^{593, 963, 964}。贝沙罗汀凝胶是唯一经 FDA 批准用于 MF 和 SS 的局部治疗的合成类视黄醇药物。

MF 对于放射非常敏感，最小 IA 期的 MF 患者可以采用局部浅层放疗不加辅助治疗就能有效治疗⁹⁶⁵。Wilson 等人报告早期疾病患者采用单独放疗的 5 年和 10 年精算 DFS 分别为 75% 和 64%⁹⁶⁶。单病灶患者的 10 年 DFS 为 85%。最佳的放疗剂量为 20Gy，该剂量时的 DFS 率为 91%，无远处失败。TSEBT 对于厚的广泛性斑块病灶（T2）或肿瘤期（T3）患者尤其有效。一项对 148 位 T2 和 T3 期患者的回顾性分析显示，单独接受 TSEBT 或联合辅助性的盐酸氮芥局部治疗，完全缓解率显著高于单独应用盐酸氮芥时（T2 期：76% vs 44%，T3 期：44% vs 8%）⁹⁶⁷。

采用 UVB（包括窄带）的光疗和采用补骨脂素和 UVA（PUVA）的光化疗是早期 MF 患者的有效替代治疗方案^{968, 969}。长期随访研究显示，PUVA 与无病缓解期延长相关。一项回顾性分析显示，窄带 UVB 光疗和 PUVA 治疗早期 MF 患者，完全缓解率（81% vs 71%）、部分缓解率（19% vs 29%）、RFS（24.5 个月 vs 22.8 个月）均相近⁹⁷⁰。然而，UV 的累积剂量与 UV 相关的皮肤肿瘤风险增高相关。因此，光疗可能不适合那些有鳞状细胞癌、基底细胞癌或黑色素瘤病史的患者。窄带 UVB 的皮肤毒性小于宽带 UVB 和 PUVA，因此，对于早期斑片或薄斑块病灶患者，开始治疗时应首先选择窄带 UVB 而不是 PUVA。

全身治疗

体外光分离置换疗法（ECP）、干扰素、全身应用类视黄醇、地尼白介素-白喉毒素连接物或伏立诺他都属于全身治疗。经作用于皮肤的初始治疗无效的患者，应首先选择以上的全身治疗而不是传统化疗。多药联合化疗仅用于单药化疗无效或具有巨块型淋巴结或实体器官病变的患者。无其他不良预后特点时，推荐在多种局部的和作用于皮肤的治疗失败后才使用全身治疗。

ECP 是利用补骨脂素和体外 UVA 照射的一种免疫调节治疗，通过白细胞分离术，清除体内的白细胞。用 8-甲氧基补骨脂素处理白细胞，暴露于 UVA，最后将白细胞回输给患者。ECP 是一项应用较长时间的 MF 治疗方法，特别适用于已有血液受累或有血液受累风险的患者（红皮病 III 期或伴 Sezary 综合征的 IVA 期）⁹⁷¹⁻⁹⁷³。在一项长期随访中，20 例 CTCL 患者接受了最短为 6 个月的 ECP 治疗，5 例（25%）患者达到完全缓解（所有病变消失），5 例（25%）患者达到部分缓解（至少 50% 病变消失）⁹⁷³。整个队列的中位生存期为 96 个月（范围 16-152 个月）。对共涉及 400 位 CTCL 患者的 19 项临床研究（包括 5 项 ECP 单一治疗研究和 14 项联合治疗研究）进行的一项荟萃分析显示，各期 CTCL 患者合计的 ORR 为 55.7%，完全缓解为 17.6%⁹⁷²。ECP 单一治疗的 ORR 和完全缓解率分别为 55.5% 和 14.8%⁹⁷²。红皮病（T4）和 SS 的相应缓解率为 58%（15% 完全缓解）和 43%（9.5% 完全缓解）。

类视黄醇[全反式维甲酸（ATRA），13-顺维甲酸和合成类似物阿维 A 和异维甲酸]和干扰素用于治疗 CTCL 已经有许多年^{974, 975}。干扰素 α 单药治疗的部分缓解率大于 50%，完全缓解率大于 20%⁹⁷⁴；干扰素 γ 已被证明对干扰素 α 和其他局部或全身治疗难治的各期 CTCL 患者有效⁹⁷⁶。

有两项多中心临床试验评价了口服贝沙罗汀治疗难治的或顽固的早期和晚期 CTCL^{977, 978}。对于早期 CTCL，贝沙罗汀在 300mg/m²/d 剂量时耐受性

良好，对 54% 的患者有效。晚期 CTCL 患者接受贝沙罗汀 300mg/m²/d 时，45% 的患者达到临床完全缓解和部分缓解。剂量超过 300mg/m²/d 时，缓解率为 55%，包括 13% 临床完全缓解。在开始治疗前使用适当的药物，则副作用是可逆的和可控制的。贝沙罗汀胶囊于 1999 年 12 月获得了 FDA 批准，用于难治性 CTCL 的治疗。回顾性比较显示，ATRA 和贝沙罗汀治疗复发 MF 和 SS 患者的疗效相似⁹⁷⁹。

地尼白介素-白喉毒素连接物是白介素 2 (IL2) 和白喉毒素的重组融合蛋白，其靶点为恶性 T 和 B 细胞表达的高亲和力 IL2 受体 (CD25)。一项枢纽性 III 期临床试验中，在曾经接受过其他治疗的 CTCL 患者中对地尼白介素-白喉毒素连接物两种不同剂量水平时的安全性和疗效进行了评价⁹⁸⁰。接受过其他治疗的患者 ORR 为 30%，中位缓解持续时间为 6.9 个月。中位缓解持续时间为 6.9 个月（范围 2.7-46.1 个月）。两个剂量水平的缓解率和缓解持续的时间没有显著性差异。在基线时有明显瘙痒的患者中，观察到 68% 患者出现有临床意义的改善（包括患者自我评分的总体 QOL、皮肤外观和瘙痒严重程度）。然而，地尼白介素-白喉毒素连接物可引起显著的副作用，包括过敏反应和血管渗漏综合征。一种不常见的副作用是骨髓抑制。1999 年 2 月，地尼白介素-白喉毒素连接物获批用于对表达 IL2 受体 CD25 的顽固性或复发性 CTCL 患者进行治疗。一项安慰剂对照随机 III 期临床试验结果证实，地尼白介素-白喉毒素连接物对早期和晚期 CTCL 患者可产生明显和持久的临床获益⁹⁸¹。在这项临床试验中，144 位经活检证实、CD25 检测阳性的 CTCL 患者被随机分组接受地尼白介素-白喉毒素连接物（9 或 18 μg/kg/day）或安慰剂治疗。地尼白介素-白喉毒素连接物治疗组的 ORR 为 44%（完全缓解 10%，部分缓解 34%），安慰剂组为 15.9%（完全缓解 2%，部分缓解 13.6%）。18 μg 剂量组 ORR 高于 9 μg 剂量组（49.1% vs 37.8%），两组均明显优于安慰剂组。这两个剂量水平的中位 PFS（超过 2 年）均明显高于安慰剂组（124 天；P<0.001）。目前正在进行的一项 III 期临床试验正在对地尼白介素-白喉毒素连接物对各种 CD25 表达患者的疗效进行评价⁹⁸²。

组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (HDACI) 是一类新型药物，是组蛋白去乙酰化、细胞周期阻滞和凋亡的强效诱导剂。一项 II 期临床试验证实了伏立诺他和罗米地辛用于难治性 CTCL 患者的疗效和安全性⁹⁸³⁻⁹⁸⁶。在包括 74 位顽固性、进展性或难治性 CTCL 患者的一项 IIB 期临床研究中，伏立诺他治疗的 ORR 和中位至进展时间分别为 29.7% 和 4.9 个月⁹⁸⁴。晚期 (IIB 期及以上) 患者中的缓解者的中位至进展时间超过 9.8 个月。接受贝沙罗汀胶囊和地尼白介素-白喉毒素连接物的患者的缓解率和中位缓解持续时间类似。伏立诺他于 2006 年 10 月获 FDA 批准用于两种全身治疗时或之后的进展性、顽固性或复发性 CTCL 患者，是获得批准用于此适应征的首个 HDACI。对此前 IIb 期临床试验中受益于伏立诺他治疗的患者进行的 Posthoc 子集分析结果，为既往接受过大量治疗的 CTCL 患者（无论既往的治疗是否失败）应用伏立诺他的长期安全性和临床获益提供了证据⁹⁸⁷。

在 167 位既往治疗难治的 CTCL 患者中进行的两项开放标签临床研究 [枢纽性 2B 期临床研究 (GPI-04-0001) 以及 NCI1312 (支持性研究)] 证实了罗米地辛单药治疗的疗效^{986,988}。对这两项国际多中心研究汇总分析显示，可评估的人群（至少接受 2 个周期的治疗）的客观缓解率为 41%（完全缓解 7%，部分缓解 33%）⁹⁸⁵。IIB 期及以上的 MF 和 SS 的缓解率分别为 42% 和 58%。中位缓解持续时间和中位至进展时间分别为 15 个月和 8 个月。枢纽性 IIb 期临床研究 (GPI-04-0001) 入选了 96 位患者，其中 68 例 (71%) 患有晚期 (≥IIB) 疾病。客观缓解率为 34%，其中 6 例完全缓解。晚期患者中，38% 达到客观缓解，包括 5 例完全缓解。中位至缓解时间和中位缓解持续时间分别为 2 个月和 15 个月。基线时有中至重度瘙痒的 65 位患者中，有 28 例 (43%) 瘙痒症状得到改善，其中 11 例未能得到客观缓解⁹⁸⁹。这个结果和在类似人群 (n=71) 采用相同罗米地辛剂量和用药方案的小样本 NCI1312 (支持性研究) 研究的发现一致。NCI1312 研究中，罗米地辛治疗患者的 ORR 为 34%（包括 4 例完全缓解），中位缓解持续时间为 14 个月⁹⁸⁵。在枢纽性研究 (GPI-04-0001)

中，罗米地辛治疗使 37 位血液受累的患者产生明显临床缓解⁹⁹⁰。27 位可评估的患者经综合评估的客观缓解率为 32%，包括 2 例临床完全缓解。2009 年 11 月，罗米地辛被 FDA 批准用于对既往至少接受过一次全身治疗的 CTCL 患者进行治疗。

全身化疗仅作为晚期患者或 LCT 患者的主要治疗。对作用于皮肤的治疗和全身生物治疗难治的早期病变，全身化疗可作为二线治疗。低剂量甲氨喋呤治疗早期 MF 和 SS 已有多数，但描述治疗结局的文献却为数不多^{991,992}。吉西他滨单药治疗对经过很多治疗的晚期 CTCL 患者有效，作为一线治疗药物用于初治 CTCL 患者也有效^{780,993-995}。Zinzani 等人对吉西他滨治疗 T 细胞淋巴瘤患者的长期结局进行了评价。ORR 为 51%。MF 患者的完全缓解和部分缓解率分别为 16%和 32%，PTCLU 患者的完全缓解和部分缓解率分别为 30%和 25%⁷⁸⁰。在晚期 MF 或 SS 患者中，喷司他丁单药治疗或与干扰素 α 联合治疗均显示有效⁹⁹⁶⁻⁹⁹⁸。无对照组的零星报告提示替莫唑胺和硼替佐米有效^{999,1000}。聚乙二醇-脂质体阿霉素也在既往接受过治疗的、晚期或难治性 CTCL 患者中显示了明显疗效¹⁰⁰¹⁻¹⁰⁰³。一项回顾性多中心研究中 (n=34)，15 位患者达完全缓解，另有 15 例达部分缓解。OS、EFS 和 DFS 分别为 18-28 个月、12-22 个月以及 13-24 个月¹⁰⁰¹。Pulini 等人报告的一项前瞻性 II 期临床试验 (n=19) 中，CTCL 复发患者的总体和完全缓解率分别为 84.2%和 42.1% (I-IIA 期和 IIB-IV 期患者间无显著差异)¹⁰⁰²。46 个月时的 OS、EFS 和 PFS 率分别为 44%、30%和 37%。对复发或难治性 CTCL 患者的一项多中心剂量探索研究中，低剂量 (15mg/m²) 普拉曲沙有效且毒性可接受，ORR 为 43%¹⁰⁰⁴。

临床研究和病例报告中，脂质体阿霉素、地尼白介素-白喉毒素连接物和吉西他滨已被证明对转化的 MF/SS 患者的疗效^{1003,1005,1006}。对参加 PROPEL 临床试验的 12 例难治性出现转化的 MF 患者，证明普拉曲沙 (30mg/m²) 具有显著疗效，研究者评价的缓解率为 58%。中位缓解持续时间和 PFS 分别为 4 个月和 5 个月¹⁰⁰⁷。

联合治疗

不同于联合化疗的生物或非细胞毒素联合治疗被用于治疗单药治疗失败的疾病，或晚期、进展性、难治性患者，或症状性患者。对 CTCL 患者的临床试验中已经研究了数种联合治疗¹⁰⁰⁸⁻¹⁰¹⁰。回顾性非随机患者系列中，TSEBT 之后立即或同时进行 ECP 治疗的红皮病性 MF 患者的 PFS 和病因特异性生存率都比单独进行 TSEBT 有改善¹⁰¹¹。最常使用的联合治疗是光疗+干扰素/全身应用类视黄醇、ECP+干扰素/全身应用类视黄醇，或 ECP+干扰素+全身应用类视黄醇^{1010,1012-1017}。PUVA 联合干扰素 α 治疗 IB 期至 IVB 期的患者，ORR 为 93%，中位缓解持续时间超过 23 个月¹⁰¹²。在另一项前瞻性 III 期临床试验中，低剂量干扰素 α 和 PUVA 联合治疗早期 MF，完全缓解率达到 84%，ORR 达到 98%¹⁰¹³。低剂量贝沙罗汀联合 PUVA 可使对既往治疗难治或不耐受的各期 CTCL 患者的 ORR 达 93% (47%完全缓解)¹⁰¹⁸。在 ECP、干扰素和贝沙罗汀联合方案的基础上加用 PUVA 治疗 SS，可使患者迅速、持久地缓解¹⁰¹⁴。一个对晚期和有不良预后因素的 CTCL 患者的长期随访研究发现，联合治疗模式 (ECP 联合干扰素和/或全身应用类视黄醇) 与单独 ECP 治疗相比，缓解率和中位生存期更高 (84%和 74 个月 vs 75%和 66 个月)¹⁰¹⁰。患者对联合治疗较好耐受。贝沙罗汀联合 PUVA、ECP 和/或干扰素在晚期患者中获得较高缓解率¹⁰¹⁵。

已有全身类视黄醇治疗与其他生物反应调节剂联合用于晚期患者的相关研究^{1019,1020}。贝沙罗汀和地尼白介素-白喉毒素连接物的联合特别有意义，因为研究显示贝沙罗汀可增加 CD25 在 CTCL 细胞上的表达，从而增加 T 细胞对地尼白介素-白喉毒素连接物的敏感性。

基于临床分期的 NCCN 推荐

主要治疗

IA 期患者单独使用作用于皮肤的治疗，预后很好。IA 期主要采用作用于皮肤的治疗，可单一治疗，或联合其他作用于皮肤的治疗 (包括局部放疗)。推荐进行局部放疗 (24-36Gy)，特别是只有单病灶的情况。可选

择的治疗方案包括局部应用皮质类固醇、氮芥或卡莫司汀、局部应用类视黄醇（贝沙罗汀或他扎罗汀）、局部应用咪喹莫特、UVB 光疗（用于斑片状病灶或薄的斑块状病灶）或 PUVA 光疗（用于厚的斑块状病灶）。

IB-IIA 期患者需要较广泛的皮肤治疗。局部使用类视黄醇不推荐用于广泛皮肤受累的患者，因为能够产生较大刺激。除了其他用于 IA 期的作用于皮肤的治疗，对于皮肤症状严重或有广泛厚斑块病灶或肿瘤病灶的患者，TSEBT 也是一种治疗选择。尽管 TSEBT 对 T1 期（IA 期）非常有效，但因为它的毒性相对较大，长期治疗结局并无优势，仅用于广泛性或顽固性皮肤病变治疗。TSEBT 后采用干扰素或贝沙罗汀全身治疗以维持缓解是一种通行的做法。对于广泛治疗无效的患者，必须加用其他治疗。

伴有 B1 血液受累的早期疾病（IA 期，IB-IIA 期）患者最好采用与伴有 B1 血液受累的 III 期疾病的加强治疗相同的治疗。具有向亲毛囊型或大细胞转化（LCT）组织学证据者，采用对 IIB 疾病所述的方法进行治疗。

IIB 期患者和/或具有亲毛囊型或 LCT 组织学证据的患者可分成两类：即伴有或不伴有斑片/斑块病变的局限性肿瘤病灶，以及广泛性肿瘤病变。对于有肿瘤病变的患者，必须进行再次活检证实 LCT 的组织学证据。

局限性肿瘤病变患者可以采用局部区域放疗。对于局部放疗后疾病消失的患者可以考虑全身辅助性治疗（SYST-CAT A）来提高缓解持续时间。上文所述用于 I-IIA 期病变的作用于皮肤的治疗可用以治疗残存的斑片或斑块病变。或者，可以采用全身治疗[SYST-CAT A：ECP、贝沙罗汀、ATRA、13-顺式维甲酸或其合成类似物阿维 A 和异维甲酸、干扰素、HDACI（伏立诺他或罗米地辛）、干扰素、地尼白介素-白喉毒素连接物或低剂量甲氨喋呤]治疗，±放疗或作用于皮肤的治疗。

广泛性肿瘤病变患者采用 TSEBT 或全身治疗±作用于皮肤的治疗。推荐的全身治疗方案包括：ECP、全身应用类视黄醇[贝沙罗汀、ATRA、13-顺式维甲酸或其合成类似物阿维 A 和异维甲酸]、干扰素、HDACI（伏立诺他或罗米地辛）、地尼白介素-白喉毒素连接物、以及化疗药物单药治疗，如甲氨喋呤、脂质体阿霉素、吉西他滨为一线治疗药物，苯丁酸氮芥、喷司他丁、依托泊苷、环磷酰胺、替莫唑胺为二线治疗药物。

全身治疗是 LCT 患者的初始治疗。如果无侵袭性生长证据，进行 SYST-CAT A 或 SYST-CAT B 全身治疗是恰当的。对于存在侵袭性临床过程的 LCT，指南推荐采用全身治疗（SYST-CAT C）方案（脂质体阿霉素、吉西他滨、地尼白介素-白喉毒素连接物、罗米地辛、低剂量或标准剂量的普拉曲沙）或任何针对 PTCL 的推荐方案。联合治疗方案通常仅用于治疗复发或难治性或皮肤以外病变患者的治疗。

III 期患者的治疗取决于是否有血液受累：无明显血液受累（B0）或有一定程度血液受累（B1），而受累程度不及 SS 中所观察到的。无明显血液受累的患者接受广泛的作用于皮肤的治疗（与 IB-IIA 期的推荐治疗方法相似）。III 期患者不能很好地耐受除局部皮质类固醇治疗之外的其他广泛的作用于皮肤的治疗。对于血液受累的 III 期患者，ECP 可能是更为适合的全身治疗。对 IIB 期患者推荐采用的替代治疗方案包括低剂量甲氨喋呤或全身生物治疗。为减少皮肤症状，全身治疗应当联合中强度皮质类固醇使用。由于此类患者发生继发性感染的风险加大，因此应当考虑使用抗生素治疗。

IV 期病变包括 SS 和非 Sezary 或内脏（实体器官）病变。SS 患者可接受单一药物全身治疗（ECP，全身性应用类视黄醇、干扰素、伏立诺他或罗米地辛、地尼白介素-白喉毒素连接物或低剂量甲氨喋呤）或联合治疗。目前仍缺乏全身性应用类视黄醇联合 TSEBT 以及伏立诺他联合光疗或 TSEBT 的安全性数据。非 Sezary 病变或实体器官性病变常常采用全身治

疗 (SYST-CAT B 或 SYST-CAT C) ± 放疗以局部控制。化疗后可考虑采用辅助性生物治疗来改善缓解持续时间。

所有出现缓解的患者 (IA 期到 IV 期) 都应当考虑维持治疗或采用逐渐减量治疗来延长缓解持续时间。主要治疗后部分缓解或疾病复发的患者, 在接受针对难治性疾病的的治疗前, 应当接受一线治疗方案中的其他方案治疗以增加缓解率。此外, 疾病复发始或持续的患者可考虑参加临床试验。IV 期患者应当考虑参加临床试验。

难治性或进展性疾病

自体干细胞移植 (SCT) 已经用于治疗 CTCL 患者, 但并不常用。总的来看, 这种治疗方法的缓解期较短, 益处有限。异基因 SCT 治疗晚期 MF 和 SS 仅有个案报告和小宗研究¹⁰²¹。最近的一项荟萃分析比较了 MF 和 SS 患者的异基因 SCT 和自体 SCT 的结局。接受异基因 SCT 的患者中 OS 和持久缓解率较好¹⁰²²。在异基因移植组中, 大部分 (70%) 患者出现了顽固性的 GVHD, 其严重程度大部分为轻度到中度, 而自体移植组中大部分死亡病例 (10 例中的 8 例) 都是因为疾病进展。异基因 SCT (尤其是采用非清髓性预处理的患者) 数据显示, 存在移植物抗 T 细胞淋巴瘤效应, 而在严格选择的患者中, 曾报告出现长期持久缓解。Duvic 等人在 19 位 CTCL 患者中评估了全身皮肤电子线照射联合异基因 HSCT 的安全性和疗效¹⁰²³。总体意向性分析缓解率为 68%, 完全缓解率为 58%。目前中位随访达到 19 个月, 初始 19 位患者中有 11 位 (58%) 目前仍处于完全临床和分子生物学缓解期。尚未达到中位 OS。仍需要在高危晚期患者中进行更多研究。

对于作用于皮肤的主要治疗后疾病进展或难治性的 IA、IB-IIA 期患者, 推荐采用全身治疗 (SYST-CAT A), 单药治疗或联合治疗。作用于皮肤的治疗可作为辅助治疗用于减轻皮肤症状。SYST-CAT A 治疗无效的患者可接受单纯全身性化疗 (SYST-CAT B)。对于多种一线治疗方案治疗后

疾病进展或难治性 IIB-IV 期患者, 可以考虑异基因 SCT。对于一些适当的患者 (多种全身性治疗失败并且作用于皮肤的治疗充分尝试后失败、或者不适合作用于皮肤的治疗的 IIB 期或更晚期的 MF 患者), 可接受会诊探讨移植问题。异基因 SCT 治疗的理想时机是在患者病情在诱导治疗后获得良好控制, 并且病情进展到异基因 SCT 后缓解或生存机会较低之前。生物治疗方案失败且单药化疗失败的患者才考虑接受异基因 SCT。如果合适, 移植前可考虑采用 TSEBT 实施减细胞治疗。

在晚期 MF 和 SS 患者中, 阿仑单抗 (抗 CD52 抗体) 显示出可喜的疗效^{784, 1024-1028}。在一项 14 位患者参加的研究中, 根据 Sezary 细胞计数, 短期皮下注射极低剂量 (每次用药最多 10mg) 的阿仑单抗, 结果发现在外周血中高肿瘤负荷的患者中有着良好的毒性特点、产生高缓解率以及持久缓解¹⁰²⁶。阿仑单抗 (静脉给药或皮下注射) 可考虑用于既往治疗难治的 III-IV 期患者 (尤其是 SS)。

目前, 除了异基因 SCT 有此可能外, 还没有可对晚期患者产生可靠的持久缓解或治愈的确定治疗方法。对于所有复发或疾病进展的患者, 指南推荐将参加临床试验作为一个治疗选择。

成人 T 细胞白血病/淋巴瘤 (ATLL)

ATLL 是与人类嗜 T 淋巴细胞病毒 1 型 (HTLV1, 一种逆转录病毒) 相关的独特的 T 细胞淋巴瘤。在年龄超过 40 岁的 HTLV1 携带者中, ATLL 的预期发生率为每千男性 1.5 人以及每千女性 0.5 人¹⁰²⁹。美国罕见 HTLV1 感染, 但在日本西南部、加勒比海岛屿、热带非洲和南美洲却有很高的发生率¹⁰³⁰。

多因素分析显示, 晚期体能状态 (PS)、高乳酸脱氢酶 (LDH) 水平、总受累病灶数量增加、高钙血症以及年龄大于等于 40 岁是主要的不良预后因素¹⁰³¹。而对于慢性亚型, 高 LDH、高血尿素氮和低白蛋白水平被认为是不良的预后因素。这些因素用于将患者分层分为三个不同的风险组:

低危、标准高危和极度高危组。低危组的中位生存期值以及预期 2 年和 4 年生存率分别为 37 个月、66.3%和 41.2%，标准高危组的相应值分别为 8 个月、20.6%和 4.5%；极高危组则分别为 2.4 个月、5.6%和 0%¹⁰³¹。最近，国际外周 T 细胞淋巴瘤项目报告称，IPI 是有效预测淋巴瘤型 ATLL 的结局的有用模型¹⁰³²。Phillips 等人最近依据 HTLV1 相关性 ATLL 确诊时 ECOG 体能状态、分期、年龄和钙水平将患者区分为 3 个预后类别。在此研究系列中 (n=89)，尽管基于烷化剂的化疗方案均显现初始疗效，但所有亚型的中位 OS 均为 24 周¹⁰³³。

日本临床肿瘤学组 (JCOG) 的淋巴瘤研究组 (LSG) 根据 ATLL 的以下特点将 ATLL 分成为四个亚型 (隐袭型、慢性型、急性型或淋巴瘤型)，包括：广泛性淋巴结肿大、肝脾肿大、皮肤受累、高钙血症和器官浸润¹⁰³⁴。而隐袭亚型和慢性亚型被认为属于惰性。两者外周血中均有 5%或更高比例的异常 T 淋巴细胞，并可能存在皮肤或肺部病灶。此外，慢性亚型的特点是绝对淋巴细胞增多 ($4 \times 10^9/L$ 或更高)，且 T 淋巴细胞增多，超过 $3.5 \times 10^9/L$ ，淋巴结肿大以及肝脏和脾脏受累。淋巴瘤型的异常 T 淋巴细胞小于等于 1%，无淋巴细胞增多，并且组织学证实存在淋巴结病变伴或不伴随结外病灶。急性型通常有白血病表现和肿瘤病变，病情进展迅速，且病例不能归类为其他三种类型。

