

中国滤泡性淋巴瘤 诊断与治疗指南

2013年2月修订版



中国抗癌协会
淋巴瘤专业委员会



中华医学会
血液学分会

滤泡性淋巴瘤(FL)是B细胞淋巴瘤中的一种常见亚型，我们根据最新的NCCN指南及一些相关的循证医学数据，结合目前我国淋巴瘤的诊治水平和现状制定中国FL指南。

一、定义

FL是非霍奇金淋巴瘤(NHL)中较常见的类型，在西方国家占NHL的22%~35%。在国内所占比例较西方国家偏低，占NHL的8.1%~23.5%。我国发病率有逐年增加的倾向，发病年龄与国外比较相对较低，地域分布上以沿海、经济发达地区的发病率较高。

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

二、诊断、分期、预后及鉴别诊断

1.诊断：FL的诊断主要基于包括免疫组化和形态学检查在内的病理组织学检查，必要时参考流式细胞术以及细胞遗传学检查结果。

根据WHO淋巴瘤分类方法，FL进一步可以分为1~3级。1级：每高倍镜视野内中心母细胞个数0~5个；2级：每高倍镜视野内中心母细胞个数6~15个；3级：每高倍镜视野内中心母细胞个数>15个，其中，仍保留少数中心细胞者为3a级，成片中心母细胞浸润，不见中心细胞者为3b级。在西方国家1级FL占有所有NHL比例为20%~25%，2级FL所占比例为5%~10%，3级FL所占比例为5%左右。1、2和3a级FL临床表现为惰性，而FL 3b级患者处理则按DLBCL治疗策略。目前FL 3a和3b临床治疗效果相似，FL治疗若干年后部分患者可能转化为侵袭性的淋巴瘤，主要为侵袭性DLBCL，预后差。

FL具有特征性的免疫表型，细胞表面表达泛B细胞的标记，免疫组化检查通常选用CD20、CD3、CD5、CD10、Bcl-6、Bcl-2、CD21、CD23、cyclinD1这

一组指标，此外建议检查Ki-67。典型的免疫组化标记为CD20⁺、CD23[±]、CD10⁺、CD43⁻、Bcl-2⁺、Bcl-6⁺、CD5⁻、CCND1⁻，部分病例可以出现Bcl-2⁻或CD10⁻。分子遗传学检测可有bcl-2重排，细胞遗传学或荧光原位杂交(FISH)检测t(14;18)或t(8;14)可以协助诊断。

2.FL的检查、分期及预后：FL的诊断性检查类似于其它惰性淋巴瘤的检查，必要的检查包括：全身体格检查，尤其注意浅表淋巴结和肝脾是否肿大，一般状态；实验室检查包括全血细胞检查、血生化检查、血清乳酸脱氢酶(LDH)水平以及乙型肝炎、丙型肝炎、HIV相关检测；影像学检查常规推荐颈、胸、腹、盆腔增强CT检查以及双侧或单侧的骨髓活检+涂片检查，其中骨髓活检样本至少应该大于1.6cm。PET/CT可能有助于检查出一些隐匿性病灶，但其临床价值不如PET/CT在DLBCL和霍奇金淋巴瘤亚型中的价值，另外PET/CT能协助诊断FL转化。

对FL病例预后的预测，通常FL国际预后指数(Follicular Lymphoma International Prognosis Index, FLIPI)标准，FLIPI-1包括年龄≥60岁、Ann Arbor 分期III~IV期、血红蛋白<12g/dl、血清LDH>正常值范围上限、受累淋巴结>4个。每个指征得1分，根据得分，将FL患者分为低危、中危、高危3个危险组。近年随着抗CD20单抗治疗FL应用的日益普遍，新的临床预后评分系统FLIPI-2优于FLIPI-1。

FLIPI-2包括以下因素：β2微球蛋白>正常值范围上限、淋巴结最大径>6cm、骨髓受侵犯、血红蛋白<12g/dl、年龄>60岁(表1)。

表1 FLIPI-1和FLIPI-2

| 参数 | 不良因素 | |
|-----------------------|----------------------|------------|
| | FLIPI-1 | FLIPI-2 |
| 淋巴结部位 | >4个淋巴结区域 | 淋巴结最长径>6cm |
| 年龄60岁以上 | 60岁以上 | 60岁以上 |
| 血清标记物 | LDH升高 | β2微球蛋白升高 |
| 分期 | 晚期(Ann Arbor III-IV) | 骨髓侵犯 |
| 血红蛋白 | <12g/dl | <12g/dl |
| 低危：0-1分；中危：2分；高危：3-5分 | | |

表2 治疗指征

| | |
|------------------|---|
| 1 B症状 | 38℃以上不明原因发热 夜间盗汗 在六个月或以内体重无故下降>10% |
| 2 异常体征 | 脾脏肿大、胸腔积液、腹水等 |
| 3 重要器官损害 | 疾病累及，导致器官功能损害 |
| 4 血液指标 | 血细胞减少 (白细胞 $<1.0\times 10^9/L$ 和/或 血小板 $<100\times 10^9/L$)； 白血病表现(恶性细胞 $>