隐袭亚型和慢性亚型的预后要优于急性或淋巴瘤亚型。在对平均年龄 57 岁的 818 位患者进行的一项分析中，急性、淋巴瘤、慢性和隐袭亚型的 4 年生存率分别为 5.0%、5.7%、26.9%和 62.8%。而中位生存期分别为 6.2 个月、10.2 个月、24.3 个月和尚未到达。最长随访时间为 7 年¹⁰³⁴。在对 90 位新诊断为惰性 ATLL 的患者实施一项长期随访的最近报告中，5 年、10 年和 15 年生存率分别为 47.2%、25.4%和 14.1%¹⁰³⁵。在亚组分析中，慢性亚型的 15 年 OS 率和中位生存期 (分别为 14.7%和 5.3 年) 要高于隐袭亚型 (分别为 12.7%和 2.9 年)。

在《NCCN 指南》中，依据 Shimoyama 标准，患者被分为 4 个亚型 (慢性型、隐袭型、急性型和淋巴瘤型)¹⁰³⁴。

诊断

ATLL 的诊断需要对肿瘤病变的病理组织学检查和免疫分型、非典型细胞外周血涂片分析、外周血流式细胞术分析和/或 HTLV-1 血清学检查^{1036, 1037}。对于组织学检查未能证实存在肿瘤病变的患者，只有当外周血中免疫表型异常的 T 淋巴细胞比例为 5%或更高时方可诊断为 ATLL¹⁰³⁴。已报告 HTLV-1 的整合方式对 ATLL 有临床意义¹⁰³⁸。骨髓受累被认为是一个独立的预后不良因素¹⁰³⁹。然而，ATLL 的诊断通常不需要骨髓活检。如果外周血检查不能诊断 ATLL，就应当实施骨髓活检以及淋巴结、皮肤和胃肠道的活检。对疑似病变活检可能会有助于排除一些潜在的感染。推荐对淋巴结切除活检，而不是空芯针活检。

如果实施活检，免疫表型分析应当包括 CD3、CD4、CD7、CD8 和 CD25。大部分 ATLL 患者中，典型的免疫表型包括 CD4 阳性的 T 细胞，并且表达 CD2、CD5、CD25、CD45RO、CD29、T 细胞受体 $\alpha \beta$ 和 HLA-DR。大部分 ATLL 细胞缺乏 CD7 和 CD26 表达，而且 CD3 弱阳性。

检查

初步检查应当包括完整的体检、全面的皮肤检查和胸部、腹部和盆腔 CT 扫描。大部分 ATLL 患者都有 LDH 水平升高，而在急性或慢性型表现的患者中可见到淋巴细胞增多。指南推荐进行全血细胞计数 (CBC)、检测血清 LDH 和血清电解质水平，包括血清钙、肌酐和血尿素氮 (BUN)。

对于选定病例应当考虑实施上消化道内镜检查，因为侵袭性 ATLL 常常会有胃肠道受累¹⁰⁴⁰。对于所有急性亚型或淋巴瘤亚型的患者或者有神经系统表现的患者，还推荐进行 CT 扫描、MRI 和/或腰椎穿刺来评估中枢神经系统¹⁰⁴¹。

缓解标准

当前针对 ATLL 的缓解标准采用的是国际共识会议上推荐的改良版 JCOG 缓解标准。这项改良的缓解标准反映了 1996 和 1999 年发表的 CLL 和 NHL 的标准。这些缓解标准是根据肿大的淋巴结和结外肿块大小的缩减（按可测量病变的最长径与最大垂直径乘积之和计算而得）、肝脏或脾脏大小的缩减以及骨髓和皮肤的受累程度¹⁰³⁷。缓解被分为完全缓解（疾病的所有临床、显微镜和影像学证据完全消失，并且外周血中包括花细胞在内的绝对淋巴细胞计数低于 $4 \times 10^9/L$ ），部分缓解（定义为可测量病变的最长径与最大垂直径乘积之和减少 $\geq 50\%$ ，且未出现新病变，并且外周血异常淋巴细胞的绝对计数减少 $\geq 50\%$ ），疾病稳定（SD；未能取得完全缓解或部分缓解，而且未出现疾病进展）以及疾病复发或进展（PD；花细胞计数比最低点增加 50%，并且包括花细胞在内的绝对淋巴细胞计数增加达 $4 \times 10^9/L$ 或更高）。缓解标准还包括了称为不确定的完全缓解的一类，定义为肿瘤缩小 $\geq 75\%$ ，但存在治疗后的残余肿块，包括花细胞在内的绝对淋巴细胞计数低于 $4 \times 10^9/L$ 。在 ATLL 的缓解评估中尚未评价 PET 或 PET-CT 的作用。

治疗方案选择

ATLL 亚型是一项重要的预后预测因素，也是决定适当治疗策略的重要因素。隐袭亚型和慢性亚型被认为是惰性性疾病，通常作为惰性 NHL 处理，观察直至疾病进展，但急性亚型和淋巴瘤亚型需要立即治疗。

几项小型 II 期研究报告，AZT 联合干扰素用于 ATLL 患者可引起缓解¹⁰⁴²⁻¹⁰⁴⁷。最近，Bazarbachi 等人报告了一项世界范围患者使用齐多夫定和干扰素的荟萃分析结果¹⁰⁴⁸。在 231 位有生存数据的患者中，207 位患者将它们作为一线治疗方案。对于那些单纯接受抗病毒治疗、单纯接受化疗以及化疗继以抗病毒治疗的患者，5 年 OS 率分别为 46%、20%和 12%。在 62 位接受一线抗病毒治疗的患者中，分别有 35%和 31%的患者达到完全缓解和部分缓解。而在 48 位接受一线化疗的患者中，25%的患者达到完

全缓解，56%的患者达到部分缓解。14 位接受化疗继以抗病毒治疗的患者中，在提供有效性数据的患者中，分别有 50%和 43%的患者达到完全缓解和部分缓解。急性亚型患者中，采用一线抗病毒治疗达到完全缓解的患者（5 年 OS 为 82%）比未达到完全缓解的患者（5 年 OS 为 12%）生存率显著改善。在根据亚型的 OS 分析中，急性、慢性和隐袭亚型均可从一线抗病毒治疗中显著获益，而淋巴瘤亚型患者采用一线化疗后达到更好结局。接受一线抗病毒治疗的慢性亚型和隐袭亚型患者有着极好的生存率（5 年以上 OS 为 100%），明显优于接受一线化疗士维持抗病毒治疗的患者（5 年 OS 为 42%）。急性亚型患者中，抗病毒治疗和化疗士维持抗病毒治疗所对应的生存率分别为 28%和 10%。淋巴瘤亚型患者中，一线抗病毒治疗导致了显著的生存劣势（中位和 5 年 OS 分别为 7 个月和 0%）；与之相比，一线化疗士维持抗病毒治疗的中位和 5 年 OS 分为 16 个月和 18%。这些结果证实 ATLL 患者使用齐多夫定和干扰素治疗可达到高缓解率和完全缓解率，尤其是在急性、慢性和隐袭亚型中，但对淋巴瘤亚型却并非如此。

在日本临床肿瘤学组（JCOG）对晚期 NHL 患者进行的临床试验中，与侵袭性 NHL 患者相比，ATLL 患者接受 CHOP 类似方案治疗后完全缓解率和 OS 较差¹⁰⁴⁹。据报告，更大强度的多药联合化疗方案[长春新碱、环磷酰胺、阿霉素、强的松（VCAP），阿霉素、雷莫司汀、强的松（AMP）以及长春地辛、依托泊苷、卡铂、强的松（VECP）]对于新诊断的侵袭性 ATLL 患者更有效¹⁰⁵⁰。VCAP-AMP-VECP 组和 CHOP 组的 3 年 OS 率分别为 24%和 13%。然而，与两周一次的 CHOP 相比，VCAP-AMP-VECP 方案还与显著升高的 3 级或 4 级中毒性中性粒细胞减少：（98%vs. 83%）、血小板减少：（74%vs. 17%）以及感染率（32%vs. 15%）有关。

在小型研究的患者系列中，基于阿霉素的化疗士抗逆转录病毒治疗和干扰素显示出对 ATLL 患者有效¹⁰⁵¹⁻¹⁰⁵³。在一项对 36 位诊断为 HTLV-1 ATLL 的连续患者的回顾性分析中，Shapira 等人报告称 CHOP 化疗与非 CHOP

治疗相比始终可使生存期改善（在无高钙血症的患者中，分别为 40-47 周 vs 6-11 周；而在伴有高钙血症的患者中，分别为 25-30 周 vs 10-12 周）¹⁰⁵¹。另一项报告中，29 位诊断为 ATLL 的患者初始接受两个周期 CHOP 治疗继以抗逆转录病毒治疗的总体中位生存期为 8 个月¹⁰⁵²。AIDS 恶性肿瘤协会进行的一项 II 期临床试验中，发现 EPOCH 化疗后继以抗逆转录病毒治疗是一种有效的 ATLL 治疗方案，但是与诱导化疗期间病毒再激活相关¹⁰⁵³。

已发现异基因 HSCT（清髓性和非清髓性）可改善结局，提示有移植物抗 ATLL 效应¹⁰⁵⁴⁻¹⁰⁶⁰。在一项包括了 40 位接受清髓性异基因 HSCT 患者的回顾性分析中，移植后所有病例的中位生存期为 9.6 个月¹⁰⁵⁴。预期 3 年 OS 率和无复发生存率（RFS）以及疾病复发风险分别为 45.3%、33.8% 和 39.3%。移植后出现了 21 例死亡，其中 16 例与移植的不良事件有关。分别有 26 位和 15 位患者出现了急性和慢性移植物抗宿主病。这项研究中，在 10 位移植后复发的患者中，五位患者达到二次完全缓解；三位仅在免疫抑制药物减量或停用后才达到完全缓解，提示存在移植物抗 ATLL 效应。最近一项对 386 位异基因 HSCT 患者的回顾性分析中，患者的年龄（大于 50 岁）、性别为男性、移植时没有取得完全缓解以及使用了非亲缘性或脐带血造血干细胞移植都被认为是 OS 的不良预后因素¹⁰⁶¹。

NCCN 推荐

由于没有最佳治疗方案，指南将参加临床试验作为所有 ATLL 患者的一个治疗选项。推荐所有患者采取使用抗类圆线虫感染药物的预防性治疗以及使用磺胺甲基异噁唑-甲氧苄氨嘧啶的抗感染预防性治疗¹⁰³⁷。

主要治疗

对于慢性或隐袭亚型患者，由于这些亚型被认为是惰性疾病，因而将观察作为其中一个治疗选项。此外，这些患者还可采用作用于皮肤的治疗（与对 MFSS 患者的治疗推荐相同）或齐多夫定和干扰素联合治疗。

对于急性或淋巴瘤亚型患者，没有明确的治疗方案，而且长期治疗的疗效有限。在一个小系列研究中，异基因干细胞移植显示对患者有益。指南还将齐多夫定和干扰素或化疗作为急性亚型患者的治疗选择。对于淋巴瘤亚型患者，应考虑将联合化疗作为主要治疗，因为抗病毒治疗对此类患者无效¹⁰⁴⁸。推荐中枢神经系统预防性治疗（鞘内注射甲氨喋呤和阿糖胞苷和皮质类固醇）。

除了临床试验外，如果患者使用齐多夫定和干扰素无效或出现疾病进展，就应当停止治疗。如果有证据显示临床获益，则应继续治疗直至获得最佳缓解。初始治疗的持续时间通常为 2 个月。如果出现了危及生命的临床表现，可以在两个月治疗期结束前停止治疗。

对于 ATLL 患者，尚未建立起最佳化疗方案。指南中列出的化疗方案是根据各医疗机构的偏好方案，其中包括 CHOP、EPOCH 或 hyper-CVAD。

疗效评价和进一步治疗

如果两个月后出现完全缓解，推荐继续使用齐多夫定和干扰素来治疗慢性亚型、隐袭亚型或急性亚型的患者。对于急性或淋巴瘤亚型的患者，则应当考虑异基因 HSCT。

主要治疗后存在顽固性或进展性疾病的患者应当采用化疗、参加临床试验或最佳支持治疗。对于急性或淋巴瘤亚型的患者，则应当考虑异基因 HSCT。

参考文献

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;62:10-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237781>.
2. Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. J Natl Cancer Inst 2000;92:1240-1251. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10922409>.
3. Hicks EB, Rappaport H, Winter WJ. Follicular lymphoma; a re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. Cancer 1956;9:792-821. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13356265>.
4. Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. In: Atlas of Tumor Pathology Series (ed I). Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1966.
5. Bennetta MH, Farrer-Brown G, Henry K, et al. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. Lancet 1974;2:405-408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4136882>.
6. Lennert K. Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease. New York: Springer-Verlag 1978.
7. Lennert K, Feller A. Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphomas (ed 2nd Edition). Berlin: Springer-Verlag; 1992.
8. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. Cancer 1982;49:2112-2135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6896167>.
9. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. Reproducibility of major classification systems. NCI non-Hodgkin's Classification Project Writing Committee. Cancer 1985;55:91-95. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3965089>.
10. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994;84:1361-1392. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8068936>.
11. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997;89:3909-3918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166827>.
12. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol 1998;16:2780-2795. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704731>.
13. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 1999;17:3835-3849. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10577857>.
14. 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.
15. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol 2008;26:4124-4130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18626005>.
16. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery.

Blood 2008;112:4384-4399. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029456>.

17. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008.

18. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008;111:5446-5456. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18216293>.

19. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2008;359:575-583. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18687638>.

20. Hans CP, Weisenburger DD, Vose JM, et al. A significant diffuse component predicts for inferior survival in grade 3 follicular lymphoma, but cytologic subtypes do not predict survival. Blood 2003;101:2363-2367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12424193>.

21. Katzenberger T, Ott G, Klein T, et al. Cytogenetic alterations affecting BCL6 are predominantly found in follicular lymphomas grade 3B with a diffuse large B-cell component. Am J Pathol 2004;165:481-490. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15277222>.

22. Cong P, Raffeld M, Teruya-Feldstein J, et al. In situ localization of follicular lymphoma: description and analysis by laser capture microdissection. Blood 2002;99:3376-3382. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11964306>.

23. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005;105:3768-3785. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15692063>.

24. Hoefnagel JJ, Dijkman R, Basso K, et al. Distinct types of primary cutaneous large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Blood 2005;105:3671-3678. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15308563>.

25. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM, et al. Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. J Clin Oncol 2007;25:1581-1587. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17353548>.

26. Grange F, Bekkenk M, Wechsler J, et al. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. J Clin Oncol 2001;19:3602-3610. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11504742>.

27. Willemze R, Meijer CJ, Sentis HJ, et al. Primary cutaneous large cell lymphomas of follicular center cell origin. A clinical follow-up study of nineteen patients. J Am Acad Dermatol 1987;16:518-526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3546419>.

28. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature 2000;403:503-511. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10676951>.

29. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood 2004;103:275-282. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504078>.

30. Choi WWL, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. Clin Cancer Res 2009;15:5494-5502. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19706817>.

31. Fu K, Weisenburger DD, Choi WWL, et al. Addition of rituximab to standard chemotherapy improves the survival of both the germinal center B-cell-like and non-germinal center B-cell-like subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4587-4594. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18662967>.
32. Meyer PN, Fu K, Greiner TC, et al. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *J Clin Oncol* 2011;29:200-207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21135273>.
33. Nyman H, Adde M, Karjalainen-Lindsberg ML, et al. Prognostic impact of immunohistochemically defined germinal center phenotype in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Blood* 2007;109:4930-4935. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17299093>.
34. Ferry JA. Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Oncologist* 2006;11:375-383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16614233>.
35. Dave SS, Fu K, Wright GW, et al. Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 2006;354:2431-2442. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16760443>.
36. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16760442>.
37. Macpherson N, Lesack D, Klasa R, et al. Small noncleaved, non-Burkitt's (Burkitt-Like) lymphoma: cytogenetics predict outcome and reflect clinical presentation. *J Clin Oncol* 1999;17:1558-1567. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10334544>.
38. Rosenwald A, Wright G, Leroy K, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med* 2003;198:851-862. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12975453>.
39. Traverse-Glehen A, Pittaluga S, Gaulard P, et al. Mediastinal gray zone lymphoma: the missing link between classic Hodgkin's lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1411-1421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16224207>.
40. Hoefnagel JJ, Mulder MMS, Dreef E, et al. Expression of B-cell transcription factors in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Mod Pathol* 2006;19:1270-1276. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16778825>.
41. Kodama K, Massone C, Chott A, et al. Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients. *Blood* 2005;106:2491-2497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947086>.
42. Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol* 2007;143:1144-1150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17875875>.
43. Zinzani PL, Quaglino P, Pimpinelli N, et al. Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: the Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. *J Clin Oncol* 2006;24:1376-1382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16492713>.
44. Falini B, Pileri S, Zinzani PL, et al. ALK+ lymphoma: clinico-pathological findings and outcome. *Blood* 1999;93:2697-2706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10194450>.
45. Gascoyne RD, Aoun P, Wu D, et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 1999;93:3913-3921. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10339500>.

46. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2008;111:5496-5504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385450>.
47. Sibon D, Fournier M, Briere J, et al. Prognostic factors and long term outcome of 138 adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma: a retrospective study by the Groupe d'Etude Des Lymphomes De l'Adulte (GELA). *Blood* 2010;116:322. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/322>.
48. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an International Workshop to standardize response criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol* 1999;17:1244-1253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561185>.
49. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-586. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17242396>.
50. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22:3046-3052. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284254>.
51. Meda BA, Buss DH, Woodruff RD, et al. Diagnosis and subclassification of primary and recurrent lymphoma. The usefulness and limitations of combined fine-needle aspiration cytomorphology and flow cytometry. *Am J Clin Pathol* 2000;113:688-699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10800402>.
52. Dong HY, Harris NL, Preffer FI, Pitman MB. Fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis and classification of primary and recurrent lymphoma: a retrospective analysis of the utility of cytomorphology and flow cytometry. *Mod Pathol* 2001;14:472-481. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11353059>.
53. Jeffers MD, Milton J, Herriot R, McKean M. Fine needle aspiration cytology in the investigation on non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pathol* 1998;51:189-196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9659258>.
54. Zeppa P, Marino G, Troncione G, et al. Fine-needle cytology and flow cytometry immunophenotyping and subclassification of non-Hodgkin lymphoma: a critical review of 307 cases with technical suggestions. *Cancer* 2004;102:55-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14968418>.
55. Dunphy CH. Applications of flow cytometry and immunohistochemistry to diagnostic hematopathology. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:1004-1022. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15335254>.
56. Yang WI, Zukerberg LR, Motokura T, et al. Cyclin D1 (Bcl-1, PRAD1) protein expression in low-grade B-cell lymphomas and reactive hyperplasia. *Am J Pathol* 1994;145:86-96. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7518196>.
57. Zukerberg LR, Yang WI, Arnold A, Harris NL. Cyclin D1 expression in non-Hodgkin's lymphomas. Detection by immunohistochemistry. *Am J Clin Pathol* 1995;103:756-760. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7540362>.
58. Fu K, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study based on gene expression profiling. *Blood* 2005;106:4315-4321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16123218>.
59. Vega F, Medeiros LJ. Chromosomal translocations involved in non-Hodgkin lymphomas. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:1148-1160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12946230>.
60. Ohno H, Fukuhara S. Significance of rearrangement of the BCL6 gene in B-cell lymphoid neoplasms. *Leuk Lymphoma* 1997;27:53-63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9373196>.

61. Tsuboi K, Iida S, Inagaki H, et al. MUM1/IRF4 expression as a frequent event in mature lymphoid malignancies. *Leukemia* 2000;14:449-456. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10720141>.
62. Laurent C, Do C, Gascoyne RD, et al. Anaplastic lymphoma kinase-positive diffuse large B-cell lymphoma: a rare clinicopathologic entity with poor prognosis. *J Clin Oncol* 2009;27:4211-4216. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636007>.
63. Willemze R. Primary cutaneous B-cell lymphoma: classification and treatment. *Curr Opin Oncol* 2006;18:425-431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16894288>.
64. Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: clinical and therapeutic features in 50 cases. *Arch Dermatol* 2005;141:1139-1145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172311>.
65. Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, et al. Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior. *Am J Pathol* 1999;155:483-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10433941>.
66. Howell SJ, Shalet SM. Fertility preservation and management of gonadal failure associated with lymphoma therapy. *Curr Oncol Rep* 2002;4:443-452. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12162920>.
67. Conlan MG, Bast M, Armitage JO, Weisenburger DD. Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. Nebraska Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1990;8:1163-1172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1694234>.
68. Lim ST, Tao M, Cheung YB, et al. Can patients with early-stage diffuse large B-cell lymphoma be treated without bone marrow biopsy? *Ann Oncol* 2005;16:215-218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668272>.
69. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110:479-484. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17339420>.
70. Senff N, Kluin-Nelemans H, Willemze R. Results of bone marrow examination in 275 patients with histological features that suggest an indolent type of cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008;142:52-56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18422781>.
71. Juneja SK, Wolf MM, Cooper IA. Value of bilateral bone marrow biopsy specimens in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pathol* 1990;43:630-632. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2401730>.
72. Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood* 2007;110:3507-3516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17709603>.
73. Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer* 2005;104:1066-1074. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16047335>.
74. Trotman J, Fournier M, Lamy T, et al. Result of FDG PET-CT imaging after immunochemotherapy induction is a powerful and independent prognostic indicator of outcome for patients with follicular lymphoma: an analysis from the PRIMA study. *Blood* 2010;116:855.

Available at:

<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/855>.

75. Feeney J, Horwitz S, Gonen M, Schoder H. Characterization of T-cell lymphomas by FDG PET/CT. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:333-340. Available at:

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

76. Hoffmann M, Kletter K, Becherer A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) for staging and follow-up of marginal zone B-cell lymphoma. *Oncology* 2003;64:336-340. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/12759529>.

77. Rodriguez-Vigil B, Gomez-Leon N, Pinilla I, et al. PET/CT in lymphoma: prospective study of enhanced full-dose PET/CT versus unenhanced low-dose PET/CT. *J Nucl Med* 2006;47:1643-1648. Available at:

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

78. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging--do we need contrast-enhanced CT? *Radiology* 2004;232:823-829. Available at:

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

79. Lau GK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. *Hepatol Int* 2008;2:152-162. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19669300>.

80. Ludwig E, Mendelsohn RB, Taur Y, et al. Prevalence of hepatitis B surface antigen and hepatitis B core antibody in a population initiating immunosuppressive therapy [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28:Abstract 9009. Available at:

http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/9009.

81. Hwang J, Fisch M, Zhang H, et al. Hepatitis B screening and positivity prior to chemotherapy [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28:Abstract 9008. Available at:

http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/9008.

82. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182-188. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1983820>.

83. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007;136:699-712. Available at:

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

84. Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000;62:299-307. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11055239>.

85. Targhetta C, Cabras MG, Mamusa AM, et al. Hepatitis B virus-related liver disease in isolated anti-hepatitis B-core positive lymphoma patients receiving chemo- or chemo-immune therapy. *Haematologica* 2008;93:951-952. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18515881>.

86. Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519-528. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378948>.

87. Tsutsumi Y, Kawamura T, Saitoh S, et al. Hepatitis B virus reactivation in a case of non-Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy and rituximab: necessity of prophylaxis for hepatitis B virus reactivation in rituximab therapy. *Leuk Lymphoma* 2004;45:627-629. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15160930>.

88. Tsutsumi Y, Tanaka J, Kawamura T, et al. Possible efficacy of lamivudine treatment to prevent hepatitis B virus reactivation due to rituximab therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2004;83:58-60. Available at:

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

89. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14724827>.
90. Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009;113:4834-4840. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264918>.
91. Coiffier B, Altman A, Pui C, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008;26:2767-2778. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18509186>.
92. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127:3-11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15384972>.
93. Krakoff IH, Meyer RL. Prevention of hyperuricemia in leukemia and lymphoma: use of allopurinol, a xanthine oxidase inhibitor. *JAMA* 1965;193:1-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14297704>.
94. Bosly A, Sonet A, Pinkerton CR, et al. Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer: report of an international compassionate use study. *Cancer* 2003;98:1048-1054. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12942574>.
95. Coiffier B, Mounier N, Bologna S, et al. Efficacy and safety of rasburicase (recombinant urate oxidase) for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of the GRAAL1 (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma) study. *J Clin Oncol* 2003;21:4402-4406. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581437>.
96. 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. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:4207-4213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20713865>.
97. Tsimberidou AM, Wen S, O'Brien S, et al. Assessment of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma by absolute lymphocyte counts in 2,126 patients: 20 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *J Clin Oncol* 2007;25:4648-4656. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925562>.
98. Rawstron AC. Monoclonal B-cell lymphocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:430-439. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008229>.
99. Dicker F, Schnittger S, Haferlach T, et al. Immunostimulatory oligonucleotide-induced metaphase cytogenetics detect chromosomal aberrations in 80% of CLL patients: A study of 132 CLL cases with correlation to FISH, IgVH status, and CD38 expression. *Blood* 2006;108:3152-3160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16840733>.
100. Put N, Konings P, Rack K, et al. Improved detection of chromosomal abnormalities in chronic lymphocytic leukemia by conventional cytogenetics using CpG oligonucleotide and interleukin-2 stimulation: A Belgian multicentric study. *Genes Chromosomes Cancer* 2009;48:843-853. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19582829>.
101. Struski S, Gervais C, Helias C, et al. Stimulation of B-cell lymphoproliferations with CpG-oligonucleotide DSP30 plus IL-2 is more effective than with TPA to detect clonal abnormalities. *Leukemia* 2009;23:617-619. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18830262>.

102. Heerema NA, Byrd JC, Cin PD, et al. Karyotype results from CpG oligodeoxynucleotide stimulated chronic lymphocytic leukemia (CLL) cultures are consistent among laboratories: a CLL Research Consortium (CRC) study [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 1614. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/1614>.
103. Crespo M, Bosch F, Villamor N, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2003;348:1764-1775. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12724482>.
104. Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999;94:1840-1847. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477712>.
105. Del Poeta G, Maurillo L, Venditti A, et al. Clinical significance of CD38 expression in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2001;98:2633-2639. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11675331>.
106. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000;343:1910-1916. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11136261>.
107. Hallek M, Langenmayer I, Nerl C, et al. Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease progression in early, nonsmoldering chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999;93:1732-1737. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10029603>.
108. Hallek M, Wanders L, Ostwald M, et al. Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and

- immunocytoma. Leuk Lymphoma 1996;22:439-447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8882957>.
109. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999;94:1848-1854. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477713>.
110. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE, et al. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. Blood 2002;99:1023-1029. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11807008>.
111. Ibrahim S, Keating M, Do KA, et al. CD38 expression as an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Blood 2001;98:181-186. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11418478>.
112. Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, et al. ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. Lancet 2004;363:105-111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14726163>.
113. Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, et al. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2004;351:893-901. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15329427>.
114. Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS, et al. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. Blood 2003;101:4944-4951. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12595313>.
115. Tobin G, Thunberg U, Johnson A, et al. Somatically mutated Ig V(H)3-21 genes characterize a new subset of chronic lymphocytic

leukemia. Blood 2002;99:2262-2264. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11877310>.

116. Krober A, Bloehdorn J, Hafner S, et al. Additional genetic high-risk features such as 11q deletion, 17p deletion, and V3-21 usage characterize discordance of ZAP-70 and VH mutation status in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2006;24:969-975. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418492>.

117. Krober A, Seiler T, Benner A, et al. V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2002;100:1410-1416. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12149225>.

118. Oscier D, Wade R, Davis Z, et al. Prognostic factors identified three risk groups in the LRF CLL4 trial, independent of treatment allocation. Haematologica 2010;95:1705-1712. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20511662>.

119. Oscier DG, Gardiner AC, Mould SJ, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in CLL: clinical stage, IGVH gene mutational status, and loss or mutation of the p53 gene are independent prognostic factors. Blood 2002;100:1177-1184. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12149195>.

120. Gentile M, Mauro FR, Calabrese E, et al. The prognostic value of CD38 expression in chronic lymphocytic leukaemia patients studied prospectively at diagnosis: a single institute experience. Br J Haematol 2005;130:549-557. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16098069>.

121. Del Principe MI, Del Poeta G, Buccisano F, et al. Clinical significance of ZAP-70 protein expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Blood 2006;108:853-861. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16601244>.

122. Rassenti LZ, Jain S, Keating MJ, et al. Relative value of ZAP-70, CD38, and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive

disease in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2008;112:1923-1930. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18577710>.

123. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. Blood 2008;112:975-980. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18411418>.

124. Tsimberidou AM, Tam C, Wierda W, et al. Beta-2 microglobulin (B2M) is an independent prognostic factor for clinical outcomes in patients with CLL treated with frontline fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) regardless of age, creatinine clearance (CrCl) [abstract]. J Clin Oncol 2007;25:Abstract 7034. Available at:
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/7034.

125. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, et al. Characteristics associated with important clinical end points in patients with chronic lymphocytic leukemia at initial treatment. J Clin Oncol 2009;27:1637-1643. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224852>.

126. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, et al. Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2007;109:4679-4685. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17299097>.

127. Molica S, Mauro FR, Callea V, et al. The utility of a prognostic index for predicting time to first treatment in early chronic lymphocytic leukemia: the GIMEMA experience. Haematologica 2010;95:464-469. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19903673>.

128. Shanafelt TD, Jenkins G, Call TG, et al. Validation of a new prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. Cancer 2009;115:363-372. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19090008>.

129. Neilson JR, Auer R, White D, et al. Deletions at 11q identify a subset of patients with typical CLL who show consistent disease

progression and reduced survival. *Leukemia* 1997;11:1929-1932. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9369428>.

130. Austen B, Skowronska A, Baker C, et al. Mutation status of the residual ATM allele is an important determinant of the cellular response to chemotherapy and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia containing an 11q deletion. *J Clin Oncol* 2007;25:5448-5457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968022>.

131. Tsimberidou AM, Tam C, Abruzzo LV, et al. Chemoimmunotherapy may overcome the adverse prognostic significance of 11q deletion in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2009;115:373-380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117034>.

132. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164-1174. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888994>.

133. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, et al. Genomic Aberrations, VH Mutation Status and Outcome after Fludarabine and Cyclophosphamide (FC) or FC Plus Rituximab (FCR) in the CLL8 Trial [abstract]. *Blood* 2008;112:Abstract 781. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;112/11/781>.

134. Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:230-239. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17658394>.

135. Stilgenbauer S, Sander S, Bullinger L, et al. Clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia: acquisition of high-risk genomic aberrations associated with unmutated VH, resistance to therapy, and

short survival. *Haematologica* 2007;92:1242-1245. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17666364>.

136. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, et al. TP53 Mutation and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:4473-4479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20697090>.

137. Zenz T, Hoth P, Busch R, et al. TP53 mutations and outcome after fludarabine and cyclophosphamide (FC) or FC plus rituximab (FCR) in the CLL8 trial of the GCLLSG [abstract]. *Blood* 2009;114:Abstract 1267. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/1267>.

138. Gonzalez D, Martinez P, Wade R, et al. Mutational status of the TP53 gene as a predictor of response and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the LRF CLL4 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2223-2229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21483000>.

139. Rossi D, Cerri M, Deambrogi C, et al. The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness. *Clin Cancer Res* 2009;15:995-1004. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188171>.

140. Zenz T, Mohr J, Edelmann J, et al. Treatment resistance in chronic lymphocytic leukemia: the role of the p53 pathway. *Leuk Lymphoma* 2009;50:510-513. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19347737>.

141. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Chemoimmunotherapy With Fludarabine and Rituximab Produces Extended Overall Survival and Progression-Free Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia: Long-Term Follow-Up of CALGB Study 9712. *Journal of Clinical Oncology* 2011;Feb.14; Epub ahead of print. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21321292>.

142. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219-234. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1139039>.

143. Binet J, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48:198-206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7237385>.

144. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996;87:4990-4997. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8652811>.

145. Raphael B, Andersen JW, Silber R, et al. Comparison of chlorambucil and prednisone versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone as initial treatment for chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of an Eastern Cooperative Oncology Group randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 1991;9:770-776. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2016618>.

146. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1750-1757. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11114313>.

147. Lepage M, Chevret S, Cazin B, et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood* 2001;98:2319-2325. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11588025>.

148. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Chronic Lymphocytic Leukemia. Bethesda, MD: 2011. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>. Accessed July 2011.

149. Eichhorst B, Goede V, Hallek M. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2009;50:171-178. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19197731>.

150. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009;114:3382-3391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19605849>.

151. Hainsworth JD, Litchy S, Barton JH, et al. Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2003;21:1746-1751. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12721250>.

152. Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009;23:1779-1789. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19693094>.

153. Foa R, Alietti A, Guarini A, et al. A phase II study of chlorambucil rituximab (CLB-R) followed by R maintenance vs observation in elderly patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL): Induction phase results [abstract]. *Haematologica* 2011;96 (Supple 2):Abstract 532. Available at: <http://www.eventure-online.com/eventure/publicAbstractView.do?id=161508&congressId=4634>.

154. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, et al. Rituximab plus chlorambucil (R-Chlorambucil) as first-line treatment for chronic lymphocytic leukaemia (CLL): Final analysis of an open-label phase II study [abstract] *Ann Oncol* 2011;22 (Supple 4):Abstract 120. Available at: http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_4/iv123.full.pdf+html.

155. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006;107:885-891. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16219797>.

156. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J Clin Oncol* 2007;25:793-798. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17283364>.

157. Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood* 2003;101:6-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393429>.

158. Byrd JC, Rai K, Peterson BL, et al. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood* 2005;105:49-53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15138165>.

159. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:4079-4088. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15767648>.

160. Parikh SA, Wierda WG, Badoux X, et al. Comparison of fludarabine (F) plus cyclophosphamide (C) versus FC plus rituximab (R) in previously untreated Rai stage III/IV chronic lymphocytic leukemia (CLL). *J Clin Oncol* 2010;28:Abstract 6519. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/6519.

161. Kay NE, Geyer SM, Call TG, et al. Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007;109:405-411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008537>.

162. Reynolds C, Di Bella N, Lyons RM, et al. Phase III trial of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab vs. pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab in B-cell chronic lymphocytic leukemia [abstract]. *Blood* 2008;112:Abstract 327. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/327>.

163. Kay NE, Wu W, Kabat B, et al. Pentostatin and rituximab therapy for previously untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2010;116:2180-2187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20187101>.

164. Leoni LM, Bailey B, Reifert J, et al. Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. *Clin Cancer Res* 2008;14:309-317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172283>.

165. Strumberg D, Harstrick A, Doll K, et al. Bendamustine hydrochloride activity against doxorubicin-resistant human breast carcinoma cell lines. *Anticancer Drugs* 1996;7:415-421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8826610>.

166. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:4378-4384. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652068>.

167. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine induces higher remission rates, prolongs progression free survival as well as time to next treatment, and improves overall survival for

patients in complete remission without compromising quality of life when compared to chlorambucil in first line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2010;116:2449. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/2449>.

168. Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia -Consistent Superiority Over Chlorambucil in Elderly Patients and Across Clinically Defined Risk Groups [abstract 2367]. *Blood* 2009;114:Abstract 2367. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/2367>.

169. Fischer K, Cramer P, Stilgenbauer S, et al. Bendamustine combined with rituximab (BR) in first-line therapy of advanced CLL: a multicenter phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG) [abstract]. *Blood* 2009;114:Abstract 205. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/205>.

170. Lundin J, Kimby E, Bjorkholm M, et al. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood* 2002;100:768-773. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12130484>.

171. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007;25:5616-5623. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984186>.

172. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood* 2004;103:3278-3281. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14726385>.

173. Osuji NC, Del Giudice I, Matutes E, et al. The efficacy of alemtuzumab for refractory chronic lymphocytic leukemia in relation to

cytogenetic abnormalities of p53. *Haematologica* 2005;90:1435-1436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16219582>.

174. Stilgenbauer S, Dohner H. Campath-1H-induced complete remission of chronic lymphocytic leukemia despite p53 gene mutation and resistance to chemotherapy. *N Engl J Med* 2002;347:452-453. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12167696>.

175. Zenz T, Habe S, Denzel T, et al. Detailed analysis of p53 pathway defects in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): dissecting the contribution of 17p deletion, TP53 mutation, p53-p21 dysfunction, and miR34a in a prospective clinical trial. *Blood* 2009;114:2589-2597. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19643983>.

176. Wierda W, O'Brien S, Wen S, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:4070-4078. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15767647>.

177. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood* 2011;117:3016-3024. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21245487>.

178. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1756-1765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194844>.

179. Lamanna N, Kalaycio M, Maslak P, et al. Pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab is an active, well-tolerated regimen for patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2006;24:1575-1581. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16520464>.

180. Weiss MA, Maslak PG, Jurcic JG, et al. Pentostatin and cyclophosphamide: an effective new regimen in previously treated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21:1278-1284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12663715>.

181. Tsimberidou AM, Wierda WG, Plunkett W, et al. Phase I-II study of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab combination therapy in patients with Richter's syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26:196-203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182662>.

182. Tsimberidou AM, Wierda WG, Wen S, et al. Results of a phase I-II clinical trial of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab (OFAR) combination therapy in patients with aggressive, relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) and Richter syndrome (RS). *Blood* 2010;116:923. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/923>.

183. Fischer K, Stilgenbauer S, Schweighofer CD, et al. Bendamustine in combination with rituximab (BR) for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL): a multicentre phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG) [abstract 330]. *Blood* 2008;112:Abstract 330. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/330>.

184. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine Combined With Rituximab in Patients With Relapsed and/or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011;35:59-3566. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844497>.

185. Bowen DA, Call TG, Jenkins GD, et al. Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. *Leuk Lymphoma* 2007;48:2412-2417. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18067017>.

186. Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2008;22:2048-2053. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18754025>.

187. Dungarwalla M, Evans SO, Riley U, et al. High dose methylprednisolone and rituximab is an effective therapy in advanced refractory chronic lymphocytic leukemia resistant to fludarabine therapy. *Haematologica* 2008;93:475-476. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18310545>.

188. Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002;99:3554-3561. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11986207>.

189. Varghese AM, Sayala HA, Moreton P, et al. Long term survival report of the UKCLL02 trial: a phase II study of subcutaneous alemtuzumab in patients with fludarabine refractory CLL (on behalf of the NCRI CLL trials sub-group). *Blood* 2010;116:922. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/922>.

190. Fiegl M, Erdel M, Tinhofer I, et al. Clinical outcome of pretreated B-cell chronic lymphocytic leukemia following alemtuzumab therapy: a retrospective study on various cytogenetic risk categories. *Annals of Oncology* 2010;21:2410-2419. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20466745>.

191. Fiegl M, Falkner A, Hopfinger G, et al. Routine clinical use of alemtuzumab in patients with heavily pretreated B-cell chronic lymphocytic leukemia: a nation-wide retrospective study in Austria. *Cancer* 2006;107:2408-2416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054106>.

192. Cortelezzi A, Pasquini MC, Sarina B, et al. A pilot study of low-dose subcutaneous alemtuzumab therapy for patients with chemotherapy-refractory chronic lymphocytic leukemia.

Haematologica 2005;90:410-412. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15749678>.

193. Karlsson C, Lundin J, Kimby E, et al. Phase II study of subcutaneous alemtuzumab without dose escalation in patients with advanced-stage, relapsed chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2009;144:78-85. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19016731>.

194. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2009;27:3994-4001. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19597025>.

195. Cortelezzi A, Pasquini MC, Gardellini A, et al. Low-dose subcutaneous alemtuzumab in refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL): results of a prospective, single-arm multicentre study. Leukemia 2009;23:2027-2033. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19641526>.

196. Nguyen DD, Cao TM, Dugan K, et al. Cytomegalovirus viremia during Campath-1H therapy for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia. Clin Lymphoma 2002;3:105-110. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12435283>.

197. Elter T, Borchmann P, Schulz H, et al. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II trial. J Clin Oncol 2005;23:7024-7031. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145065>.

198. Elter T, Gercheva-Kyuchukova L, Pylypenko H, et al. Fludarabine plus alemtuzumab versus fludarabine alone in patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia: a randomised

phase 3 trial. Lancet Oncol 2011. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21992852>.

199. Engert A, Gercheva L, Robak T, et al. Improved Progression-Free Survival (PFS) of Alemtuzumab (Campath(R), MabCampath(R)) Plus Fludarabine (Fludara(R)) Versus Fludarabine Alone as Second-Line Treatment of Patients with B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia: Preliminary Results From a Phase III Randomized Trial [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 537. Available at:
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;114/22/537>.

200. Elter T, James R, Stilgenbauer S, et al. Chemoimmuno-Therapy with Fludarabine, Cyclophosphamide and Alemtuzumab (FC-Cam) in Patients with Relapsed or Genetic High-Risk CLL: Final Analysis of the CLL2L Trial of the German CLL Study Group [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 209. Available at:
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;114/22/209>.

201. Faderl S, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Alemtuzumab by continuous intravenous infusion followed by subcutaneous injection plus rituximab in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia recurrence. Cancer 2010;116:2360-2365. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20225334>.

202. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Cyclophosphamide, fludarabine, rituximab and alemtuzumab (CFAR) as salvage therapy for heavily pre-treated patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2011. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670470>.

203. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2010;28:1749-1755. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194866>.

204. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Final analysis from the international trial of single-agent ofatumumab in patients with fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 921. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/921>.

205. Gribben JG, Zahrieh D, Stephans K, et al. Autologous and allogeneic stem cell transplantations for poor-risk chronic lymphocytic leukemia. Blood 2005;106:4389-4396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16131571>.

206. Khouiri IF, Keating MJ, Saliba RM, Champlin RE. Long-term follow-up of patients with CLL treated with allogeneic hematopoietic transplantation. Cytotherapy 2002;4:217-221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12194718>.

207. Sorrow ML, Storer BE, Sandmaier BM, et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. J Clin Oncol 2008;26:4912-4920. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794548>.

208. Khouiri IF, Saliba RM, Admirand J, et al. Graft-versus-leukaemia effect after non-myeloablative haematopoietic transplantation can overcome the unfavourable expression of ZAP-70 in refractory chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2007;137:355-363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17456058>.

209. Moreno C, Villamor N, Colomer D, et al. Allogeneic stem-cell transplantation may overcome the adverse prognosis of unmutated VH gene in patients with chronic lymphocytic leukemia. Journal of Clinical Oncology 2005;23:3433-3438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809449>.

210. Schetelig J, van Biezen A, Brand R, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: a retrospective European Group for Blood

and Marrow Transplantation analysis. J Clin Oncol 2008;26:5094-5100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711173>.

211. Dreger P, Stilgenbauer S, Boettcher S, et al. Prognostic factors for outcome of nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation (NST) in poor-risk chronic lymphocytic leukemia (CLL): final results from a prospective multicenter trial (GCLLSG CLL3X study) [abstract]. Blood 2008;112:Abstract 565. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/565>.

212. Dreger P, Dohner H, Ritgen M, et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. Blood 2010;116:2438-2447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20595516>.

213. Tsimberidou AM, Keating MJ. Treatment of fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. Cancer 2009;115:2824-2836. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19402170>.

214. Salvi F, Miller MD, Grilli A, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. J Am Geriatr Soc 2008;56:1926-1931. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18811613>.

215. Cazin B, Divine M, Lepretre S, et al. High efficacy with five days schedule of oral fludarabine phosphate and cyclophosphamide in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2008;143:54-59. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18710390>.

216. Dearden CE, Richards S, Else M, et al. A comparison of the efficacy and safety of oral and intravenous fludarabine in chronic lymphocytic leukemia in the LRF CLL4 trial. Cancer 2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21157963>.

217. Rossi JF, van Hoof A, de Boeck K, et al. Efficacy and safety of oral fludarabine phosphate in previously untreated patients with

chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2004;22:1260-1267. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051774>.

218. Keating MJ, Wierda WG, Tam CS, et al. Long term outcome following treatment failure of FCR chemoimmunotherapy as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 2381. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/2381>.

219. Rossi D, Gaidano G. Richter syndrome: molecular insights and clinical perspectives. Hematol Oncol 2009;27:1-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19206112>.

220. Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. Cancer 2005;103:216-228. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15578683>.

221. Tsimberidou AM, O'Brien S, Kantarjian HM, et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: the M. D. Anderson Cancer Center experience. Cancer 2006;107:1294-1302. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16902984>.

222. Tsimberidou AM, O'Brien S, Khouri I, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation. J Clin Oncol 2006;24:2343-2351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16710033>.

223. Rodriguez J, Keating MJ, O'Brien S, et al. Allogeneic haematopoietic transplantation for Richter's syndrome. Br J Haematol 2000;110:897-899. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/11054078>.

224. Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Cortes J, et al. Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin, and dexamethasone plus rituximab and granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) alternating with methotrexate and

cytarabine plus rituximab and GM-CSF in patients with Richter syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. Cancer 2003;97:1711-1720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655528>.

225. Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches. Best Pract Res Clin Haematol 2010;23:145-153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620978>.

226. Tsai HT, Caporaso NE, Kyle RA, et al. Evidence of serum immunoglobulin abnormalities up to 9.8 years before diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: a prospective study. Blood 2009;114:4928-4932. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19828698>.

227. Perkins JG, Flynn JM, Howard RS, Byrd JC. Frequency and type of serious infections in fludarabine-refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma. Cancer 2002;94:2033-2039. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11932906>.

228. Chapel H, Dicato M, Gamm H, et al. Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a comparison of two dose regimes. Br J Haematol 1994;88:209-212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7803248>.

229. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 1988;319:902-907. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2901668>.

230. Boughton BJ, Jackson N, Lim S, Smith N. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia. Clin Lab Haematol 1995;17:75-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7621634>.

231. Molica S, Musto P, Chiurazzi F, et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIg) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. *Haematologica* 1996;81:121-126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8641639>.

232. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leukemia & Lymphoma* 2009;50:764-772. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330654>.

233. Sinisalo M, Vilpo J, Itala M, et al. Antibody response to 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine* 2007;26:82-87. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18053620>.

234. Sinisalo M, Aittoniemi J, Kayhty H, Vilpo J. Vaccination against infections in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003;44:649-652. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12769342>.

235. Van der Velden AM, Van Velzen-Blad H, Claessen AM, et al. The effect of ranitidine on antibody responses to polysaccharide vaccines in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Haematol* 2007;79:47-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532765>.

236. Jurlander J, de Nully Brown P, Skov PS, et al. Improved vaccination response during ranitidine treatment, and increased plasma histamine concentrations, in patients with B cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1995;9:1902-1909. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7475282>.

237. O'Brien S, Ravandi F, Riehl T, et al. Valganciclovir prevents cytomegalovirus reactivation in patients receiving alemtuzumab-based therapy. *Blood* 2008;111:1816-1819. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18039954>.

238. Laurenti L, Piccioni P, Cattani P, et al. Cytomegalovirus reactivation during alemtuzumab therapy for chronic lymphocytic leukemia: incidence and treatment with oral ganciclovir. *Haematologica* 2004;89:1248-1252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15477211>.

239. Visani G, Mele A, Guiducci B, et al. An observational study of once weekly intravenous ganciclovir as CMV prophylaxis in heavily pre-treated chronic lymphocytic leukemia patients receiving subcutaneous alemtuzumab. *Leuk Lymphoma* 2006;47:2542-2546. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17169798>.

240. O'Brien SM, Keating MJ, Mocarski ES. Updated guidelines on the management of cytomegalovirus reactivation in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;7:125-130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17026823>.

241. Dearden C. Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;2008:450-456. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074125>.

242. Ding W, Zent CS. Diagnosis and management of autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2007;5:257-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17607284>.

243. Borthakur G, O'Brien S, Wierda WG, et al. Immune anaemias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab – incidence and predictors. *British Journal of Haematology* 2007;136:800-805. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17341265>.

244. Barcellini W, Capalbo S, Agostinelli R, et al. Relationship between autoimmune phenomena and disease stage and therapy in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2006;91:1689-1692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17145607>.

245. Zanotti R, Frattini F, Ghia P, et al. ZAP-70 expression is associated with increased risk of autoimmune cytopenias in CLL patients. *Am J Hematol* 2010;85:494-498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20575031>.

246. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, et al. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood* 2010;116:4771-4776. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20736453>.

247. Visco C, Ruggeri M, Laura Evangelista M, et al. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111:1110-1116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17986663>.

248. Cortes J, O'Brien S, Loscertales J, et al. Cyclosporin A for the treatment of cytopenia associated with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2001;92:2016-2022. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11596014>.

249. D'Arena G, Laurenti L, Capalbo S, et al. Rituximab therapy for chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2006;81:598-602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16823816>.

250. Gupta N, Kavuru S, Patel D, et al. Rituximab-based chemotherapy for steroid-refractory autoimmune hemolytic anemia of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2002;16:2092-2095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12357362>.

251. Berentsen S. Rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias. *Haematologica* 2007;92:1589-1596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18055980>.

252. Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase

2 study. *Blood* 2008;112:925-926. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18463354>.

253. Hegde UP, Wilson WH, White T, Cheson BD. Rituximab treatment of refractory fludarabine-associated immune thrombocytopenia in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;100:2260-2262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12200396>.

254. Shanafelt TD, Madueme HL, Wolf RC, Tefferi A. Rituximab for immune cytopenia in adults: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, and Evans syndrome. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1340-1346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14601692>.

255. Ghazal H. Successful treatment of pure red cell aplasia with rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;99:1092-1094. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11807020>.

256. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:395-403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242413>.

257. Kuter DJ, Rummel MJ, Boccia R, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine* 2010;363:1889-1899. Available at: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1002625>.

258. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007;357:2237-2247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18046028>.

259. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients

with chronic ITP. Blood 2009;113:2161-2171. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18981291>.

260. Dearden C, Wade R, Else M, et al. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. Blood 2008;111:1820-1826. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18055869>.

261. Foucar K, Falini B, Catovsky D, Stein H. Hairy cell leukaemia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours or Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008.

262. Grever MR, Lozanski G. Modern strategies for hairy cell leukemia. J Clin Oncol 2011;29:583-590. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220590>.

263. Grever MR. How I treat hairy cell leukemia. Blood 2010;115:21-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19843881>.

264. Piris M, Foucar K, Mollejo M, et al. Splenic B-cell lymphoma/leukaemia, unclassifiable. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours or Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008.

265. Robak T. Hairy-cell leukemia variant: recent view on diagnosis, biology and treatment. Cancer Treat Rev 2011;37:3-10. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20558005>.

266. Stetler-Stevenson M, Tembhare PR. Diagnosis of hairy cell leukemia by flow cytometry. Leuk Lymphoma 2011;52 Suppl 2:11-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21504292>.

267. Arons E, Sunshine J, Suntum T, Kreitman RJ. Somatic hypermutation and VH gene usage in hairy cell leukaemia. Br J

Haematol 2006;133:504-512. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681637>.

268. Forconi F, Sozzi E, Cencini E, et al. Hairy cell leukemias with unmutated IGHV genes define the minor subset refractory to single-agent cladribine and with more aggressive behavior. Blood 2009;114:4696-4702. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19667403>.

269. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. N Engl J Med 2011;364:2305-2315. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21663470>.

270. Arcaini L, Zibellini S, Boveri E, et al. The BRAF V600E mutation in hairy cell leukemia and other mature B-cell neoplasms. Blood 2012;119:188-191. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22072557>.

271. Boyd EM, Bench AJ, van 't Veer MB, et al. High resolution melting analysis for detection of BRAF exon 15 mutations in hairy cell leukaemia and other lymphoid malignancies. Br J Haematol 2011;155:609-612. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21910720>.

272. Xi L, Arons E, Navarro W, et al. Both variant and IGHV4-34-expressing hairy cell leukemia lack the BRAF V600E mutation. Blood 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22210875>.

273. Benz R, Siciliano RD, Stussi G, Fehr J. Long-term follow-up of interferon-alpha induction and low-dose maintenance therapy in hairy cell leukemia. Eur J Haematol 2009;82:194-200. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19077050>.

274. Damasio EE, Clavio M, Masoudi B, et al. Alpha-interferon as induction and maintenance therapy in hairy cell leukemia: a long-term follow-up analysis. Eur J Haematol 2000;64:47-52. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10680705>.

275. Federico M, Frassoldati A, Lamparelli T, et al. Long-term results of alpha interferon as initial therapy and splenectomy as consolidation therapy in patients with hairy cell leukemia. Final report from the Italian Cooperative Group for HCL. Ann Oncol 1994;5:725-731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7826905>.

276. Dearden CE, Else M, Catovsky D. Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia. Leuk Lymphoma 2011;52 Suppl 2:21-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21599603>.

277. Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. Br J Haematol 2009;145:733-740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19344416>.

278. Flinn IW, Kopecky KJ, Foucar MK, et al. Long-term follow-up of remission duration, mortality, and second malignancies in hairy cell leukemia patients treated with pentostatin. Blood 2000;96:2981-2986. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11049974>.

279. Grever M, Kopecky K, Foucar MK, et al. Randomized comparison of pentostatin versus interferon alfa-2a in previously untreated patients with hairy cell leukemia: an intergroup study. J Clin Oncol 1995;13:974-982. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7707126>.

280. Kraut EH, Bouroncle BA, Grever MR. Low-dose deoxycoryformycin in the treatment of hairy cell leukemia. Blood 1986;68:1119-1122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3490287>.

281. Maloisel F, Benboubker L, Gardembas M, et al. Long-term outcome with pentostatin treatment in hairy cell leukemia patients. A French retrospective study of 238 patients. Leukemia 2003;17:45-51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12529659>.

282. Spiers AS, Parekh SJ, Bishop MB. Hairy-cell leukemia: induction of complete remission with pentostatin (2'-deoxycoryformycin). J Clin Oncol 1984;2:1336-1342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6334721>.

283. Chadha P, Rademaker AW, Mendiratta P, et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience. Blood 2005;106:241-246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15761021>.

284. Goodman GR, Burian C, Koziol JA, Saven A. Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine. J Clin Oncol 2003;21:891-896. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610190>.

285. Jehn U, Bartl R, Dietzfelbinger H, et al. An update: 12-year follow-up of patients with hairy cell leukemia following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. Leukemia 2004;18:1476-1481. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15229616>.

286. Piro LD, Carrera CJ, Carson DA, Beutler E. Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. N Engl J Med 1990;322:1117-1121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1969613>.

287. Saven A, Burian C, Koziol JA, Piro LD. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. Blood 1998;92:1918-1926. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9731048>.

288. Tallman MS, Hakimian D, Variakojis D, et al. A single cycle of 2-chlorodeoxyadenosine results in complete remission in the majority of patients with hairy cell leukemia. Blood 1992;80:2203-2209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1358262>.

289. Zinzani PL, Tani M, Marchi E, et al. Long-term follow-up of front-line treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine.

Haematologica 2004;89:309-313. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020269>.

290. Lauria F, Bocchia M, Marotta G, et al. Weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy-cell leukemia is effective and reduces infectious complications. Haematologica 1999;84:22-25. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10091389>.

291. Robak T, Jamrozik K, Gora-Tybor J, et al. Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomized, multicenter trial. Blood 2007;109:3672-3675. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17209059>.

292. von Rohr A, Schmitz SF, Tichelli A, et al. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study. Ann Oncol 2002;13:1641-1649. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377655>.

293. Zenhausern R, Schmitz SF, Solenthaler M, et al. Randomized trial of daily versus weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy cell leukemia: a multicenter phase III trial (SAKK 32/98). Leuk Lymphoma 2009;50:1501-1511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19672771>.

294. Else M, Ruchlemer R, Osuji N, et al. Long remissions in hairy cell leukemia with purine analogs: a report of 219 patients with a median follow-up of 12.5 years. Cancer 2005;104:2442-2448. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16245328>.

295. Lauria F, Lenoci M, Annino L, et al. Efficacy of anti-CD20 monoclonal antibodies (Mabthera) in patients with progressed hairy cell leukemia. Haematologica 2001;86:1046-1050. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11602410>.

296. Nieva J, Bethel K, Saven A. Phase 2 study of rituximab in the treatment of cladribine-failed patients with hairy cell leukemia. Blood

2003;102:810-813. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12663446>.

297. Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C, et al. Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. Blood 2003;102:3906-3911. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12816862>.

298. Zenhausern R, Simcock M, Gratwohl A, et al. Rituximab in patients with hairy cell leukemia relapsing after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine (SAKK 31/98). Haematologica 2008;93:1426-1428. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18603561>.

299. Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. Rituximab with pentostatin or cladribine: an effective combination treatment for hairy cell leukemia after disease recurrence. Leuk Lymphoma 2011;52 Suppl 2:75-78. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21504288>.

300. Else M, Osuji N, Forconi F, et al. The role of rituximab in combination with pentostatin or cladribine for the treatment of recurrent/refractory hairy cell leukemia. Cancer 2007;110:2240-2247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17886250>.

301. Ravandi F, Jorgensen JL, O'Brien SM, et al. Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukemia. Blood 2006;107:4658-4662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16497968>.

302. Ravandi F, O'Brien S, Jorgensen J, et al. Phase 2 study of cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukemia. Blood 2011;118:3818-3823. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21821712>.

303. Gerrie AS, Zypchen LN, Connors JM. Fludarabine and rituximab for relapsed or refractory hairy cell leukemia. Blood 2012;119:1988-1991. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22223825>.

304. Kreitman RJ, Stetler-Stevenson M, Margulies I, et al. Phase II trial of recombinant immunotoxin RFB4(dsFv)-PE38 (BL22) in patients

with hairy cell leukemia. J Clin Oncol 2009;27:2983-2990. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414673>.

305. Kreitman RJ, Tallman MS, Robak T, et al. Phase I Trial of Anti-CD22 Recombinant Immunotoxin Moxetumomab Pasudotox (CAT-8015 or HA22) in Patients With Hairy Cell Leukemia. J Clin Oncol 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22355053>.

306. Koster A, Tromp HA, Raemaekers JM, et al. The prognostic significance of the intra-follicular tumor cell proliferative rate in follicular lymphoma. Haematologica 2007;92:184-190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296567>.

307. Wang SA, Wang L, Hochberg EP, et al. Low histologic grade follicular lymphoma with high proliferation index: morphologic and clinical features. Am J Surg Pathol 2005;29:1490-1496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16224216>.

308. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004;104:1258-1265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126323>.

309. Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR, et al. Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study. J Clin Oncol 2009;27:1202-1208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19204203>.

310. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. J Clin Oncol 2009;27:4555-4562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652063>.

311. Bain BJ. Bone marrow trephine biopsy. J Clin Pathol 2001;54:737-742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11577117>.

312. Bishop PW, McNally K, Harris M. Audit of bone marrow trephines. J Clin Pathol 1992;45:1105-1108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1479037>.

313. Schoder H, Noy A, Gonen M, et al. Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2005;23:4643-4651. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837966>.

314. Campbell BA, Voss N, Woods R, et al. Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma: involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy. Cancer 2010;116:3797-3806. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/20564082>.

315. Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:928-934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16243446>.

316. Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. J Clin Oncol 1996;14:1282-1290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648385>.

317. Wilder RB, Jones D, Tucker SL, et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:1219-1227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11728680>.

318. Advani R, Rosenberg S, Horning S. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. J Clin Oncol 2004;22:1454-1459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15024027>.

319. McLaughlin P, Fuller L, Redman J, et al. Stage I-II low-grade lymphomas: a prospective trial of combination chemotherapy and radiotherapy. *Ann Oncol* 1991;2 Suppl 2:137-140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/1710918>.

320. Yahalom J, Varsos G, Fuks Z, et al. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy after radiation therapy in stage I low-grade and intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. Results of a prospective randomized study. *Cancer* 1993;71:2342-2350. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8453557>.

321. Young RC, Longo DL, Glatstein E, et al. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol* 1988;25:11-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/2456618>.

322. Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol* 1997;15:1110-1117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/9060552>.

323. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12932382>.

324. 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. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/6>.

325. Kahl BS, Hong F, Williams ME, et al. Results of Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402 (RESORT): A Randomized Phase III Study Comparing Two Different Rituximab Dosing Strategies for Low Tumor Burden Follicular Lymphoma [abstract]. *Blood* 2011;118:Abstract LBA-6. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/3-a>.

326. Colombat P, Salles G, Brousse N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001;97:101-106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11133748>.

327. Witzig TE, Vukov AM, Habermann TM, et al. Rituximab therapy for patients with newly diagnosed, advanced-stage, follicular grade I non-Hodgkin's lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol* 2005;23:1103-1108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15657404>.

328. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825-2833. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704735>.

329. Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, et al. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol* 2004;22:4711-4716. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15483015>.

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

Study Group. Blood 2005;106:3725-3732. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16123223>.

331. Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood 2005;105:1417-1423. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15494430>.

332. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol 2008;26:4579-4586. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18662969>.

333. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2007;99:706-714. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470738>.

334. 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. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458242>.

335. Buske C, Kneba M, Lengfelder E, et al. Front - line combined immuno-chemotherapy (R-CHOP) significantly improves the time to treatment failure and overall survival in elderly patients with advanced stage follicular lymphoma - results of a prospective randomized trial of the german low grade lymphoma study group (GLSG) [abstract] Blood 2006;108:Abstract 482. Available at:
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/108/11/482>.

336. Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, et al. Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. J Clin Oncol 2005;23:694-704. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681517>.

337. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 2004;104:3064-3071. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284112>.

338. McLaughlin P, Hagemeister FB, Rodriguez MA, et al. Safety of fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone combined with rituximab in the treatment of stage IV indolent lymphoma. Semin Oncol 2000;27:37-41. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11225999>.

339. Zinzani PL, Pulsoni A, Perrotti A, et al. Fludarabine plus mitoxantrone with and without rituximab versus CHOP with and without rituximab as front-line treatment for patients with follicular lymphoma. J Clin Oncol 2004;22:2654-2661. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15159414>.

340. Liu Q, Fayad L, Cabanillas F, et al. Improvement of overall and failure-free survival in stage IV follicular lymphoma: 25 years of treatment experience at The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. J Clin Oncol 2006;24:1582-1589. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16575009>.

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

342. Nastoupil L, Sinha R, Byrtek M, et al. A Comparison of the Effectiveness of First-Line Chemoimmunotherapy Regimens for

Follicular Lymphoma (FL) Used in the United States [abstract]. Blood 2011;118:Abstract 97. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/97>.

343. Federico M, Luminari S, Dondi A, et al. R-CVP vs R-CHOP vs R-FM for the initial treatment of patients with advanced stage follicular lymphoma. Preliminary results of FOLL05 IIL Trial [abstract 135]. Ann Oncol 2011;22 (Suppl 4). Available at: http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_4/iv128.full.pdf+html.

344. Kalaycio M, Rybicki L, Pohlman B, et al. Risk factors before autologous stem-cell transplantation for lymphoma predict for secondary myelodysplasia and acute myelogenous leukemia. J Clin Oncol 2006;24:3604-3610. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16877727>.

345. Ketterer N, Salles G, Moullet I, et al. Factors associated with successful mobilization of peripheral blood progenitor cells in 200 patients with lymphoid malignancies. Br J Haematol 1998;103:235-242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9792315>.

346. Micallef IN, Apostolidis J, Rohatiner AZ, et al. Factors which predict unsuccessful mobilisation of peripheral blood progenitor cells following G-CSF alone in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Hematol J 2000;1:367-373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920216>.

347. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: final results of a randomized phase III study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany) [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 405. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/405>.

348. Fowler N, Kahl BS, Lee P, et al. Bortezomib, Bendamustine, and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: The Phase II VERTICAL Study. J Clin Oncol 2011;29:3389-3395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810687>.

349. Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL, et al. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. Blood 2011;117:2807-2812. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239695>.

350. Friedberg JW, Cohen P, Chen L, et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. J Clin Oncol 2008;26:204-210. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182663>.

351. Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a multicenter study. Cancer 2010;116:106-114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19890959>.

352. Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008;26:4473-4479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18626004>.

353. Rummel MJ, Kaiser U, Balser C, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab in patients with relapsed follicular, indolent and mantle cell lymphomas - final results of the randomized phase III study NHL 2-2003 on behalf of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany) [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 856. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/856>.

354. Kaminski MS, Tuck M, Estes J, et al. 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2005;352:441-449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15689582>.

355. Vose JM, Wahl RL, Saleh M, et al. Multicenter phase II study of iodine-131 tositumomab for chemotherapy-relapsed/refractory low-grade and transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2000;18:1316-1323. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10715303>.

356. Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, et al. Pivotal study of iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2001;19:3918-3328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11579112>.

357. Horning SJ, Younes A, Jain V, et al. Efficacy and safety of tositumomab and iodine-131 tositumomab (Bexxar) in B-cell lymphoma, progressive after rituximab. *J Clin Oncol* 2005;23:712-719. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15613695>.

358. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3262-3269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12149300>.

359. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-2463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12011122>.

360. Gordon LI, Witzig T, Molina A, et al. Yttrium 90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy produces high response rates and durable remissions in patients with previously treated B-cell

lymphoma. *Clin Lymphoma* 2004;5:98-101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15453924>.

361. Kaminski MS, Tuck M, Estes J, et al. Tositumomab and iodine I-131 tositumomab for previously untreated, advanced-stage, follicular lymphoma: median 10 year follow-up results [abstract]. *Blood* 2009;114:Abstract 3759. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/3759>.

362. Scholz CW, Pinto A, Linkesch W, et al. 90Yttrium ibritumomab tiuxetan as first line treatment for follicular lymphoma. first results from an international phase II clinical trial [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 593. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/593>.

363. Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, et al. Tositumomab and I 131 Tositumomab achieves complete remissions lasting > 10 years in patients with chemotherapy-refractory low-grade and transformed B-cell lymphomas [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 3960. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/3960>.

364. Leonard JP, Coleman M, Kostakoglu L, et al. Abbreviated chemotherapy with fludarabine followed by tositumomab and iodine I 131 tositumomab for untreated follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5696-5704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16110029>.

365. Press OW, Unger JM, Braziel RM, et al. Phase II trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I-131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma: five-year follow-up of Southwest Oncology Group Protocol S9911. *J Clin Oncol* 2006;24:4143-4149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16896003>.

366. Press OW, Unger JM, Braziel RM, et al. A phase 2 trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I 131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin lymphoma: Southwest Oncology Group Protocol S9911. *Blood* 2003;102:1606-1612. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12738671>.

367. Link BK, Martin P, Kaminski MS, et al. Cyclophosphamide, vincristine, and prednisone followed by tositumomab and iodine-131-tositumomab in patients with untreated low-grade follicular lymphoma: eight-year follow-up of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2010;28:3035-3041. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20458031>.

368. Hainsworth JD, Spigel DR, Markus TM, et al. Rituximab plus short-duration chemotherapy followed by Yttrium-90 Ibritumomab tiuxetan as first-line treatment for patients with follicular non-Hodgkin lymphoma: a phase II trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:223-228. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19525191>.

369. Jacobs SA, Swerdlow SH, Kant J, et al. Phase II trial of short-course CHOP-R followed by 90Y-ibritumomab tiuxetan and extended rituximab in previously untreated follicular lymphoma. *Clin Cancer Res* 2008;14:7088-7094. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18981007>.

370. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5156-5164. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18854568>.

371. Zinzani PL, Tani M, Pulsoni A, et al. Fludarabine and mitoxantrone followed by yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in previously untreated patients with follicular non-Hodgkin lymphoma trial: a phase II non-randomised trial (FLUMIZ). *Lancet Oncol* 2008;9:352-358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18342572>.

372. Press OW, Unger JM, Rimsza LM, et al. A Phase III Randomized Intergroup Trial (SWOG S0016) of CHOP Chemotherapy Plus Rituximab Vs. CHOP Chemotherapy Plus Iodine-131-Tositumomab for the Treatment of Newly Diagnosed Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma [abstract]. *Blood* 2011;118:Abstract 98. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/98>.

373. Hagenbeek A, Radford J, Van Hoof A, et al. 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin(R)) consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-hodgkin's lymphoma: updated results after a median follow-up of 66.2 months from the international, randomized, phase iii First-Line Indolent Trial (FIT) in 414 patients [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 594. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/594>.

374. Ghielmini M, Schmitz SH, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103:4416-4423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14976046>.

375. 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. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:4480-4484. Available at: <http://jco.ascopubs.org/content/28/29/4480.abstract>.

376. Taverna CJ, Bassi S, Hitz F, et al. Rituximab maintenance treatment for a maximum of 5 years in follicular lymphoma: safety analysis of the randomized phase III trial SAKK 35/03. *Blood* 2010;116:1802. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/1802>.

377. Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, et al. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's

lymphoma--a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. J Clin Oncol 2005;23:1088-1095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15657401>.

378. Hochster H, Weller E, Gascoyne RD, et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. J Clin Oncol 2009;27:1607-1614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255334>.

379. Salles GA, Seymour JF, Feugier P, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with untreated high tumor burden follicular lymphoma after response to immunochemotherapy [abstract]. J Clin Oncol 2010;28:Abstract 8004. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/8004.

380. 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. The Lancet 2011;377:42-51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21176949>.

381. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood 2006;108:4003-4008. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16946304>.

382. van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. Blood 2006;108:3295-3301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16873669>.

383. van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol 2010;28:2853-2858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439641>.

384. Freedman AS, Neuberg D, Mauch P, et al. Long-term follow-up of autologous bone marrow transplantation in patients with relapsed follicular lymphoma. Blood 1999;94:3325-3333. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10552941>.

385. Rohatiner AZS, Nadler L, Davies AJ, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. J Clin Oncol 2007;25:2554-2559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17515573>.

386. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. J Clin Oncol 2003;21:3918-3927. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14517188>.

387. Sebban C, Brice P, Delarue R, et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. J Clin Oncol 2008;26:3614-3620. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559872>.

388. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. Bone Marrow Transplant 2003;31:667-678. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12692607>.

389. van Besien K, Loberiza FR, Bajorunaite R, et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for

follicular lymphoma. Blood 2003;102:3521-3529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893748>.

390. Hari P, Carreras J, Zhang M-J, et al. Allogeneic transplants in follicular lymphoma: higher risk of disease progression after reduced-intensity compared to myeloablative conditioning. Biol Blood Marrow Transplant 2008;14:236-245. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18215784>.

391. Bishu S, Quigley JM, Bishu SR, et al. Predictive value and diagnostic accuracy of F-18-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography treated grade 1 and 2 follicular lymphoma. Leuk Lymphoma 2007;48:1548-1555. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17701586>.

392. Blum RH, Seymour JF, Wirth A, et al. Frequent impact of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the staging and management of patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. Clin Lymphoma 2003;4:43-49. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837154>.

393. Karam M, Novak L, Cyriac J, et al. Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. Cancer 2006;107:175-183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16721817>.

394. Wohrer S, Jaeger U, Kletter K, et al. 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) visualizes follicular lymphoma irrespective of grading. Ann Oncol 2006;17:780-784. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16497824>.

395. Janikova A, Bolcak K, Pavlik T, et al. Value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of follicular lymphoma: the end of a dilemma? Clin Lymphoma Myeloma 2008;8:287-293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18854283>.

396. Zinzani PL, Musuraca G, Alinari L, et al. Predictive role of positron emission tomography in the outcome of patients with follicular lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma 2007;7:291-295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17324337>.

397. Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, et al. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:2307-2314. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20717826>.

398. Trotman J, Fournier M, Lamy T, et al. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. J Clin Oncol 2011;29:3194-3200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21747087>.

399. Noy A, Schoder H, Gonen M, et al. The majority of transformed lymphomas have high standardized uptake values (SUVs) on positron emission tomography (PET) scanning similar to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Ann Oncol 2009;20:508-512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139176>.

400. Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G, et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the cancer and leukemia group B. J Clin Oncol 2003;21:5-15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506163>.

401. Al-Tourah A, Chhanabhai M, Hoskins P, et al. Transformed lymphoma: incidence and long-term outcome [abstract]. Blood 2004;104:Abstract 3253. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/104/11/3253>.

402. Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's

lymphoma. J Clin Oncol 2008;26:5165-5169. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838711>.

403. Yuen AR, Kamel OW, Halpern J, Horning SJ. Long-term survival after histologic transformation of low-grade follicular lymphoma. J Clin Oncol 1995;13:1726-1733. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7602362>.

404. Aukema SM, Siebert R, Schuuring E, et al. Double-hit B-cell lymphomas. Blood 2011;117:2319-2331. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119107>.

405. Barrans S, Crouch S, Smith A, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. J Clin Oncol 2010;28:3360-3365. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498406>.

406. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. Blood 2009;114:3533-3537. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704118>.

407. Le Gouill S, Talmant P, Touzeau C, et al. The clinical presentation and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC rearrangement. Haematologica 2007;92:1335-1342. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024371>.

408. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med 1993;329:987-994. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8141877>.

409. Miller TP, Dahlborg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med

1998;339:21-26. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9647875>.

410. Shenkier TN, Voss N, Fairey R, et al. Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: an 18-year experience from the British Columbia Cancer Agency. J Clin Oncol 2002;20:197-204. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773170>.

411. Horning SJ, Weller E, Kim K, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. J Clin Oncol 2004;22:3032-3038. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15210738>.

412. Bonnet C, Fillet G, Mounier N, et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol 2007;25:787-792. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17228021>.

413. Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. J Clin Oncol 2008;26:2258-2263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413640>.

414. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol 2006;7:379-391. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648042>.

415. Reyes F, Lepage E, Ganem G, et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. N Engl J Med 2005;352:1197-1205. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15788496>.

416. Recher C, Coiffier B, Haioun C, et al. A prospective randomized study comparing dose intensive immunochemotherapy with R-ACVBP vs standard R-CHOP in younger patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Groupe d'Etude Des Lymphomes De l'Adulte (GELA) Study LNH03-2B. Blood 2010;116:109. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/109>.

417. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993;328:1002-1006. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7680764>.

418. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 2002;346:235-242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11807147>.

419. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol 2005;23:4117-4126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867204>.

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

421. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper L, et al. Randomised Intergroup Trial of First line Treatment for young Low-Risk Patients (<61 years) with Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (DLBCL) with a CHOP-like Regimen with or without the Anti-CD20 Antibody Rituximab - 6-Year Follow-up of the Mint Study of the Mabthera International Trial (MInT) Group [abstract]. Blood

2010;116:Abstract 111. Available at:

<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/111>.

422. Sonneveld P, van Putten W, Holte H, et al. Intensified CHOP with rituximab for intermediate or high-risk Non-hodgkin's lymphoma: interim analysis of a randomized phase III trial in elderly patients by the Dutch HOVON and Nordic Lymphoma Groups [abstract]. Blood 2005;106:Abstract 16. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/106/11/16>.

423. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2006;24:3121-3127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16754935>.

424. Blayney DW, LeBlanc ML, Grogan T, et al. Dose-intense chemotherapy every 2 weeks with dose-intense cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone may improve survival in intermediate- and high-grade lymphoma: a phase II study of the Southwest Oncology Group (SWOG 9349). J Clin Oncol 2003;21:2466-2473. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829664>.

425. Halaas JL, Moskowitz CH, Horwitz S, et al. R-CHOP-14 in patients with diffuse large B-cell lymphoma: feasibility and preliminary efficacy. Leuk Lymphoma 2005;46:541-547. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019482>.

426. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. Blood 2004;104:634-641. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15016643>.

427. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised

controlled trial (RICOVER-60). Lancet Oncol 2008;9:105-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18226581>.

428. Pfreundschuh M, Ziepert M, Zeynalova S, et al. Six versus eight cycles of biweekly CHOP-14 with or without R in elderly patients (pts) with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: Seven-year FU of the RICOVER-60 trial of the DSHNHL [abstract 8029]. J Clin Oncol 2011;29:Abstract 8029. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/8029.

429. Cunningham D, Smith P, Mouncey P, et al. R-CHOP14 versus R-CHOP21: Result of a randomized phase III trial for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma [abstract]. J Clin Oncol 2011;29 (Supple 15):Abstract 8000. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/8000.

430. Delarue R, Tilly H, Salles G, et al. R-CHOP14 compared to R-CHOP 21 in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: results of the interim analysis of the LNH03-6B GELA study [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 406. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/406>.

431. Purroy N, Lopez A, Vallespi T, et al. Dose-adjusted epoch plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor risk large B-cell lymphoma. A phase 2 study conducted by the Spanish PETHEMA Group [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 2701. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/2701>.

432. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378569>.

433. Arkenau HT, Chong G, Cunningham D, et al. The role of intrathecal chemotherapy prophylaxis in patients with diffuse large B-

cell lymphoma. Ann Oncol 2007;18:541-545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17164228>.

434. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16263574>.

435. Shimazu Y, Notohara K, Ueda Y. Diffuse large B-cell lymphoma with central nervous system relapse: prognosis and risk factors according to retrospective analysis from a single-center experience. Int J Hematol 2009;89:577-583. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19353238>.

436. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 2003;21:20-27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506165>.

437. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. Cancer 2010;116:4283-4290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564149>.

438. Chao NJ, Rosenberg SA, Horning SJ. CEPP(B): an effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1990;76:1293-1298. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2207307>.

439. Martino R, Perea G, Caballero MD, et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx), vincristine and prednisone (CCOP) in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: results from a prospective phase II study. Haematologica 2002;87:822-827. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12161358>.

440. Visani G, Guiducci B, D'Adamo F, et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisone (CDOP) plus rituximab is effective and well tolerated in poor performance status elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2005;46:477-479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15621843>.

441. Zaja F, Tomadini V, Zaccaria A, et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006;47:2174-2180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071492>.

442. Bessell EM, Burton A, Haynes AP, et al. A randomised multicentre trial of modified CHOP versus MCOP in patients aged 65 years and over with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14:258-267. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12562653>.

443. Bezwoda W, Rastogi RB, Erazo Valla A, et al. Long-term results of a multicentre randomised, comparative phase III trial of CHOP versus CNOP regimens in patients with intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphomas. Novantrone International Study Group. *Eur J Cancer* 1995;31A:903-911. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7646919>.

444. Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Michalis E, et al. A randomized trial comparing intensified CNOP vs. CHOP in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003;44:635-644. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12769340>.

445. Sonneveld P, de Ridder M, van der Lelie H, et al. Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995;13:2530-2539. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595704>.

446. Moccia AA, Schaff K, Hoskins P, et al. R-CHOP with etoposide substituted for doxorubicin (R-CEOP): excellent outcome in diffuse large b cell lymphoma for patients with a contraindication to anthracyclines [abstract]. *Blood* 2009;114:Abstract 408. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/408>.

447. Dupuis J, Itti E, Rahmouni A, et al. Response assessment after an inductive CHOP or CHOP-like regimen with or without rituximab in 103 patients with diffuse large B-cell lymphoma: integrating 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to the International Workshop Criteria. *Ann Oncol* 2009;20:503-507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074215>.

448. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, et al. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 2005;106:1376-1381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15860666>.

449. Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, et al. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma-comparison with CT. *Leuk Lymphoma* 2000;39:543-553. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342337>.

450. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Early restaging positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13:1356-1363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196360>.

451. Moskowitz CH, Schoder H, Teruya-Feldstein J, et al. Risk-adapted dose-dense immunochemotherapy determined by interim FDG-PET in advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:1896-1903. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20212248>.

452. Guppy AE, Tebbutt NC, Norman A, Cunningham D. The role of surveillance CT scans in patients with diffuse large B-cell non-

Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma 2003;44:123-125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12691151>.

453. Liedtke M, Hamlin PA, Moskowitz CH, Zelenetz AD. Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: a retrospective analysis of a uniformly-treated patient population. Ann Oncol 2006;17:909-913. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16672295>.

454. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, et al. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:1781-1787. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19273712>.

455. Petrausch U, Samaras P, Haile SR, et al. Risk-adapted FDG-PET/CT-based follow-up in patients with diffuse large B-cell lymphoma after first-line therapy. Ann Oncol 2010;21:1694-1698. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20139151>.

456. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol--a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. J Clin Oncol 2000;18:3025-3030. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944137>.

457. Le Gouill S, Milpied NJ, Lamy T, et al. First-line rituximab (R) high-dose therapy (R-HDT) versus R-CHOP14 for young adults with diffuse large B-cell lymphoma: Preliminary results of the GOELAMS 075 prospective multicenter randomized trial [abstract]. J Clin Oncol 2011;29:Abstract 8003. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/8003.

458. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, et al. Conventional chemoimmunotherapy (R-CHOEP-14) or high-dose therapy (R-Mega-CHOEP) for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: Final results of the randomized Mega-CHOEP trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL)

[abstract 8002]. J Clin Oncol 2011;29:Abstract 8002. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/8002.

459. Vitolo U, Chiappella A, Brusamolino E, et al. A randomized multicentre phase III study for first-line treatment of young patients with high risk (aaIPI 2-3) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Rituximab (R) plus dose-dense chemotherapy CHOP14/MegaCHOP14 with or without intensified high-dose chemotherapy (HDC) and autologous stem cell transplantation (ASCT). Results of DLCL04 trial of Italian Lymphoma Foundation (FIL) [Abstract 72] Ann Oncol 2011;22 (Supple 4). Available at: http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_4/iv106.full.pdf+html.

460. Stiff PJ, Unger JM, Cook J, et al. Randomized phase III U.S./Canadian intergroup trial (SWOG S9704) comparing CHOP {+/-} R for eight cycles to CHOP {+/-} R for six cycles followed by autotransplant for patients with high-intermediate (H-Int) or high IPI grade diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) [abstract 8001]. J Clin Oncol 2011;29:Abstract 8001. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/8001.

461. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1995;333:1540-1545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7477169>.

462. Hamlin PA, Zelenetz AD, Kewalramani T, et al. Age-adjusted International Prognostic Index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2003;102:1989-1996. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12676776>.

463. Lerner RE, Thomas W, Defor TE, et al. The International Prognostic Index assessed at relapse predicts outcomes of autologous transplantation for diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma in second complete or partial remission. Biol Blood Marrow

Transplant 2007;13:486-492. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382255>.

464. 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. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18833583>.

465. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. Blood 2003;102:53-59. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12609836>.

466. Trneny M, Bosly A, Bouabdallah K, et al. Independent predictive value of PET-CT pre transplant in relapsed and refractory patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) included in the CORAL study [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 881. Available at:
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/881>.

467. Hoppe BS, Moskowitz CH, Zhang Z, et al. The role of FDG-PET imaging and involved field radiotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Bone Marrow Transplant 2009;43:941-948. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139730>.

468. 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. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12488306>.

469. Rodriguez J, Caballero MD, Gutierrez A, et al. Autologous stem-cell transplantation in diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma not achieving complete response after induction chemotherapy: the GEL/TAMO experience. Annals of Oncology 2004;15:1504-1509. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367411>.

470. 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. Journal of Clinical Oncology 2001;19:406-413. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208832>.

471. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3334893>.

472. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. J Clin Oncol 1994;12:1169-1176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8201379>.

473. Crump M, Baetz T, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). Cancer 2004;101:1835-1842. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15386331>.

474. Kuruvilla J, Nagy T, Pintilie M, et al. Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. Cancer 2006;106:353-360. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16329112>.

475. Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T, et al. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2003;14 Suppl 1:i5-10. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736224>.

476. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 1998;92:1927-1932. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9731049>.

477. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004;103:3684-3688. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14739217>.

478. Vose J, Sneller V. Outpatient regimen rituximab plus ifosfamide, carboplatin and etoposide (R-ICE) for relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 1:17-20. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736226>.

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

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16982464>.

480. Joyce RM, Regan M, Ottaway J, et al. A phase I-II study of rituximab, ifosfamide, mitoxantrone and etoposide (R-IME) for B cell non-Hodgkin's lymphoma prior to and after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation (HDC-ASCT). *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 1:21-27. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736227>.

481. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol* 2007;18:1363-1368. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17496309>.

482. Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing

diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol* 2008;80:127-132. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18005385>.

483. Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:907-916. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19219604>.

484. Moccia AA, Hitz F, Hoskins P, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) is an effective and well-tolerated out-patient salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and Hodgkin lymphoma (HL). *Blood* 2010;116:113. Available at:

<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/113>.

485. Cultrera JL, Liu J, Liboy I, et al. A Phase II study of gemcitabine, rituximab, and oxaliplatin in combination for relapsed/refractory non-hodgkin's lymphomas [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 2879.

Available at:

<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/2879>.

486. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:4184-4190.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660832>.

487. Ogura M, Ando K, Taniwaki M, et al. Feasibility and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in combination with rituximab in relapsed or refractory aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma(6). *Cancer Sci* 2011;102:1687-1692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21624007>.

488. Vacirca J, Tabbara I, Acs P, Shumaker G. Bendamustine + Rituximab as Treatment for Elderly Patients with Relapsed or

Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 2806. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/2806>.

489. Hoppe BS, Moskowitz CH, Filippa DA, et al. Involved-field radiotherapy before high-dose therapy and autologous stem-cell rescue in diffuse large-cell lymphoma: long-term disease control and toxicity. J Clin Oncol 2008;26:1858-1864. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18332466>.

490. Weidmann E, Kim SZ, Rost A, et al. Bendamustine is effective in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2002;13:1285-1289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181253>.

491. Czuczman MS, Vose J, Zinzani P, et al. Efficacy and safety of lenalidomide oral monotherapy in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: Results from an international study (NHL-003) [abstract]. J Clin Oncol 2009;27:Abstract e19504. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/e19504>.

492. Hernandez-Ilizaliturri FJ, Deeb G, Zinzani PL, et al. Response of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with nongerminal center B-cell phenotype to lenalidomide (L) alone or in combination with rituximab (R). J Clin Oncol 2010;28:8038. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/8038.

493. Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008;26:4952-4957. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18606983>.

494. Zinzani PL, Pellegrini C, Gandolfi L, et al. Combination of Lenalidomide and Rituximab in Elderly Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Phase 2 Trial. Clin

Lymphoma Myeloma Leuk 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21859554>.

495. Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, et al. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: an 8-year follow-up study of EPOCH. J Clin Oncol 2000;18:3633-3642. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11054436>.

496. Jeremann M, Jost LM, Taverna C, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: results of a phase II study. Ann Oncol 2004;15:511-516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998858>.

497. Gopal AK, Press OW, Shustov AR, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multi-center phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. Leuk Lymphoma 2010;51:1523-1529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20578815>.

498. Cazals-Hatem D, Lepage E, Brice P, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA ("Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte") study. Am J Surg Pathol 1996;20:877-888. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8669537>.

499. Faris JE, LaCasce AS. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Clin Adv Hematol Oncol 2009;7:125-133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19367254>.

500. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12933571>.

501. Hamlin PA, Portlock CS, Straus DJ, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: optimal therapy and prognostic factor analysis in 141 consecutive patients treated at Memorial Sloan Kettering from 1980 to 1999. *Br J Haematol* 2005;130:691-699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16115124>.

502. Savage KJ, Al-Rajhi N, Voss N, et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. *Ann Oncol* 2006;17:123-130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236753>.

503. Todeschini G, Secchi S, Morra E, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): long-term results from a retrospective multicentre Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/VACOP-B. *Br J Cancer* 2004;90:372-376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14735179>.

504. Zinzani PL, Martelli M, Bertini M, et al. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. *Haematologica* 2002;87:1258-1264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12495899>.

505. De Sanctis V, Finolezzi E, Osti MF, et al. MACOP-B and involved-field radiotherapy is an effective and safe therapy for primary mediastinal large B cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1154-1160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18472357>.

506. Mazzarotto R, Boso C, Vianello F, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of intensive chemotherapy regimens (MACOP-B/VACOP-B) plus involved field radiotherapy on 53 patients. A single institution experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:823-829. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379431>.

507. Zinzani PL, Stefoni V, Finolezzi E, et al. Rituximab combined with MACOP-B or VACOP-B and radiation therapy in primary

mediastinal large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:381-385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858058>.

508. Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol* 2011;22:664-670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20724576>.

509. Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Galani Z, et al. Rituximab-CHOP (R-CHOP) and radiotherapy (RT) for primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL) [abstract]. *Blood* 2006;108:Abstract 2745. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/108/11/2745>.

510. Dunleavy K, Pittaluga S, Janik J, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBL) outcome may be significantly improved by the addition of rituximab to dose-adjusted (DA)-EPOCH and obviates the need for radiation: results from a prospective study of 44 patients [abstract]. *Blood* 2006;108:Abstract 209. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/108/11/209>.

511. Moskowitz C, Hamlin PA, Jr., Maragulia J, et al. Sequential dose-dense RCHOP followed by ICE consolidation (MSKCC protocol 01-142) without radiotherapy for patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2010;116:420. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/420>.

512. Leoncini L, Raphael M, Stein H, et al., eds. Burkitt lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC; 2008.

513. Aldoss I, Weisenburger D, Fu K, et al. Adult Burkitt lymphoma: advances in diagnosis and treatment. *Oncology (Williston Park)* 2008;22:1508-1517. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19133605>.

514. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. Blood 2004;104:3009-3020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15265787>.

515. Burmeister T, Schwartz S, Horst HA, et al. Molecular heterogeneity of sporadic adult Burkitt-type leukemia/lymphoma as revealed by PCR and cytogenetics: correlation with morphology, immunology and clinical features. Leukemia 2005;19:1391-1398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15973450>.

516. Hasserjian RP, Ott G, Elenitoba-Johnson KS, et al. Commentary on the WHO classification of tumors of lymphoid tissues (2008): "Gray zone" lymphomas overlapping with Burkitt lymphoma or classical Hodgkin lymphoma. J Hematop 2009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19669187>.

517. Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O, et al. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. Blood 2009;114:2273-2279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19597184>.

518. Snuderl M, Kolman OK, Chen YB, et al. B-cell lymphomas with concurrent IGH-BCL2 and MYC rearrangements are aggressive neoplasms with clinical and pathologic features distinct from Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. Am J Surg Pathol 2010;34:327-340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20118770>.

519. Tomita N, Tokunaka M, Nakamura N, et al. Clinicopathological features of lymphoma/leukemia patients carrying both BCL2 and MYC translocations. Haematologica 2009;94:935-943. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19535347>.

520. Friedberg JW, Ciminello L, Kelly J, et al. Outcome of patients > age 40 with Burkitt lymphoma (BL) treated with aggressive chemotherapeutic regimens: results from the International Burkitt Lymphoma Collaborative Group [abstract]. Blood 2005;106:Abstract

928. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/106/11/928>.

521. Perkins AS, Friedberg JW. Burkitt lymphoma in adults. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008:341-348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074108>.

522. Kelly JL, Toothaker SR, Ciminello L, et al. Outcomes of patients with Burkitt lymphoma older than age 40 treated with intensive chemotherapeutic regimens. Clin Lymphoma Myeloma 2009;9:307-310. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717381>.

523. Magrath I, Adde M, Shad A, et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. J Clin Oncol 1996;14:925-934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622041>.

524. Adde M, Shad A, Venzon D, et al. Additional chemotherapy agents improve treatment outcome for children and adults with advanced B-cell lymphomas. Semin Oncol 1998;25:33-39; discussion 45-48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9578060>.

525. Mead GM, Sydes MR, Walewski J, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. Ann Oncol 2002;13:1264-1274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181251>.

526. Mead GM, Barrans SL, Qian W, et al. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). Blood 2008;112:2248-2260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18612102>.

527. Lacasce A, Howard O, Lib S, et al. Modified Magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy

with decreased toxicity. Leuk Lymphoma 2004;45:761-767. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15160953>.

528. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. Cancer 2003;98:1196-1205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12973843>.

529. Maruyama D, Watanabe T, Maeshima AM, et al. Modified cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and methotrexate (CODOX-M)/ifosfamide, etoposide, and cytarabine (IVAC) therapy with or without rituximab in Japanese adult patients with Burkitt lymphoma (BL) and B cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B cell lymphoma and BL. Int J Hematol 2010;92:732-743. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21120644>.

530. Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y, et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. Ann Oncol 2011;22:1859-1864. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21339382>.

531. Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 1999;17:2461-2470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561310>.

532. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2006;106:1569-1580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16502413>.

533. Thomas DA, Kantarjian HM, Cortes J, et al. Long-term outcome after hyper-CVAD and rituximab chemoimmunotherapy for Burkitt (BL) or Burkitt-like (BLL) leukemia/lymphoma and mature B-cell acute

lymphocytic leukemia (ALL) [abstract]. Blood 2008;112:Abstract 1929. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/1929>.

534. Rizzieri DA, Johnson JL, Niedzwiecki D, et al. Intensive chemotherapy with and without cranial radiation for Burkitt leukemia and lymphoma: final results of Cancer and Leukemia Group B Study 9251. Cancer 2004;100:1438-1448. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15042678>.

535. Rizzieri DA, Johnson JL, Byrd JC, et al. Efficacy and Toxicity of Rituximab and Brief Duration, High Intensity Chemotherapy with Filgrastim Support for Burkitt or Burkitt - Like Leukemia/Lymphoma: Cancer and Leukemia Group B (Calgb) Study 10002 [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 858. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/858>.

536. Dunleavy K, Pittaluga S, Wayne AS, et al. MYC+ Aggressive B-cell lymphomas: A novel therapy of untreated Burkitt lymphoma (BL) and MYC+ diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with DA-EPOCH-R [abstract]. Ann Oncol 2011;22 (Suppl 4):Abstract 71. Available at: http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_4/iv106.full.pdf+html.

537. van Imhoff GW, van der Holt B, MacKenzie MA, et al. Short intensive sequential therapy followed by autologous stem cell transplantation in adult Burkitt, Burkitt-like and lymphoblastic lymphoma. Leukemia 2005;19:945-952. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15800666>.

538. Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 2009;52:177-181. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18816698>.

539. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study group. Prognosis of HIV-associated non-hodgkin lymphoma in patients starting combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2009;23:2029-2037. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19531926>.

540. Besson C, Goubar A, Gabarre J, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001;98:2339-2344. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11588028>.

541. Levine AM, Seneviratne L, Espina BM, et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. *Blood* 2000;96:4084-4090. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11110677>.

542. Chao C, Xu L, Abrams D, et al. Survival of non-Hodgkin lymphoma patients with and without HIV infection in the era of combined antiretroviral therapy. *AIDS* 2010;24:1765-1770. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20453630>.

543. Lim ST, Karim R, Nathwani BN, et al. AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:4430-4438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15883411>.

544. Boulanger E, Gerard L, Gabarre J, et al. Prognostic factors and outcome of human herpesvirus 8-associated primary effusion lymphoma in patients with AIDS. *J Clin Oncol* 2005;23:4372-4380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994147>.

545. Nador RG, Cesarman E, Chadburn A, et al. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood* 1996;88:645-656. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8695812>.

546. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997;89:1413-1420. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9028965>.

547. Dong HY, Scadden DT, de Leval L, et al. Plasmablastic lymphoma in HIV-positive patients: an aggressive Epstein-Barr virus-associated extramedullary plasmacytic neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1633-1641. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16327436>.

548. Mylona EE, Baraboutis IG, Lekakis LJ, et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a systematic review of the literature. *AIDS Rev* 2008;10:25-35. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385778>.

549. Cheung MC, Pantanowitz L, Dezube BJ. AIDS-related malignancies: emerging challenges in the era of highly active antiretroviral therapy. *Oncologist* 2005;10:412-426. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15967835>.

550. Mounier N, Spina M, Gisselbrecht C. Modern management of non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients. *Br J Haematol* 2007;136:685-698. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229246>.

551. Sparano JA, Lee S, Chen MG, et al. Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E1494). *J Clin Oncol* 2004;22:1491-1500. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15084622>.

552. Ratner L, Lee J, Tang S, et al. Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2001;19:2171-2178. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11304769>.

553. Weiss R, Mitrou P, Arasteh K, et al. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: simultaneous treatment with combined cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is safe and improves survival--results of the German Multicenter Trial. *Cancer* 2006;106:1560-1568. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16502436>.

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

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15914552>.

555. Levine AM, Tulpule A, Espina B, et al. Liposome-encapsulated doxorubicin in combination with standard agents (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) in patients with newly diagnosed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: results of therapy and correlates of response. *J Clin Oncol* 2004;22:2662-2670. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15226333>.

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

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16896005>.

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

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18162120>.

558. Spina M, Jaeger U, Sparano JA, et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. *Blood*

2005;105:1891-1897. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15550484>.

559. Spina M, Simonelli C, Vaccher E, et al. Long-term follow-up of rituximab and infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide (CDE) in combination with HAART in HIV related Non-hodgkin's lymphomas (NHL)[abstract]. *Blood* 2008;112:Abstract 1467. Available at:

<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/1467>.

560. Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S. A prospective study of dose-adjusted (DA) EPOCH with rituximab in adult with newly diagnosed Burkitt lymphoma: A regimen with high efficacy and low toxicity. *Annals of Oncology* 2008;19 (suppl_4):iv83-84 Available at:

http://annonc.oxfordjournals.org/content/19/suppl_4.

561. Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S, et al. The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and short-course EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2010;115:3017-3024. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20130244>.

562. Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2010;115:3008-3016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20023215>.

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

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920506>.

564. Teruya-Feldstein J, Chiao E, Filippa DA, et al. CD20-negative large-cell lymphoma with plasmablastic features: a clinically heterogenous spectrum in both HIV-positive and -negative patients.

Ann Oncol 2004;15:1673-1679. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520070>.

565. Newell ME, Hoy JF, Cooper SG, et al. Human immunodeficiency virus-related primary central nervous system lymphoma. Cancer 2004;100:2627-2636. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197806>.

566. Diamond C, Taylor TH, Im T, et al. Highly active antiretroviral therapy is associated with improved survival among patients with AIDS-related primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma. Curr HIV Res 2006;4:375-378. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16842088>.

567. Le Gouill S, Lepretre S, Briere J, et al. Adult lymphoblastic lymphoma: a retrospective analysis of 92 patients under 61 years included in the LNH87/93 trials. Leukemia 2003;17:2220-2224. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14576732>.

568. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. Blood 1995;85:2025-2037. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7718875>.

569. Hoelzer D, Gokbuget N, Digel W, et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. Blood 2002;99:4379-4385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12036865>.

570. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2000;18:547-561. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10653870>.

571. Thomas DA, O'Brien S, Cortes J, et al. Outcome with the hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma. Blood 2004;104:1624-1630. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15178574>.

572. Dabaja BS, Ha CS, Thomas DA, et al. The role of local radiation therapy for mediastinal disease in adults with T-cell lymphoblastic lymphoma. Cancer 2002;94:2738-2744. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12173345>.

573. Soussain C, Patte C, Ostronoff M, et al. Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adults. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. Blood 1995;85:664-674. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/7833470>.

574. Levine JE, Harris RE, Loberiza FR, Jr., et al. A comparison of allogeneic and autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic lymphoma. Blood 2003;101:2476-2482. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12456505>.

575. Sweetenham JW, Santini G, Qian W, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional-dose consolidation/maintenance therapy as postremission therapy for adult patients with lymphoblastic lymphoma: results of a randomized trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the United Kingdom Lymphoma Group. J Clin Oncol 2001;19:2927-2936. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11387366>.

576. Stock W, La M, Sanford B, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. Blood 2008;112:1646-1654. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/18502832>.

577. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma Consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. Blood 2008;112:1600-1609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18567836>.

578. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based

study of 3884 cases. Blood 2009;113:5064-5073. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19279331>.

579. Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM, et al. Bcl-2, Bcl-6 and CD10 expression in cutaneous B-cell lymphoma: further support for a follicle centre cell origin and differential diagnostic significance. Br J Dermatol 2003;149:1183-1191. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14674895>.

580. Koens L, Vermeer MH, Willemze R, Jansen PM. IgM expression on paraffin sections distinguishes primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type from primary cutaneous follicle center lymphoma. Am J Surg Pathol 2010;34:1043-1048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20551823>.

581. Child F, Russell-Jones R, Woolford A, et al. Absence of the t(14;18) chromosomal translocation in primary cutaneous B-cell lymphoma. British Journal of Dermatology 2001;144:735-744. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11298531>.

582. Eich HT, Eich D, Micke O, et al. Long-term efficacy, curative potential, and prognostic factors of radiotherapy in primary cutaneous B-cell lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:899-906. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12605967>.

583. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Neelis KJ, et al. Results of radiotherapy in 153 primary cutaneous B-Cell lymphomas classified according to the WHO-EORTC classification. Arch Dermatol 2007;143:1520-1526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18087001>.

584. Smith BD, Glusac EJ, McNiff JM, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma treated with radiotherapy: a comparison of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the WHO classification systems. J Clin Oncol 2004;22:634-639. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14966086>.

585. Bekkenk MW, Vermeer MH, Geerts ML, et al. Treatment of multifocal primary cutaneous B-cell lymphoma: a clinical follow-up

study of 29 patients. J Clin Oncol 1999;17:2471-2478. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561311>.

586. Rijlaarsdam JU, Toonstra J, Meijer OW, et al. Treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas of follicle center cell origin: a clinical follow-up study of 55 patients treated with radiotherapy or polychemotherapy. J Clin Oncol 1996;14:549-555. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8636770>.

587. Brice P, Cazals D, Mounier N, et al. Primary cutaneous large-cell lymphoma: analysis of 49 patients included in the LNH87 prospective trial of polychemotherapy for high-grade lymphomas. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Leukemia 1998;12:213-219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9519784>.

588. Gellrich S, Muche JM, Wilks A, et al. Systemic eight-cycle anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy in primary cutaneous B-cell lymphomas--an applicational observation. Br J Dermatol 2005;153:167-173. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16029344>.

589. Heinzerling LM, Urbanek M, Funk JO, et al. Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma. Cancer 2000;89:1835-1844. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11042581>.

590. Heinzerling L, Dummer R, Kempf W, et al. Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary cutaneous B-cell lymphoma. Arch Dermatol 2000;136:374-378. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10724200>.

591. Morales AV, Advani R, Horwitz SM, et al. Indolent primary cutaneous B-cell lymphoma: experience using systemic rituximab. J Am Acad Dermatol 2008;59:953-957. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18817999>.

592. Valencak J, Weihsengruber F, Rappersberger K, et al. Rituximab monotherapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: response and follow-up in 16 patients. *Ann Oncol* 2009;20:326-330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18836086>.

593. Coors EA, Schuler G, Von Den Driesch P. Topical imiquimod as treatment for different kinds of cutaneous lymphoma. *Eur J Dermatol* 2006;16:391-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16935796>.

594. Stavrakoglou A, Brown VL, Coutts I. Successful treatment of primary cutaneous follicle centre lymphoma with topical 5% imiquimod. *Br J Dermatol* 2007;157:620-622. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17553050>.

595. Bachmeyer C, Orlandini V, Aractingi S. Topical mechlorethamine and clobetasol in multifocal primary cutaneous marginal zone-B cell lymphoma. *British Journal of Dermatology* 2006;154:1207-1209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16704661>.

596. Trent JT, Romanelli P, Kerdel FA. Topical targretin and intralesional interferon alfa for cutaneous lymphoma of the scalp. *Arch Dermatol* 2002;138:1421-1423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12437444>.

597. Posada Garcia C, Florez A, Pardavila R, et al. Primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type, successfully treated with rituximab plus chemotherapy. *Eur J Dermatol* 2009;19:394-395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19467966>.

598. Grange F, Maubec E, Bagot M, et al. Treatment of cutaneous B-cell lymphoma, leg type, with age-adapted combinations of chemotherapies and rituximab. *Arch Dermatol* 2009;145:329-330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289772>.

599. Maza S, Gellrich S, Assaf C, et al. Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in primary cutaneous B-cell lymphomas: first results of a prospective, monocentre study. *Leuk Lymphoma*

2008;49:1702-1709. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18661405>.

600. Kahl B, Yang D. Marginal zone lymphomas: management of nodal, splenic, and MALT NHL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:359-364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074110>.

601. Thieblemont C. Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:307-313. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304396>.

602. 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.

603. Isaacson PG, Chott A, Nakamura S, et al. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues* (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:214-217. Available at:

604. 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.

605. Arcaini L, Paulli M, Boveri E, et al. Splenic and nodal marginal zone lymphomas are indolent disorders at high hepatitis C virus seroprevalence with distinct presenting features but similar morphologic and phenotypic profiles. *Cancer* 2004;100:107-115. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14692030>.

606. Mele A, Pulsoni A, Bianco E, et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian multicenter case-control study.

Blood 2003;102:996-999. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12714514>.

607. Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, et al. Prevalence of HCV infection in nongastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT. Ann Oncol 2007;18:346-350. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071937>.

608. Nathwani BN, Anderson JR, Armitage JO, et al. Marginal zone B-cell lymphoma: A clinical comparison of nodal and mucosa-associated lymphoid tissue types. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol 1999;17:2486-2492. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561313>.

609. Thieblemont C, Bastion Y, Berger F, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 108 patients. J Clin Oncol 1997;15:1624-1630. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9193362>.

610. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Blood 2003;101:2489-2495. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12456507>.

611. Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. Blood 2000;95:802-806. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10648389>.

612. Berger F, Felman P, Thieblemont C, et al. Non-MALT marginal zone B-cell lymphomas: a description of clinical presentation and outcome in 124 patients. Blood 2000;95:1950-1956. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10706860>.

613. Thieblemont C, Felman P, Berger F, et al. Treatment of splenic marginal zone B-cell lymphoma: an analysis of 81 patients. Clin Lymphoma 2002;3:41-47. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12141954>.

614. Wotherspoon AC. Gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and Helicobacter pylori. Annu Rev Med 1998;49:289-299. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9509264>.

615. Isaacson PG, Spencer J. Gastric lymphoma and Helicobacter pylori. Important Adv Oncol 1996;111-121. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8791131>.

616. Ye H, Liu H, Raderer M, et al. High incidence of t(11;18)(q21;q21) in Helicobacter pylori-negative gastric MALT lymphoma. Blood 2003;101:2547-2550. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12517817>.

617. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestraux A, et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to H. pylori eradication. Gastroenterology 2002;122:1286-1294. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11984515>.

618. Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A, Stolte M. Helicobacter pylori associated gastric B cell MALT lymphoma: predictive factors for regression. Gut 2001;48:290-292. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11171813>.

619. Pavlick AC, Gerdes H, Portlock CS. Endoscopic ultrasound in the evaluation of gastric small lymphocytic mucosa-associated lymphoid tumors. J Clin Oncol 1997;15:1761-1766. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164183>.

620. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. Ann Oncol 1994;5:397-400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8075046>.

621. Stathis A, Chini C, Bertoni F, et al. Long-term outcome following Helicobacter pylori eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. Ann Oncol 2009;20:1086-1093. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19193705>.

622. Steinbach G, Ford R, Globes G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:88-95. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10419446>.

623. Wundisch T, Thiede C, Morgner A, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol* 2005;23:8018-8024. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16204012>.

624. Chen L, Lin J, Tai J, et al. Long-term results of anti-*Helicobacter pylori* therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1345-1353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16174856>.

625. Andriani A, Miedico A, Tedeschi L, et al. Management and long-term follow-up of early stage *H. pylori*-associated gastric MALT-lymphoma in clinical practice: an Italian, multicentre study. *Dig Liver Dis* 2009;41:467-473. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18945654>.

626. Montalban C, Santon A, Boixeda D, et al. Treatment of low grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in stage I with *Helicobacter pylori* eradication. Long-term results after sequential histologic and molecular follow-up. *Haematologica* 2001;86:609-617. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11418369>.

627. Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, et al. Long-term clinical outcome of *Helicobacter pylori* eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. *Cancer* 2005;104:532-540. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15937928>.

628. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-577. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8102719>.

629. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003;21:4157-4164. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14615444>.

630. Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, et al. Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer* 2010;116:3815-3824. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/20564130>.

631. Vrieling C, de Jong D, Boot H, et al. Long-term results of stomach-conserving therapy in gastric MALT lymphoma. *Radiother Oncol* 2008;87:405-411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18343513>.

632. Aviles A, Nambo MJ, Neri N, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the stomach: results of a controlled clinical trial. *Med Oncol* 2005;22:57-62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15750197>.

633. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16129843>.

634. Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 1998;16:1916-1921. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9586910>.

635. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJM, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:1979-1983. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668468>.

636. Hammel P, Haioun C, Chaumette MT, et al. Efficacy of single-agent chemotherapy in low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. *J Clin Oncol* 1995;13:2524-2529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595703>.

637. Jager G, Neumeister P, Brezinschek R, et al. Treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type with cladribine: a phase II study. *J Clin Oncol* 2002;20:3872-3877. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12228207>.

638. Salar A, Domingo-Domenech E, Estany C, et al. Combination therapy with rituximab and intravenous or oral fludarabine in the first-line, systemic treatment of patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type. *Cancer* 2009;115:5210-5217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19672998>.

639. Wohrer S, Drach J, Hejna M, et al. Treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) with mitoxantrone, chlorambucil and prednisone (MCP). *Ann Oncol* 2003;14:1758-1761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14630681>.

640. Raderer M, Wohrer S, Streubel B, et al. Activity of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin/mitoxantrone, vincristine and prednisone in patients with relapsed MALT lymphoma. *Oncology* 2006;70:411-417. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17220639>.

641. Zucca E, Dreyling M. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v175-176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20555074>.

642. Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, et al. Nongastric marginal-zone B-cell MALT lymphoma: prognostic value of disease dissemination.

Oncologist 2006;11:285-291. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16549813>.

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

644. Weng WK, Levy S. Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1113-1120. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12916862>.

645. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:89-94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12110736>.

646. Kelaidi C, Rollet F, Park S, et al. Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphomas. *Leukemia* 2004;18:1711-1716. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284859>.

647. Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. *J Clin Oncol* 2005;23:468-473. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15659492>.

648. 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. Available at: http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_4/iv128.full.pdf+html.

649. Iannitto E, Ambrosetti A, Ammatuna E, et al. Splenic marginal zone lymphoma with or without villous lymphocytes. Hematologic findings and outcomes in a series of 57 patients. *Cancer*

2004;101:2050-2057. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15389479>.

650. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19705496>.

651. Chacon JI, Mollejo M, Munoz E, et al. Splenic marginal zone lymphoma: clinical characteristics and prognostic factors in a series of 60 patients. *Blood* 2002;100:1648-1654. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12176884>.

652. Cervetti G, Galimberti S, Sordi E, et al. Significant efficacy of 2-CdA with or without rituximab in the treatment of splenic marginal zone lymphoma (SMZL). *Ann Oncol* 2010;21:851-854. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19825880>.

653. Iannitto E, Minardi V, Calvaruso G, et al. Deoxycoformycin (pentostatin) in the treatment of splenic marginal zone lymphoma (SMZL) with or without villous lymphocytes. *Eur J Haematol* 2005;75:130-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16000129>.

654. Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer* 2006;107:125-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700034>.

655. Bennett M, Sharma K, Yegena S, et al. Rituximab monotherapy for splenic marginal zone lymphoma. *Haematologica* 2005;90:856-858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951303>.

656. Kalpadakis C, Pangalis GA, Dimopoulou MN, et al. Rituximab monotherapy is highly effective in splenic marginal zone lymphoma. *Hematol Oncol* 2007;25:127-131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17514771>.

657. Fisher RI, Dahlberg S, Nathwani BN, et al. A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell subcategories): a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1995;85:1075-1082. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7849295>.

658. Yatabe Y, Suzuki R, Tobinai K, et al. Significance of cyclin D1 overexpression for the diagnosis of mantle cell lymphoma: a clinicopathologic comparison of cyclin D1-positive MCL and cyclin D1-negative MCL-like B-cell lymphoma. *Blood* 2000;95:2253-2261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10733493>.

659. Wlodarska I, Dierickx D, Vanhentenrijk V, et al. Translocations targeting CCND2, CCND3, and MYCN do occur in t(11;14)-negative mantle cell lymphomas. *Blood* 2008;111:5683-5690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18391076>.

660. Avet-Loiseau H, Garand R, Gaillard F, et al. Detection of t(11;14) using interphase molecular cytogenetics in mantle cell lymphoma and atypical chronic lymphocytic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;23:175-182. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9739021>.

661. Determann O, Hoster E, Ott G, et al. Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2008;111:2385-2387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18077791>.

662. Garcia M, Romaguera JE, Inamdar KV, et al. Proliferation predicts failure-free survival in mantle cell lymphoma patients treated with rituximab plus hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *Cancer* 2009;115:1041-1048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19170236>.

663. Hsi ED, Jung S, Lai R, et al. Ki67 and PIM1 expression predict outcome in mantle cell lymphoma treated with high dose therapy, stem cell transplantation and rituximab: a Cancer and Leukemia Group B 59909 correlative science study. *Leuk Lymphoma* 2008;49:2081-2090. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021050>.

664. Schaffel R, Hedvat CV, Teruya-Feldstein J, et al. Prognostic impact of proliferative index determined by quantitative image analysis and the International Prognostic Index in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2010;21:133-139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20019090>.

665. Tiemann M, Schrader C, Klapper W, et al. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *Br J Haematol* 2005;131:29-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16173960>.

666. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemester FB, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer* 2003;97:586-591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12548600>.

667. Salar A, Juanpere N, Bellosillo B, et al. Gastrointestinal involvement in mantle cell lymphoma: a prospective clinic, endoscopic, and pathologic study. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1274-1280. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17001159>.

668. Teodorovic I, Pittaluga S, Kluin-Nelemans JC, et al. Efficacy of four different regimens in 64 mantle-cell lymphoma cases: clinicopathologic comparison with 498 other non-Hodgkin's lymphoma subtypes. European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1995;13:2819-2826. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595744>.

669. Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, et al. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14:1555-1561. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504058>.

670. Howard OM, Gribben JG, Neuberg DS, et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol* 2002;20:1288-1294. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870171>.

671. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005;23:1984-1992. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668467>.

672. Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Intensive treatment strategies may not provide superior outcomes in mantle cell lymphoma: overall survival exceeding 7 years with standard therapies. *Ann Oncol* 2008;19:1327-1330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349031>.

673. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22234679>.

674. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005;23:7013-7023. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145068>.

675. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008;112:2687-2693. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18625886>.

676. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917845>.

677. Romaguera J, Fayad L, Rodriguez A, et al. Rituximab (R) + hyperCVAD alternating with R-methotrexate/cytarabine after 9 years: continued high rate of failure-free survival in untreated mantle cell lymphoma (MCL) [abstract]. *Blood* 2008;112:Abstract 833. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/833>.

678. Epner EM, Unger J, Miller T, et al. A multicenter trial of hyper-CVAD+rituxan in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma [abstract]. *Blood* 2007;110:Abstract 387. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/110/11/387>.

679. Merli F, Luminari S, Ilariucci F, et al. Rituximab plus hyperCVAD alternating with high dose methotrexate and cytarabine for patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma. a multicenter trial from GISEL [abstract]. *Blood* 2008;112:Abstract 3050. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/3050>.

680. Merli F, Luminari S, Ilariucci F, et al. Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. *Br J Haematol* 2012;156:346-353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22145911>.

681. Kahl BS, Longo WL, Eickhoff JC, et al. Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: a pilot study from the Wisconsin Oncology Network. *Ann Oncol* 2006;17:1418-1423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16766582>.

682. Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1998;16:3803-3809. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9850025>.

683. Khouri IF, Saliba RM, Okoroji GJ, et al. Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation in patients with diffuse mantle cell lymphoma in first disease remission: the prognostic value of beta2-microglobulin and the tumor score. *Cancer* 2003;98:2630-2635. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14669282>.

684. Lefrere F, Delmer A, Suzan F, et al. Sequential chemotherapy by CHOP and DHAP regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation induces a high rate of complete response and improves event-free survival in mantle cell lymphoma: a prospective study. *Leukemia* 2002;16:587-593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11960337>.

685. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005;105:2677-2684. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15591112>.

686. Ritchie DS, Seymour JF, Grigg AP, et al. The hyper-CVAD-rituximab chemotherapy programme followed by high-dose busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation produces excellent event-free survival in patients with previously untreated

mantle cell lymphoma. Ann Hematol 2007;86:101-105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17089127>.

687. Tam CS, Bassett R, Ledesma C, et al. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. Blood 2009;113:4144-4152. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19168784>.

688. van 't Veer MB, de Jong D, MacKenzie M, et al. High-dose Ara-C and beam with autograft rescue in R-CHOP responsive mantle cell lymphoma patients. Br J Haematol 2009;144:524-530. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19036081>.

689. Till BG, Gooley TA, Crawford N, et al. Effect of remission status and induction chemotherapy regimen on outcome of autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2008;49:1062-1073. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18452065>.

690. Vandenberghe E, Ruiz de Elvira C, Loberiza FR, et al. Outcome of autologous transplantation for mantle cell lymphoma: a study by the European Blood and Bone Marrow Transplant and Autologous Blood and Marrow Transplant Registries. Br J Haematol 2003;120:793-800. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12614212>.

691. Pott C, Hoster E, Beldjord K, et al. R-CHOP/R-DHAP compared to R-CHOP induction followed by high dose therapy with autologous stem cell transplantation induces higher rates of molecular remission in MCL: results of the MCL younger intergroup trial of the European MCL Network [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 965. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/965>.

692. Kluin-Nelemans JC, Hoster E, Walewski J, et al. R-CHOP Versus R-FC Followed by Maintenance with Rituximab Versus Interferon-Alfa: Outcome of the First Randomized Trial for Elderly Patients with Mantle Cell Lymphoma [abstract]. Blood 2011;118:Abstract 439. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/439>.

693. Inwards DJ, Fishkin PA, Hillman DW, et al. Long-term results of the treatment of patients with mantle cell lymphoma with cladribine (2-CDA) alone (95-80-53) or 2-CDA and rituximab (N0189) in the North Central Cancer Treatment Group. Cancer 2008;113:108-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18470909>.

694. Rummel MJ, Chow KU, Jager E, et al. Treatment of mantle-cell lymphomas with intermittent two-hour infusion of cladribine as first-line therapy or in first relapse. Ann Oncol 1999;10:115-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10076731>.

695. Spurgeon SE, Pindyck T, Okada C, et al. Cladribine plus rituximab is an effective therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2011;52:1488-1494. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623691>.

696. Wilson WH, Gutierrez M, O'Connor P, et al. The role of rituximab and chemotherapy in aggressive B-cell lymphoma: a preliminary report of dose-adjusted EPOCH-R. Semin Oncol 2002;29:41-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11842388>.

697. Goy A, Kahl B. Mantle cell lymphoma: the promise of new treatment options. Crit Rev Oncol Hematol 2011;80:69-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168343>.

698. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol 2006;24:4867-4874. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17001068>.

699. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971665>.

700. O'Connor OA, Moskowitz C, Portlock C, et al. Patients with chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma experience high response rates and identical progression-free survivals compared with

patients with relapsed disease following treatment with single agent bortezomib: results of a multicentre phase 2 clinical trial. *British Journal of Haematology* 2009;145:34-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19220284>.

701. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Ann Oncol* 2009;20:520-525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074748>.

702. 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* 2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21157957>.

703. Lamm W, Kaufmann H, Raderer M, et al. Bortezomib combined with rituximab and dexamethasone is an active regimen for patients with relapsed and chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma. *Haematologica* 2011;96:1008-1014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21486866>.

704. Chang JE, Peterson C, Choi S, et al. VcR-CVAD induction chemotherapy followed by maintenance rituximab in mantle cell lymphoma: a Wisconsin Oncology Network study. *Br J Haematol* 2011;155:190-197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21848883>.

705. Romaguera JE, Fayad LE, McLaughlin P, et al. Phase I trial of bortezomib in combination with rituximab-HyperCVAD alternating with rituximab, methotrexate and cytarabine for untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2010;151:47-53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20735402>.

706. Cohen BJ, Moskowitz C, Straus D, et al. Cyclophosphamide/fludarabine (CF) is active in the treatment of mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2001;42:1015-1022. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11697618>.

707. Levine AM, Tulpule A, Smith L, et al. Results of a pilot trial of fludarabine, mitoxantrone and Rituxan in mantle cell lymphoma [abstract]. *Blood* 2005;106:Abstract 945. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/106/11/945>.

708. Habermann TM, Lossos IS, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2009;145:344-349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19245430>.

709. Reeder CB, Witzig TE, Zinzani PL, et al. Efficacy and safety of lenalidomide oral monotherapy in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: Results from an international study (NHL-003) [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27:Abstract 8569. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/8569>.

710. Wang L, Fayad L, Hagemeister 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. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/2719>.

711. Hosing C, Saliba RM, McLaughlin P, et al. Long-term results favor allogeneic over autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory or recurrent indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14:737-744. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12702528>.

712. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11863095>.

713. Vigouroux S, Michallet M, Porcher R, et al. Long-term outcomes after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell

transplantation for low-grade lymphoma: a survey by the French Society of Bone Marrow Graft Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Haematologica* 2007;92:627-634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17488686>.

714. Khouri IF, Lee MS, Saliba RM, et al. Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21:4407-4412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14645431>.

715. Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after fludarabine and 2 Gy total body irradiation for relapsed and refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004;104:3535-3542. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15304387>.

716. Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:1209-1213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188674>.

717. Coleman M, Martin P, Ruan J, et al. Prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide (PEP-C) oral combination chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: low-dose metronomic, multidrug therapy. *Cancer* 2008;112:2228-2232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18338745>.

718. Savage KJ. Peripheral T-cell lymphomas. *Blood Rev* 2007;21:201-216. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512649>.

719. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 2004;103:2474-2479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14645001>.

720. Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, et al. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA)*.

Blood 1998;92:76-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9639502>.

721. Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Connors JM. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. *Ann Oncol* 2004;15:1467-1475. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367405>.

722. Mourad N, Mounier N, Briere J, et al. Clinical, biologic, and pathologic features in 157 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) trials. *Blood* 2008;111:4463-4470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18292286>.

723. Lazzeri D, Agostini T, Bocci G, et al. ALK-1-negative anaplastic large cell lymphoma associated with breast implants: a new clinical entity. *Clin Breast Cancer* 2011;11:283-296. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21729665>.

724. Roden AC, Macon WR, Keeney GL, et al. Seroma-associated primary anaplastic large-cell lymphoma adjacent to breast implants: an indolent T-cell lymphoproliferative disorder. *Mod Pathol* 2008;21:455-463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18223553>.

725. Talwalkar SS, Miranda RN, Valbuena JR, et al. Lymphomas involving the breast: a study of 106 cases comparing localized and disseminated neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1299-1309. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18636016>.

726. Cohen PL, Brooks JJ. Lymphomas of the breast. A clinicopathologic and immunohistochemical study of primary and secondary cases. *Cancer* 1991;67:1359-1369. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1991299>.

727. Validire P, Capovilla M, Asselain B, et al. Primary breast non-Hodgkin's lymphoma: a large single center study of initial

characteristics, natural history, and prognostic factors. Am J Hematol 2009;84:133-139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19199367>.

728. de Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, et al. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. JAMA 2008;300:2030-2035. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18984890>.

729. Popplewell L, Thomas SH, Huang Q, et al. Primary anaplastic large-cell lymphoma associated with breast implants. Leuk Lymphoma 2011;52:1481-1487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21699454>.

730. Carty MJ, Pribaz JJ, Antin JH, et al. A patient death attributable to implant-related primary anaplastic large cell lymphoma of the breast. Plast Reconstr Surg 2011;128:112e-118e. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21775924>.

731. U.S. Food and Drug Administration Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) In Women with Breast Implants: Preliminary FDA Findings and Analyses. 2011. Available at: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239996.htm>. Accessed November 2011.

732. Babel N, Paragi P, Chamberlain RS. Management of enteropathy-associated T-cell lymphoma: an algorithmic approach. Case Rep Oncol 2009;2:36-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20740143>.

733. Daum S, Ullrich R, Heise W, et al. Intestinal non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter prospective clinical study from the German Study Group on Intestinal non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol 2003;21:2740-2746. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860953>.

734. Gale J, Simmonds PD, Mead GM, et al. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31

patients in a single center. J Clin Oncol 2000;18:795-803. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10673521>.

735. Wohrer S, Chott A, Drach J, et al. Chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, vincristine and prednisone (CHOEP) is not effective in patients with enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma. Ann Oncol 2004;15:1680-1683. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520071>.

736. Bishton MJ, Haynes AP. Combination chemotherapy followed by autologous stem cell transplant for enteropathy-associated T cell lymphoma. Br J Haematol 2007;136:111-113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17116129>.

737. Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. Blood 2010;115:3664-3670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20197551>.

738. Lopez-Guillermo A, Cid J, Salar A, et al. Peripheral T-cell lymphomas: initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. Ann Oncol 1998;9:849-855. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9789607>.

739. Jaffe ES. Pathobiology of Peripheral T-cell Lymphomas. Hematology 2006;2006:317-322. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17124078>.

740. Dupuis J, Boye K, Martin N, et al. Expression of CXCL13 by neoplastic cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL): a new diagnostic marker providing evidence that AITL derives from follicular helper T cells. Am J Surg Pathol 2006;30:490-494. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625095>.

741. Grogg KL, Attygalle AD, Macon WR, et al. Expression of CXCL13, a chemokine highly upregulated in germinal center T-helper

cells, distinguishes angioimmunoblastic T-cell lymphoma from peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Mod Pathol* 2006;19:1101-1107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16680156>.

742. Greer JP. Therapy of Peripheral T/NK Neoplasms. *Hematology* 2006;331-337. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17124080>.

743. Horwitz SM. Management of peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2007;19:438-443. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762567>.

744. Escalon MP, Liu NS, Yang Y, et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2005;103:2091-2098. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15816054>.

745. Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2010;116:3418-3425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660290>.

746. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104:626-633. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14982884>.

747. Feyler S, Prince HM, Pearce R, et al. The role of high-dose therapy and stem cell rescue in the management of T-cell malignant lymphomas: a BSBMT and ABMTRR study. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:443-450. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17589529>.

748. Jantunen E, Wiklund T, Juvonen E, et al. Autologous stem cell transplantation in adult patients with peripheral T-cell lymphoma: a

nation-wide survey. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:405-410. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14676776>.

749. Kim MK, Kim S, Lee SS, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for peripheral T-cell lymphoma: complete response at transplant predicts survival. *Ann Hematol* 2007;86:435-442. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17256144>.

750. Kyriakou C, Canals C, Goldstone A, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in angioimmunoblastic lymphoma: complete remission at transplantation is the major determinant of Outcome-Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008;26:218-224. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182664>.

751. Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al. The results of consolidation with autologous stem-cell transplantation in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) in first complete remission: the Spanish Lymphoma and Autologous Transplantation Group experience. *Ann Oncol* 2007;18:652-657. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229774>.

752. Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al. The adjusted International Prognostic Index and beta-2-microglobulin predict the outcome after autologous stem cell transplantation in relapsing/refractory peripheral T-cell lymphoma. *Haematologica* 2007;92:1067-1074. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17640855>.

753. Schetelig J, Fetscher S, Reichle A, et al. Long-term disease-free survival in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Haematologica* 2003;88:1272-1278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14607756>.

754. Yamazaki T, Sawada U, Kura Y, et al. Treatment of high-risk peripheral T-cell lymphomas other than anaplastic large-cell lymphoma with a dose-intensified CHOP regimen followed by high-dose chemotherapy. A single institution study. *Acta Haematol* 2006;116:90-95. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16914902>.

755. Yang DH, Kim WS, Kim SJ, et al. Prognostic factors and clinical outcomes of high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T cell lymphoma, unspecified: complete remission at transplantation and the prognostic index of peripheral T cell lymphoma are the major factors predictive of outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:118-125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19135950>.

756. Blystad AK, Enblad G, Kvaloy S, et al. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T cell lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:711-716. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11360110>.

757. Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al. Prolonged survival of patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: the GELTAMO experience. *Eur J Haematol* 2007;78:290-296. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17378891>.

758. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen G, et al. Dose-dense induction followed by autologous stem cell transplant (ASCT) as 1st line treatment in peripheral t-cell lymphomas (PTCL) - a phase II study of the Nordic Lymphoma Group (NLG) [abstract]. *Blood* 2006;108:Abstract 401. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/108/11/401>.

759. Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al. Frontline autologous stem cell transplantation in high-risk peripheral T-cell lymphoma: a prospective study from The Gel-Tamo Study Group. *Eur J Haematol* 2007;79:32-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17598836>.

760. Corradini P, Tarella C, Zallio F, et al. Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2006;20:1533-1538. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16871285>.

761. Mercadal S, Briones J, Xicoy B, et al. Intensive chemotherapy (high-dose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2008;19:958-963. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18303032>.

762. Reimer P, Rudiger T, Geissinger E, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:106-113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029417>.

763. Relander T, Lauritzsen GF, Jantunen E, et al. Favorable Outcome In ALK-Negative Anaplastic Large-Cell Lymphoma Following Intensive Induction Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT): a Prospective Study by the Nordic Lymphoma Group (NLG-T-01) [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 3566. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;116/21/3566>.

764. Sieniawski M, Lennard J, Millar C, et al. Aggressive primary chemotherapy plus autologous stem cell transplantation improves outcome for peripheral T cell lymphomas compared with CHOP-like regimens [abstract]. *Blood* 2009;114:Abstract 1660. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/1660>.

765. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Previously Untreated Peripheral T-Cell Lymphoma - Final Analysis of a Large Prospective Multicenter Study (NLG-T-01) [abstract]. *Blood*

2011;118:Abstract 331. Available at:
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/331>.

766. Advani R, Horwitz S, Zelenetz A, Horning SJ. Angioimmunoblastic T cell lymphoma: treatment experience with cyclosporine. *Leuk Lymphoma* 2007;48:521-525. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17454592>.

767. Horwitz S, Moskowitz C, Kewalramani T, et al. Second-line therapy with ICE followed by high dose therapy and autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: minimal benefit when analyzed by intent to treat [abstract]. *Blood* 2005;106:Abstract 2679. Available at:
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/106/11/2679>.

768. Kewalramani T, Zelenetz AD, Teruya-Feldstein J, et al. Autologous transplantation for relapsed or primary refractory peripheral T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2006;134:202-207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16759221>.

769. Rodriguez J, Caballero MD, Gutierrez A, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: the GEL-TAMO experience. *Ann Oncol* 2003;14:1768-1775. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14630683>.

770. Song KW, Mollee P, Keating A, Crump M. Autologous stem cell transplant for relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma: variable outcome according to pathological subtype. *Br J Haematol* 2003;120:978-985. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12648067>.

771. Chen AI, McMillan A, Negrin RS, et al. Long-term results of autologous hematopoietic cell transplantation for peripheral T cell lymphoma: the Stanford experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:741-747. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18541192>.

772. Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A, et al. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *J Clin Oncol* 2008;26:2264-2271. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18390969>.

773. Smith S, Burns LJ, van Besien K, et al. Autologous (auto) Versus Allogeneic (allo) Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) for T-NHL: A CIBMTR Analysis [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 689. Available at:
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg:116/21/689>.

774. Beitinjane A, Saliba RM, Okoroji G-J, et al. Autologous and Allogeneic Stem Cell Transplantation for T-Cell Lymphoma: The M.D. Anderson Cancer Center Experience [abstract]. *Blood* 2011;118:Abstract 4118. Available at:
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/4118>.

775. Corradini P, Doderio A, Zallio F, et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol* 2004;22:2172-2176. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15169805>.

776. Doderio A, Spina F, Narni F, et al. Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect. *Leukemia* 2011. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21904377>.

777. Kyriakou C, Canals C, Finke J, et al. Allogeneic stem cell transplantation is able to induce long-term remissions in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a retrospective study from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow

transplantation. J Clin Oncol 2009;27:3951-3958. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19620487>.

778. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Treatment of refractory T-cell malignancies using gemcitabine. Br J Haematol 2001;113:185-187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11328299>.

779. Zinzani PL, Magagnoli M, Bendandi M, et al. Therapy with gemcitabine in pretreated peripheral T-cell lymphoma patients. Ann Oncol 1998;9:1351-1353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9932168>.

780. Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. Ann Oncol 2010;21:860-863. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19887465>.

781. Dang NH, Pro B, Hagemester FB, et al. Phase II trial of denileukin diftitox for relapsed/refractory T-cell non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2007;136:439-447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17233846>.

782. Talpur R, Apisarnthanarax N, Ward S, Duvic M. Treatment of refractory peripheral T-cell lymphoma with denileukin diftitox (ONTAK). Leuk Lymphoma 2002;43:121-126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11908715>.

783. Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, et al. A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. Blood 2004;103:2920-2924. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15070664>.

784. Zinzani PL, Alinari L, Tani M, et al. Preliminary observations of a phase II study of reduced-dose alemtuzumab treatment in patients with pretreated T-cell lymphoma. Haematologica 2005;90:702-703. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15921394>.

785. O'Connor OA, Horwitz S, Hamlin P, et al. Phase II-I-II study of two different doses and schedules of pralatrexate, a high-affinity substrate for the reduced folate carrier, in patients with relapsed or refractory lymphoma reveals marked activity in T-cell malignancies. J Clin Oncol 2009;27:4357-4364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652067>.

786. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results From the Pivotal PROPEL Study. J Clin Oncol 2011;29:1182-1189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21245435>.

787. Shustov AR, Pro B, Horwitz SM, et al. Pralatrexate in patients with relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma (PTCL): Relationship between response and survival. ASCO Meeting Abstracts 2010;28:8054. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/8054.

788. O'Connor O, Pro B, Pinter-Brown L, et al. PROPEL: Results of the pivotal, multicenter, phase II study of pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma (PTCL) [abstract]. J Clin Oncol 2009;27:Abstract 8561. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/8561>.

789. Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Final results from a pivotal, multicenter, international, open-label, phase 2 study of romidepsin in progressive or relapsed peripheral T-cell lymphoma (PTCL) following prior systemic therapy [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 114. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/114>.

790. Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Results From a Pivotal, Open-Label, Phase II Study of Romidepsin in Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma After Prior Systemic Therapy. J Clin Oncol 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271479>.

791. Piekarz RL, Frye R, Prince HM, et al. Phase 2 trial of romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2011;117:5827-5834. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21355097>.

792. Shustov A, Advani R, Brice P, et al. Durable remissions with SGN-35 (brentuximab vedotin): updated results of a phase 2 study in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL) [abstract]. *Ann Oncol* 2011;22 (Suppl 4):Abstract 125. Available at: http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_4/iv125.full.pdf+html.

793. Shustov AR, Advani R, Brice P, et al. Complete Remissions with Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients with Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 961. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;116/21/961>.

794. Au W-y, Weisenburger DD, Intragumtornchai T, et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2009;113:3931-3937. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029440>.

795. Abouyabis AN, Shenoy PJ, Lechowicz MJ, Flowers CR. Incidence and outcomes of the peripheral T-cell lymphoma subtypes in the United States. *Leuk Lymphoma* 2008;49:2099-2107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021052>.

796. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2008;26:4124-4130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18626005>.

797. Chan JK, Sin VC, Wong KF, et al. Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood*

1997;89:4501-4513. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9192774>.

798. Chan JKC, Quintanilla-Martinez L, Ferry JA, Peh S-C. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues* (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:285-288.

799. Liang R. Advances in the management and monitoring of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Br J Haematol* 2009;147:13-21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19604234>.

800. Kwong YL. Natural killer-cell malignancies: diagnosis and treatment. *Leukemia* 2005;19:2186-2194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16179910>.

801. Kim SJ, Kim BS, Choi CW, et al. Ki-67 expression is predictive of prognosis in patients with stage I/II extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Ann Oncol* 2007;18:1382-1387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17693651>.

802. Yasuda H, Sugimoto K, Imai H, et al. Expression levels of apoptosis-related proteins and Ki-67 in nasal NK / T-cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2009;82:39-45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18778369>.

803. Wong KF, Chan JK, Cheung MM, So JC. Bone marrow involvement by nasal NK cell lymphoma at diagnosis is uncommon. *Am J Clin Pathol* 2001;115:266-270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11211616>.

804. Chim CS, Ma ESK, Loong F, Kwong YL. Diagnostic cues for natural killer cell lymphoma: primary nodal presentation and the role of in situ hybridisation for Epstein-Barr virus encoded early small RNA in detecting occult bone marrow involvement. *J Clin Pathol* 2005;58:443-445. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15790718>.

805. Huang W-T, Chang K-C, Huang G-C, et al. Bone marrow that is positive for Epstein-Barr virus encoded RNA-1 by in situ hybridization is related with a poor prognosis in patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *Haematologica* 2005;90:1063-1069. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16079105>.

806. Lee J, Suh C, Huh J, et al. Effect of positive bone marrow EBV in situ hybridization in staging and survival of localized extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal-type. *Clin Cancer Res* 2007;13:3250-3254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17545530>.

807. Au W-Y, Pang A, Choy C, et al. Quantification of circulating Epstein-Barr virus (EBV) DNA in the diagnosis and monitoring of natural killer cell and EBV-positive lymphomas in immunocompetent patients. *Blood* 2004;104:243-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15031209>.

808. Kim HS, Kim KH, Kim KH, et al. Whole blood Epstein-Barr virus DNA load as a diagnostic and prognostic surrogate: extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009;50:757-763. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330658>.

809. Lee J, Suh C, Park YH, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2006;24:612-618. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/16380410>.

810. Kim TM, Park YH, Lee SY, et al. Local tumor invasiveness is more predictive of survival than International Prognostic Index in stage I(E)/II(E) extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood* 2005;106:3785-3790. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16109779>.

811. Kim GE, Lee SW, Chang SK, et al. Combined chemotherapy and radiation versus radiation alone in the management of localized angiocentric lymphoma of the head and neck. *Radiother Oncol*

2001;61:261-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11730995>.

812. Cheung MMC, Chan JKC, Lau W-h, et al. Early stage nasal NK/T-cell lymphoma: clinical outcome, prognostic factors, and the effect of treatment modality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:182-190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12182990>.

813. Chim CS, Ma SY, Au WY, et al. Primary nasal natural killer cell lymphoma: long-term treatment outcome and relationship with the International Prognostic Index. *Blood* 2004;103:216-221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12933580>.

814. Li CC, Tien HF, Tang JL, et al. Treatment outcome and pattern of failure in 77 patients with sinonasal natural killer/T-cell or T-cell lymphoma. *Cancer* 2004;100:366-375. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14716773>.

815. You JY, Chi KH, Yang MH, et al. Radiation therapy versus chemotherapy as initial treatment for localized nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: a single institute survey in Taiwan. *Ann Oncol* 2004;15:618-625. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15033670>.

816. Kim K, Chie EK, Kim CW, et al. Treatment outcome of angiocentric T-cell and NK/T-cell lymphoma, nasal type: radiotherapy versus chemoradiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:1-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681596>.

817. Li Y-X, Yao B, Jin J, et al. Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE nasal natural killer/T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:181-189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16382127>.

818. Huang MJ, Jiang Y, Liu WP, et al. Early or up-front radiotherapy improved survival of localized extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type in the upper aerodigestive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*

2008;70:166-174. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/17919841>.

819. Kim SJ, Kim K, Kim BS, et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-Cell Lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study. J Clin Oncol 2009;27:6027-6032. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884539>.

820. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, et al. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. J Clin Oncol 2009;27:5594-5600. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/19805668>.

821. Yamaguchi M, Kita K, Miwa H, et al. Frequent expression of P-glycoprotein/MDR1 by nasal T-cell lymphoma cells. Cancer 1995;76:2351-2356. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8635042>.

822. Jaccard A, Gachard N, Marin B, et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. Blood 2011;117:1834-1839. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21123825>.

823. Jaccard A, Petit B, Girault S, et al. L-asparaginase-based treatment of 15 western patients with extranodal NK/T-cell lymphoma and leukemia and a review of the literature. Ann Oncol 2009;20:110-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18701429>.

824. Yong W, Zheng W, Zhu J, et al. L-asparaginase in the treatment of refractory and relapsed extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. Ann Hematol 2009;88:647-652. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19107482>.

825. Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, et al. Phase II Study of SMILE Chemotherapy for Newly Diagnosed Stage IV, Relapsed, or Refractory Extranodal Natural Killer (NK)/T-Cell Lymphoma, Nasal Type: The NK-Cell Tumor Study Group Study. J Clin Oncol 2011;29:4410-4416. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21990393>.

826. Yamaguchi M, Suzuki R, Kwong YL, et al. Phase I study of dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide (SMILE) chemotherapy for advanced-stage, relapsed or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma and leukemia. Cancer Sci 2008;99:1016-1020. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18294294>.

827. Suzuki R, Kimura H, Kwong Y-L, et al. Pretreatment EBV-DNA Copy Number Is Predictive for Response to SMILE Chemotherapy for Newly-Diagnosed Stage IV, Relapsed or Refractory Extranodal NK/T-Cell Lymphoma, Nasal Type: Results of NKTSG Phase II Study [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 2873. Available at:

<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/2873>.

828. Au WY, Lie AKW, Liang R, et al. Autologous stem cell transplantation for nasal NK/T-cell lymphoma: a progress report on its value. Ann Oncol 2003;14:1673-1676. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581277>.

829. Kim HJ, Bang SM, Lee J, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in extranodal NK/T-cell lymphoma: a retrospective comparison with non-transplantation cases. Bone Marrow Transplant 2006;37:819-824. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16547486>.

830. Lee J, Au W-Y, Park MJ, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in extranodal natural killer/T cell lymphoma: a multinational, multicenter, matched controlled study. Biol Blood Marrow Transplant 2008;14:1356-1364. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19041057>.

831. Suzuki R, Suzumiya J, Nakamura S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for natural killer-cell lineage neoplasms. Bone Marrow Transplant 2006;37:425-431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16400344>.

832. Suzuki R, Kako S, Hyo R, et al. Comparison of Autologous and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Extranodal NK/T-Cell Lymphoma, Nasal Type: Analysis of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT) Lymphoma Working Group [abstract]. Blood 2011;118:Abstract 503. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/503>.

833. Ennishi D, Maeda Y, Fujii N, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. Leuk Lymphoma 2011;52:1255-1261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21599584>.

834. Li M, Gao C, Li H, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a salvage strategy for relapsed or refractory nasal NK/T-cell lymphoma. Med Oncol 2011;28:840-845. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20414818>.

835. Murashige N, Kami M, Kishi Y, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a promising treatment for natural killer-cell neoplasms. Br J Haematol 2005;130:561-567. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16098071>.

836. Yokoyama H, Yamamoto J, Tohmiya Y, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant following chemotherapy containing L-asparaginase as a promising treatment for patients with relapsed or refractory extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type. Leuk Lymphoma 2010;51:1509-1512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20496989>.

837. Kohrt H, Lee M, Advani R. Risk stratification in extranodal natural killer/T-cell lymphoma. Expert Rev Anticancer Ther 2010;10:1395-1405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20836675>.

838. Dearden CE. T-cell prolymphocytic leukemia. Clin Lymphoma Myeloma 2009;9 Suppl 3:S239-243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19778847>.

839. Matutes E, Brito-Babapulle V, Swansbury J, et al. Clinical and laboratory features of 78 cases of T-prolymphocytic leukemia. Blood 1991;78:3269-3274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1742486>.

840. Catovsky D, Muller-Hermelink HK, Ralfkiaer E, eds. T-cell prolymphocytic leukaemia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours or Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th). Lyon2008.

841. Ginaldi L, De Martinis M, Matutes E, et al. Levels of expression of CD52 in normal and leukemic B and T cells: correlation with in vivo therapeutic responses to Campath-1H. Leuk Res 1998;22:185-191. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9593475>.

842. Brito-Babapulle V, Catovsky D. Inversions and tandem translocations involving chromosome 14q11 and 14q32 in T-prolymphocytic leukemia and T-cell leukemias in patients with ataxia telangiectasia. Cancer Genet Cytogenet 1991;55:1-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1913594>.

843. Maljaei SH, Brito-Babapulle V, Hiorns LR, Catovsky D. Abnormalities of chromosomes 8, 11, 14, and X in T-prolymphocytic leukemia studied by fluorescence in situ hybridization. Cancer Genet Cytogenet 1998;103:110-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9614908>.

844. Gritti C, Dastot H, Soulier J, et al. Transgenic mice for MTCP1 develop T-cell prolymphocytic leukemia. Blood 1998;92:368-373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9657733>.

845. Herling M, Patel KA, Teitell MA, et al. High TCL1 expression and intact T-cell receptor signaling define a hyperproliferative subset of T-

cell prolymphocytic leukemia. Blood 2008;111:328-337. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17890451>.

846. Virgilio L, Lazzeri C, Bichi R, et al. Deregulated expression of TCL1 causes T cell leukemia in mice. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:3885-3889. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9520462>.

847. Stilgenbauer S, Schaffner C, Litterst A, et al. Biallelic mutations in the ATM gene in T-prolymphocytic leukemia. Nat Med 1997;3:1155-1159. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9334731>.

848. Stoppa-Lyonnet D, Soulier J, Lauge A, et al. Inactivation of the ATM gene in T-cell prolymphocytic leukemias. Blood 1998;91:3920-3926. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9573030>.

849. Mercieca J, Matutes E, Dearden C, et al. The role of pentostatin in the treatment of T-cell malignancies: analysis of response rate in 145 patients according to disease subtype. J Clin Oncol 1994;12:2588-2593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7989933>.

850. Dearden CE, Khot A, Else M, et al. Alemtuzumab therapy in T-cell prolymphocytic leukaemia: comparing efficacy in a series treated intravenously and a study piloting the subcutaneous route. Blood 2011;118:5799-5802. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21948296>.

851. Dearden CE, Matutes E, Cazin B, et al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. Blood 2001;98:1721-1726. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11535503>.

852. Keating MJ, Cazin B, Coutre S, et al. Campath-1H treatment of T-cell prolymphocytic leukemia in patients for whom at least one prior chemotherapy regimen has failed. J Clin Oncol 2002;20:205-213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773171>.

853. Pawson R, Dyer MJ, Barge R, et al. Treatment of T-cell prolymphocytic leukemia with human CD52 antibody. J Clin Oncol 1997;15:2667-2672. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9215839>.

854. Ravandi F, Aribi A, O'Brien S, et al. Phase II study of alemtuzumab in combination with pentostatin in patients with T-cell neoplasms. J Clin Oncol 2009;27:5425-5430. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805674>.

855. Hopfinger G, Busch R, Barbara E, et al. TPLL-1 Protocol of the German CLL Study Group (GCLLSG) - A Prospective Phase II Trial of Fludarabine Phosphate, Mitoxantrone and Cyclophosphamide (FMC) Followed by Alemtuzumab Consolidation in T-PLL [abstract]. Blood 2007;110:Abstract 2039. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;110/11/2039>.

856. Collins RH, Pineiro LA, Agura ED, Fay JW. Treatment of T prolymphocytic leukemia with allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1998;21:627-628. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9580345>.

857. de Lavallade H, Faucher C, Furst S, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in a patient with T-cell prolymphocytic leukemia: graft-versus-tumor effect and long-term remission. Bone Marrow Transplant 2006;37:709-710. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474410>.

858. Garderet L, Bittencourt H, Kaliski A, et al. Treatment of T-prolymphocytic leukemia with nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation. Eur J Haematol 2001;66:137-139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11168523>.

859. Murase K, Matsunaga T, Sato T, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in a patient with T-prolymphocytic leukemia with small-intestinal involvement. Int J Clin Oncol 2003;8:391-394. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14663643>.

860. Krishnan B, Else M, Tjonnfjord GE, et al. Stem cell transplantation after alemtuzumab in T-cell prolymphocytic leukaemia results in longer survival than after alemtuzumab alone: a multicentre retrospective study. *Br J Haematol* 2010;149:907-910. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20201944>.

861. Kalaycio ME, Kukreja M, Woolfrey AE, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant for prolymphocytic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:543-547. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19961946>.

862. Wiktor-Jedrzejczak W, Dearden C, de Wreede L, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in T-prolymphocytic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the Royal Marsden Consortium. *Leukemia* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116553>.

863. Khot AtS, Matutes E, Kaczmarek PA, et al. Alemtuzumab Administered by Subcutaneous Route Is Less Effective Than Intravenous Route for First Line Therapy of T-Cell Prolymphocytic Leukaemia: Results of a Pilot Study (UKCLL05) [abstract]. *Blood* 2008;112:Abstract 4204. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;112/11/4204>.

864. Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood* 1999;94:2208-2216. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10498590>.

865. Jacobson CA, LaCasce AS. Lymphoma: risk and response after solid organ transplant. *Oncology (Williston Park)* 2010;24:936-944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21138175>.

866. 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.

867. Wagner H-J, Rooney CM, Heslop HE. Diagnosis and treatment of posttransplantation lymphoproliferative disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:1-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11846351>.

868. Berg LC, Copenhaver CM, Morrison VA, et al. B-cell lymphoproliferative disorders in solid-organ transplant patients: detection of Epstein-Barr virus by in situ hybridization. *Hum Pathol* 1992;23:159-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1310951>.

869. Leblond V, Sutton L, Dorent R, et al. Lymphoproliferative disorders after organ transplantation: a report of 24 cases observed in a single center. *J Clin Oncol* 1995;13:961-968. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7707124>.

870. Leblond V, Dhedin N, Mamzer Bruneel MF, et al. Identification of prognostic factors in 61 patients with posttransplantation lymphoproliferative disorders. *J Clin Oncol* 2001;19:772-778. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157030>.

871. Morrison VA, Dunn DL, Manivel JC, et al. Clinical characteristics of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Am J Med* 1994;97:14-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8030652>.

872. Knight JS, Tsodikov A, Cibrik DM, et al. Lymphoma after solid organ transplantation: risk, response to therapy, and survival at a transplantation center. *J Clin Oncol* 2009;27:3354-3362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451438>.

873. Leblond V, Davi F, Charlotte F, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders not associated with Epstein-Barr virus: a distinct entity? *J Clin Oncol* 1998;16:2052-2059. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626203>.

874. Nelson BP, Nalesnik MA, Bahler DW, et al. Epstein-Barr virus-negative post-transplant lymphoproliferative disorders: a distinct

entity? Am J Surg Pathol 2000;24:375-385. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10716151>.

875. Craig FE, Johnson LR, Harvey SA, et al. Gene expression profiling of Epstein-Barr virus-positive and -negative monomorphic B-cell posttransplant lymphoproliferative disorders. Diagn Mol Pathol 2007;16:158-168. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17721324>.

876. Chadburn A, Suci-Foca N, Cesarman E, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorders arising in solid organ transplant recipients are usually of recipient origin. Am J Pathol 1995;147:1862-1870. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7495309>.

877. Gulley ML, Swinnen LJ, Plaisance KT, Jr., et al. Tumor origin and CD20 expression in posttransplant lymphoproliferative disorder occurring in solid organ transplant recipients: implications for immune-based therapy. Transplantation 2003;76:959-964. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14508361>.

878. Peterson MR, Emery SC, Yung GL, et al. Epstein-Barr virus-associated posttransplantation lymphoproliferative disorder following lung transplantation is more commonly of host origin. Arch Pathol Lab Med 2006;130:176-180. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16454557>.

879. Petit B, Le Meur Y, Jaccard A, et al. Influence of host-recipient origin on clinical aspects of posttransplantation lymphoproliferative disorders in kidney transplantation. Transplantation 2002;73:265-271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11821742>.

880. Weissmann DJ, Ferry JA, Harris NL, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorders in solid organ recipients are predominantly aggressive tumors of host origin. Am J Clin Pathol 1995;103:748-755. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7785662>.

881. Zutter MM, Martin PJ, Sale GE, et al. Epstein-Barr virus lymphoproliferation after bone marrow transplantation. Blood 1988;72:520-529. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2840986>.

882. Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood 2009;113:4992-5001. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264919>.

883. Post-transplantation lymphoproliferative disorder and OKT3. N Engl J Med 1991;324:1437-1439. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2020303>.

884. Swinnen LJ. Transplantation-related lymphoproliferative disorder: a model for human immunodeficiency virus-related lymphomas. Semin Oncol 2000;27:402-408. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10950366>.

885. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. N Engl J Med 1990;323:1723-1728. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2100991>.

886. Walker RC, Marshall WF, Strickler JG, et al. Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. Clin Infect Dis 1995;20:1346-1353. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7620022>.

887. Micallef IN, Chhanabhai M, Gascoyne RD, et al. Lymphoproliferative disorders following allogeneic bone marrow transplantation: the Vancouver experience. Bone Marrow Transplant 1998;22:981-987. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9849695>.

888. Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United

States in era of modern immunosuppression. Transplantation 2005;80:1233-1243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314791>.

889. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. Am J Transplant 2004;4:222-230. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14974943>.

890. Cao S, Cox KL, Berquist W, et al. Long-term outcomes in pediatric liver recipients: comparison between cyclosporin A and tacrolimus. Pediatr Transplant 1999;3:22-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10359027>.

891. Younes BS, McDiarmid SV, Martin MG, et al. The effect of immunosuppression on posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant patients. Transplantation 2000;70:94-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10919581>.

892. Manez R, Breinig MC, Linden P, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in primary Epstein-Barr virus infection after liver transplantation: the role of cytomegalovirus disease. J Infect Dis 1997;176:1462-1467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9395355>.

893. Stevens SJ, Verschuuren EA, Pronk I, et al. Frequent monitoring of Epstein-Barr virus DNA load in unfractionated whole blood is essential for early detection of posttransplant lymphoproliferative disease in high-risk patients. Blood 2001;97:1165-1171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11222357>.

894. Choquet S, Trappe R, Leblond V, et al. CHOP-21 for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) following solid organ transplantation. Haematologica 2007;92:273-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296588>.

895. Ghobrial IM, Habermann TM, Ristow KM, et al. Prognostic factors in patients with post-transplant lymphoproliferative disorders

(PTLD) in the rituximab era. Leuk Lymphoma 2005;46:191-196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15621801>.

896. Tsai DE, Hardy CL, Tomaszewski JE, et al. Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. Transplantation 2001;71:1076-1088. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11374406>.

897. Tsao L, Hsi ED. The clinicopathologic spectrum of posttransplantation lymphoproliferative disorders. Arch Pathol Lab Med 2007;131:1209-1218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17683183>.

898. Harris NL, Ferry JA, Swerdlow SH. Posttransplant lymphoproliferative disorders: summary of Society for Hematopathology Workshop. Semin Diagn Pathol 1997;14:8-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9044505>.

899. Parker A, Bowles K, Bradley JA, et al. Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. Br J Haematol 2010;149:675-692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20408847>.

900. Capello D, Cerri M, Muti G, et al. Molecular histogenesis of posttransplantation lymphoproliferative disorders. Blood 2003;102:3775-3785. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12907442>.

901. Capello D, Rossi D, Gaidano G. Post-transplant lymphoproliferative disorders: molecular basis of disease histogenesis and pathogenesis. Hematol Oncol 2005;23:61-67. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16216037>.

902. Capello D, Cerri M, Muti G, et al. Analysis of immunoglobulin heavy and light chain variable genes in post-transplant

lymphoproliferative disorders. Hematol Oncol 2006;24:212-219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16897790>.

903. Knowles DM, Cesarman E, Chadburn A, et al. Correlative morphologic and molecular genetic analysis demonstrates three distinct categories of posttransplantation lymphoproliferative disorders. Blood 1995;85:552-565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7812011>.

904. Cesarman E, Chadburn A, Liu YF, et al. BCL-6 gene mutations in posttransplantation lymphoproliferative disorders predict response to therapy and clinical outcome. Blood 1998;92:2294-2302. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9746767>.

905. Ryan JL, Fan H, Swinnen LJ, et al. Epstein-Barr Virus (EBV) DNA in plasma is not encapsidated in patients with EBV-related malignancies. Diagn Mol Pathol 2004;13:61-68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15167006>.

906. Wagner HJ, Wessel M, Jabs W, et al. Patients at risk for development of posttransplant lymphoproliferative disorder: plasma versus peripheral blood mononuclear cells as material for quantification of Epstein-Barr viral load by using real-time quantitative polymerase chain reaction. Transplantation 2001;72:1012-1019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11579293>.

907. Tsai DE, Douglas L, Andreadis C, et al. EBV PCR in the diagnosis and monitoring of posttransplant lymphoproliferative disorder: results of a two-arm prospective trial. Am J Transplant 2008;8:1016-1024. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18312608>.

908. Parker A, Bowles K, Bradley JA, et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. Br J Haematol 2010;149:693-705. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20408848>.

909. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, et al. Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. Am J Transplant 2011;11:336-347. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21219573>.

910. Swinnen LJ, LeBlanc M, Grogan TM, et al. Prospective study of sequential reduction in immunosuppression, interferon alpha-2B, and chemotherapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. Transplantation 2008;86:215-222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18645482>.

911. Fan H, Kim SC, Chima CO, et al. Epstein-Barr viral load as a marker of lymphoma in AIDS patients. J Med Virol 2005;75:59-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15543571>.

912. Katz BZ, Raab-Traub N, Miller G. Latent and replicating forms of Epstein-Barr virus DNA in lymphomas and lymphoproliferative diseases. J Infect Dis 1989;160:589-598. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2551973>.

913. Hanto DW, Frizzera G, Gajl-Peczalska KJ, et al. Epstein-Barr virus-induced B-cell lymphoma after renal transplantation: acyclovir therapy and transition from polyclonal to monoclonal B-cell proliferation. N Engl J Med 1982;306:913-918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6278307>.

914. Blaes AH, Peterson BA, Bartlett N, et al. Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: results of a phase II trial. Cancer 2005;104:1661-1667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16149091>.

915. Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. Blood 2006;107:3053-3057. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16254143>.

916. Elstrom RL, Andreadis C, Aqui NA, et al. Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. *Am J Transplant* 2006;6:569-576. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16468968>.

917. Evens AM, David KA, Helenowski I, et al. Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era. *J Clin Oncol* 2010;28:1038-1046. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20085936>.

918. Jain AB, Marcos A, Pokharna R, et al. Rituximab (chimeric anti-CD20 antibody) for posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in adults: long-term experience from a single center. *Transplantation* 2005;80:1692-1698. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16378063>.

919. Milpied N, Vasseur B, Parquet N, et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol* 2000;11 Suppl 1:113-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10707791>.

920. Oertel SHK, Verschuuren E, Reinke P, et al. Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). *Am J Transplant* 2005;5:2901-2906. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16303003>.

921. Gonzalez-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ, et al. Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica* 2007;92:1489-1494. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024397>.

922. Buadi FK, Heyman MR, Gocke CD, et al. Treatment and outcomes of post-transplant lymphoproliferative disease: a single institution study. *Am J Hematol* 2007;82:208-214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17022049>.

923. Buell JF, Gross TG, Hanaway MJ, et al. Chemotherapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. *Transplant Proc* 2005;37:956-957. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15848588>.

924. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16889621>.

925. Orjuela M, Gross TG, Cheung Y-K, et al. A pilot study of chemoimmunotherapy (cyclophosphamide, prednisone, and rituximab) in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation. *Clin Cancer Res* 2003;9:52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14506193>.

926. Taylor AL, Bowles KM, Callaghan CJ, et al. Anthracycline-based chemotherapy as first-line treatment in adults with malignant posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. *Transplantation* 2006;82:375-381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16906036>.

927. Trappe R, Hinrichs C, Appel U, et al. Treatment of PTLD with rituximab and CHOP reduces the risk of renal graft impairment after reduction of immunosuppression. *Am J Transplant* 2009;9:2331-2337. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19663889>.

928. Trappe R, Oertel S, Leblond V, et al. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:196-206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22173060>.

929. Comoli P, Labirio M, Basso S, et al. Infusion of autologous Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T cells for prevention of EBV-related lymphoproliferative disorder in solid organ transplant

recipients with evidence of active virus replication. Blood 2002;99:2592-2598. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11895798>.

930. Haque T, Wilkie GM, Taylor C, et al. Treatment of Epstein-Barr-virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease with partly HLA-matched allogeneic cytotoxic T cells. Lancet 2002;360:436-442. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241714>.

931. Haque T, Wilkie GM, Jones MM, et al. Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial. Blood 2007;110:1123-1131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17468341>.

932. Heslop HE, Slobod KS, Pule MA, et al. Long-term outcome of EBV-specific T-cell infusions to prevent or treat EBV-related lymphoproliferative disease in transplant recipients. Blood 2010;115:925-935. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19880495>.

933. Rooney CM, Smith CA, Ng CY, et al. Infusion of cytotoxic T cells for the prevention and treatment of Epstein-Barr virus-induced lymphoma in allogeneic transplant recipients. Blood 1998;92:1549-1555. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9716582>.

934. Savoldo B, Goss JA, Hammer MM, et al. Treatment of solid organ transplant recipients with autologous Epstein Barr virus-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs). Blood 2006;108:2942-2949. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16835376>.

935. Swinnen LJ. Diagnosis and treatment of transplant-related lymphoma. Ann Oncol 2000;11 Suppl 1:45-48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10707778>.

参考文献中的下面部分正被更新，以符合新近更新的算法。

936. Vergier B, de Muret A, Beylot-Barry M, et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. French Study Group of Cutaneous Lymphomas. Blood 2000;95:2212-2218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10733487>.

937. Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, et al. Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis. Blood 1998;92:1150-1159. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9694702>.

938. Arulogun SO, Prince HM, Ng J, et al. Long-term outcomes of patients with advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma and large cell transformation. Blood 2008;112:3082-3087. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18647960>.

939. Barberio E, Thomas L, Skowron F, et al. Transformed mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome. Br J Dermatol 2007;157:284-289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17573879>.

940. Mycosis fungoides cooperative study. Arch Dermatol 1975;111:457-459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1079128>.

941. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood 2007;110:1713-1722. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17540844>.

942. de Coninck EC, Kim YH, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and outcome of patients with extracutaneous mycosis

fungoides. J Clin Oncol 2001;19:779-784. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157031>.

943. Kim YH, Bishop K, Varghese A, Hoppe RT. Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sezary syndrome. Arch Dermatol 1995;131:1003-1008. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7661601>.

944. Kim YH, Chow S, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides. Arch Dermatol 1999;135:26-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9923777>.

945. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, et al. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. Arch Dermatol 2003;139:857-866. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12873880>.

946. Vidulich KA, Talpur R, Bassett RL, Duvic M. Overall survival in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: an analysis of prognostic factors in a cohort of patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. Int J Dermatol 2009;48:243-252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19261011>.

947. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 2005;53:1053-1063. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16310068>.

948. Kim EJ, Hess S, Richardson SK, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. J Clin Invest 2005;115:798-812. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15841167>.

949. Thurber SE, Zhang B, Kim YH, et al. T-cell clonality analysis in biopsy specimens from two different skin sites shows high specificity in the diagnosis of patients with suggested mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 2007;57:782-790. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17646032>.

950. Tsai EY, Taur A, Espinosa L, et al. Staging accuracy in mycosis fungoides and sezary syndrome using integrated positron emission tomography and computed tomography. Arch Dermatol 2006;142:577-584. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702495>.

951. Lynch JW, Jr., Linoilla I, Sausville EA, et al. Prognostic implications of evaluation for lymph node involvement by T-cell antigen receptor gene rearrangement in mycosis fungoides. Blood 1992;79:3293-3299. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1596570>.

952. Hymes KB. Choices in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Oncology (Williston Park) 2007;21:18-23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17474355>.

953. Keehn CA, Belongie IP, Shistik G, et al. The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides. Cancer Control 2007;14:102-111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17387295>.

954. Rosen ST, Querfeld C. Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas. Hematology 2006:323-330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17124079>.

955. Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. Dermatol Ther 2003;16:283-287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14686970>.

956. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. Arch Dermatol 1998;134:949-954. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9722724>.

957. Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) in the treatment of mycosis fungoides. Dermatol Ther 2003;16:299-302. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14686972>.

958. Kim YH. Management with topical nitrogen mustard in mycosis fungoides. Dermatol Ther 2003;16:288-298. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14686971>.

959. Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppe RT. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. Arch Dermatol 2003;139:165-173. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12588222>.

960. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, et al. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol 2002;138:325-332. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11902983>.

961. Heald P, Mehlmauer M, Martin AG, et al. Topical bexarotene therapy for patients with refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma: results of the phase III clinical trial. J Am Acad Dermatol 2003;49:801-815. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14576658>.

962. Apisarnthanarax N, Talpur R, Ward S, et al. Tazarotene 0.1% gel for refractory mycosis fungoides lesions: an open-label pilot study. J Am Acad Dermatol 2004;50:600-607. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15034511>.

963. Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP, et al. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. J Am Acad Dermatol 2005;52:275-280. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15692473>.

964. Martinez-Gonzalez MC, Vereza-Hernando MM, Yebra-Pimentel MT, et al. Imiquimod in mycosis fungoides. Eur J Dermatol 2008;18:148-152. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18424373>.

965. Hoppe RT. Mycosis fungoides: radiation therapy. Dermatol Ther 2003;16:347-354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14686978>.

966. Wilson LD, Kacinski BM, Jones GW. Local superficial radiotherapy in the management of minimal stage IA cutaneous T-cell lymphoma (Mycosis Fungoides). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:109-115. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9422565>.

967. Chinn DM, Chow S, Kim YH, Hoppe RT. Total skin electron beam therapy with or without adjuvant topical nitrogen mustard or nitrogen mustard alone as initial treatment of T2 and T3 mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:951-958. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10192339>.

968. Gathers RC, Scherschun L, Malick F, et al. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:191-197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12140464>.

969. Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, et al. Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy. *Arch Dermatol* 2005;141:305-311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15781671>.

970. Diederer PV, van Weelden H, Sanders CJ, et al. Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:215-219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12582391>.

971. Edelson R, Berger C, Gasparro F, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med* 1987;316:297-303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3543674>.

972. Zic JA. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. *Dermatol Ther* 2003;16:337-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14686977>.

973. Zic JA, Stricklin GP, Greer JP, et al. Long-term follow-up of patients with cutaneous T-cell lymphoma treated with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:935-945. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8959953>.

974. Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003;16:311-321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14686974>.

975. Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *Dermatol Ther* 2006;19:264-271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17014481>.

976. Kaplan EH, Rosen ST, Norris DB, et al. Phase II study of recombinant human interferon gamma for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:208-212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2104937>.

977. Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol* 2001;19:2456-2471. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331325>.

978. Duvic M, Martin AG, Kim Y, et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2001;137:581-593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11346336>.

979. Querfeld C, Rosen ST, Guitart J, et al. Comparison of selective retinoic acid receptor- and retinoic X receptor-mediated efficacy, tolerance, and survival in cutaneous t-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:25-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15243520>.

980. Olsen E, Duvic M, Frankel A, et al. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell

lymphoma. J Clin Oncol 2001;19:376-388. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208829>.

981. Prince HM, Duvic M, Martin A, et al. Phase III placebo-controlled trial of denileukin diftitox for patients with cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2010;28:1870-1877. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20212249>.

982. Negro-Vilar A, Dziewanowska Z, Groves E, et al. Phase III study of denileukin diftitox (Ontak(R)) to evaluate efficacy and safety in CD25+ and CD25- cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) patients [abstract]. Blood 2006;108:Abstract 696. Available at:
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/108/11/696>.

983. Duvic M, Talpur R, Ni X, et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). Blood 2007;109:31-39. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16960145>.

984. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIB multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2007;25:3109-3115. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17577020>.

985. Demierre M, Whittaker S, Kim Y, et al. Pooled analyses of two international, multicenter clinical studies of romidepsin in 167 patients with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) [abstract]. J Clin Oncol 2009;27:Abstract 8546. Available at:
<http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/8546>.

986. Kim Y, Whittaker S, Demierre MF, et al. Clinically significant responses achieved with romidepsin in treatment-refractory cutaneous T-cell lymphoma: final results from a Phase 2B, international, multicenter, registration study [abstract]. Blood 2008;112:Abstract 263. Available at:
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/263>.

987. Duvic M, Olsen EA, Breneman D, et al. Evaluation of the long-term tolerability and clinical benefit of vorinostat in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma 2009;9:412-416. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19951879>.

988. Piekarz R, Wright J, Frye R, et al. Final results of a phase 2 NCI multicenter study of romidepsin in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma (PTCL) [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 1657. Available at:
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/1657>.

989. Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2010;28:4485-4491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20697094>.

990. Kim YH, Demierre MF, Kim EJ, et al. Clinically significant responses achieved with romidepsin in 37 patient with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) with blood involvement [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 2683. Available at:
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/2683>.

991. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Hwang ST. Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in twenty-nine patients. J Am Acad Dermatol 1996;34:626-631. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8601652>.

992. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. J Am Acad Dermatol 2003;49:873-878. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14576667>.

993. Duvic M, Talpur R, Wen S, et al. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. Clin

Lymphoma Myeloma 2006;7:51-58. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879770>.

994. Marchi E, Alinari L, Tani M, et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. Cancer 2005;104:2437-2441. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16216001>.

995. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. J Clin Oncol 2000;18:2603-2606. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10893292>.

996. Cummings FJ, Kim K, Neiman RS, et al. Phase II trial of pentostatin in refractory lymphomas and cutaneous T-cell disease. J Clin Oncol 1991;9:565-571. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2066753>.

997. Foss FM, Ihde DC, Breneman DL, et al. Phase II study of pentostatin and intermittent high-dose recombinant interferon alfa-2a in advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. J Clin Oncol 1992;10:1907-1913. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1453206>.

998. Tsimberidou AM, Giles F, Romaguera J, et al. Activity of interferon-alpha and isotretinoin in patients with advanced, refractory lymphoid malignancies. Cancer 2004;100:574-580. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14745875>.

999. Tani M, Fina M, Alinari L, et al. Phase II trial of temozolomide in patients with pretreated cutaneous T-cell lymphoma. Haematologica 2005;90:1283-1284. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16154858>.

1000. Zinzani PL, Musuraca G, Tani M, et al. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2007;25:4293-4297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17709797>.

1001. Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. Cancer 2003;98:993-1001. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12942567>.

1002. Pulini S, Rupoli S, Goteri G, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of primary cutaneous T-cell lymphomas. Haematologica 2007;92:686-689. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17488695>.

1003. Quereux G, Marques S, Nguyen JM, et al. Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sezary syndrome. Arch Dermatol 2008;144:727-733. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559761>.

1004. Horwitz SM, Kim YH, Foss FM, et al. Identification of An Active, Well-Tolerated Dose of Pralatrexate In Patients with Relapsed or Refractory Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL): Final Results of a Multicenter Dose-Finding Study. ASH Annual Meeting Abstracts 2010;116:2800. Available at:
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/2800>.

1005. Talpur R, Jones DM, Alencar AJ, et al. CD25 expression is correlated with histological grade and response to denileukin diftitox in cutaneous T-cell lymphoma. J Invest Dermatol 2006;126:575-583. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16410787>.

1006. Awar O, Duvic M. Treatment of transformed mycosis fungoides with intermittent low-dose gemcitabine. Oncology 2007;73:130-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18337626>.

1007. Foss FM, Horwitz SM, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate Is An Effective Treatment for Heavily Pretreated Patients with Relapsed/Refractory Transformed Mycosis Fungoides (tMF) [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 1762. Available at:

<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/1762>.

1008. Richardson SK, Lin JH, Vittorio CC, et al. High clinical response rate with multimodality immunomodulatory therapy for Sezary syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;7:226-232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229339>.

1009. Stadler R. Optimal combination with PUVA: rationale and clinical trial update. *Oncology (Williston Park)* 2007;21:29-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17474357>.

1010. Suchin KR, Cucchiara AJ, Gottlieb SL, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with combined immunomodulatory therapy: a 14-year experience at a single institution. *Arch Dermatol* 2002;138:1054-1060. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12164743>.

1011. Wilson LD, Jones GW, Kim D, et al. Experience with total skin electron beam therapy in combination with extracorporeal photopheresis in the management of patients with erythrodermic (T4) mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:54-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10863224>.

1012. Roenigk HH, Jr., Kuzel TM, Skoutelis AP, et al. Photochemotherapy alone or combined with interferon alpha-2a in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1990;95:198S-205S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2258636>.

1013. Rupoli S, Goteri G, Pulini S, et al. Long-term experience with low-dose interferon-alpha and PUVA in the management of early mycosis fungoides. *Eur J Haematol* 2005;75:136-145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16000130>.

1014. McGinnis KS, Shapiro M, Vittorio CC, et al. Psoralen plus long-wave UV-A (PUVA) and bexarotene therapy: An effective and synergistic combined adjunct to therapy for patients with advanced

cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2003;139:771-775. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12810509>.

1015. Talpur R, Ward S, Apisarnthanarax N, et al. Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:672-684. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12399758>.

1016. Kuzel TM, Roenigk HH, Jr., Samuelson E, et al. Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *J Clin Oncol* 1995;13:257-263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7799028>.

1017. Stadler R, Otte HG, Luger T, et al. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon -2a plus acitretin versus interferon -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood* 1998;92:3578-3581. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9808550>.

1018. Rupoli S, Pimpinelli N, Goteri G, et al. Low Dose Bexarotene and Ultraviolet A Photochemotherapy (PUVA) In a Prospective Phase II Clinical Study for Refractory and/or Resistant Cutaneous T Cell Lymphomas (CTCL) [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 3953. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/3953>.

1019. Straus DJ, Duvic M, Kuzel T, et al. Results of a phase II trial of oral bexarotene (Targretin) combined with interferon alfa-2b (Intron-A) for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2007;109:1799-1803. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17366595>.

1020. Foss F, Demierre MF, DiVenuti G. A phase-1 trial of bexarotene and denileukin diftitox in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2005;106:454-457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15811959>.

1021. Duarte RF, Schmitz N, Servitje O, Sureda A. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. Bone Marrow Transplant 2008;41:597-604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18176611>.

1022. Wu PA, Kim YH, Lavori PW, et al. A meta-analysis of patients receiving allogeneic or autologous hematopoietic stem cell transplant in mycosis fungoides and Sezary syndrome. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15:982-990. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19589488>.

1023. Duvic M, Donato M, Dabaja B, et al. Total skin electron beam and non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome. J Clin Oncol 2010;28:2365-2372. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20351328>.

1024. Lundin J, Hagberg H, Repp R, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. Blood 2003;101:4267-4272. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12543862>.

1025. Alinari L, Geskin L, Grady T, et al. Subcutaneous alemtuzumab for Sezary Syndrome in the very elderly. Leuk Res 2008;32:1299-1303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18096224>.

1026. Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, et al. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sezary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. Haematologica 2007;92:784-794. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17550851>.

1027. Gautschi O, Blumenthal N, Streit M, et al. Successful treatment of chemotherapy-refractory Sezary syndrome with alemtuzumab (Campath-1H). Eur J Haematol 2004;72:61-63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14962265>.

1028. Kennedy GA, Seymour JF, Wolf M, et al. Treatment of patients with advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome with alemtuzumab. Eur J Haematol 2003;71:250-256. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12950233>.

1029. Tobinai K. Current management of adult T-cell leukemia/lymphoma. Oncology (Williston Park) 2009;23:1250-1256. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20120837>.

1030. Goncalves DU, Proietti FA, Ribas JG, et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. Clin Microbiol Rev 2010;23:577-589. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610824>.

1031. Major prognostic factors of patients with adult T-cell leukemia-lymphoma: a cooperative study. Lymphoma Study Group (1984-1987). Leuk Res 1991;15:81-90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2016910>.

1032. Suzumiya J, Ohshima K, Tamura K, et al. The International Prognostic Index predicts outcome in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma: analysis of 126 patients from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Ann Oncol 2009;20:715-721. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19150954>.

1033. Phillips AA, Shapira I, Willim RD, et al. A critical analysis of prognostic factors in North American patients with human T-cell lymphotropic virus type-1-associated adult T-cell leukemia/lymphoma: a multicenter clinicopathologic experience and new prognostic score. Cancer 2010;116:3438-3446. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564100>.

1034. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). Br J Haematol 1991;79:428-437. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1751370>.

1035. Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, et al. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood* 2010;115:4337-4343. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20348391>.

1036. Tsukasaki K, Imaizumi Y, Tawara M, et al. Diversity of leukaemic cell morphology in ATL correlates with prognostic factors, aberrant immunophenotype and defective HTLV-1 genotype. *Br J Haematol* 1999;105:369-375. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233406>.

1037. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 2009;27:453-459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064971>.

1038. Tsukasaki K, Tsushima H, Yamamura M, et al. Integration patterns of HTLV-I provirus in relation to the clinical course of ATL: frequent clonal change at crisis from indolent disease. *Blood* 1997;89:948-956. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9028326>.

1039. Takasaki Y, Iwanaga M, Tsukasaki K, et al. Impact of visceral involvements and blood cell count abnormalities on survival in adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL). *Leuk Res* 2007;31:751-757. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17188352>.

1040. Utsunomiya A, Hanada S, Terada A, et al. Adult T-cell leukemia with leukemia cell infiltration into the gastrointestinal tract. *Cancer* 1988;61:824-828. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3257406>.

1041. Teshima T, Akashi K, Shibuya T, et al. Central nervous system involvement in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer* 1990;65:327-332. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2295055>.

1042. Bazarbachi A, Hermine O. Treatment with a combination of zidovudine and alpha-interferon in naive and pretreated adult T-cell

leukemia/lymphoma patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;13 Suppl 1:186-190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8797722>.

1043. Gill PS, Harrington W, Kaplan MH, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alfa and zidovudine. *N Engl J Med* 1995;332:1744-1748. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7760890>.

1044. Hermine O, Allard I, Levy V, et al. A prospective phase II clinical trial with the use of zidovudine and interferon-alpha in the acute and lymphoma forms of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Hematol J* 2002;3:276-282. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/12522449>.

1045. Hermine O, Bouscary D, Gessain A, et al. Brief report: treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with zidovudine and interferon alfa. *N Engl J Med* 1995;332:1749-1751. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7760891>.

1046. Matutes E, Taylor GP, Cavenagh J, et al. Interferon alpha and zidovudine therapy in adult T-cell leukaemia lymphoma: response and outcome in 15 patients. *Br J Haematol* 2001;113:779-784. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11380470>.

1047. White JD, Wharfe G, Stewart DM, et al. The combination of zidovudine and interferon alpha-2B in the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2001;40:287-294. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11426550>.

1048. Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, et al. Meta-analysis on the use of Zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol* 2010;28:4177-4183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20585095>.

1049. Shimoyama M, Ota K, Kikuchi M, et al. Chemotherapeutic results and prognostic factors of patients with advanced non-

Hodgkin's lymphoma treated with VEPA or VEPA-M. J Clin Oncol 1988;6:128-141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2891797>.

1050. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. J Clin Oncol 2007;25:5458-5464. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968021>.

1051. Shapira I, Feldman J, Solomon W. CHOP chemotherapy is better than non-doxorubicin based therapy in patients with HTLV-1 adult T-cell leukemia-lymphoma (ATLL) [abstract]. J Clin Oncol 2005;23:Abstract 6681. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/6681.

1052. Besson C, Panelatti G, Delaunay C, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma by CHOP followed by therapy with antinucleosides, alpha interferon and oral etoposide. Leuk Lymphoma 2002;43:2275-2279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12613513>.

1053. Ratner L, Harrington W, Feng X, et al. Human T-cell leukemia virus reactivation with progression of adult T-cell leukemia-lymphoma. PLoS ONE 2009;4:e4420. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19204798>.

1054. Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. Leukemia 2005;19:829-834. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15744352>.

1055. Kami M, Hamaki T, Miyakoshi S, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for the treatment of adult T-cell leukaemia/lymphoma. Br J Haematol 2003;120:304-309. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12542491>.

1056. Utsunomiya A, Miyazaki Y, Takatsuka Y, et al. Improved outcome of adult T cell leukemia/lymphoma with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2001;27:15-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11244433>.

1057. Yonekura K, Utsunomiya A, Takatsuka Y, et al. Graft-versus-adult T-cell leukemia/lymphoma effect following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2008;41:1029-1035. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18332910>.

1058. Okamura J, Uike N, Utsunomiya A, Tanosaki R. Allogeneic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma. Int J Hematol 2007;86:118-125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17875524>.

1059. Shiratori S, Yasumoto A, Tanaka J, et al. A retrospective analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T cell leukemia/lymphoma (ATL): clinical impact of graft-versus-leukemia/lymphoma effect. Biol Blood Marrow Transplant 2008;14:817-823. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18541202>.

1060. Choi I, Tanosaki R, Uike N, et al. Long-term outcomes after hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: results of prospective trials. Bone Marrow Transplant 2010;46:116-118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20400987>.

1061. Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. Blood 2010;116:1369-1376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20479287>.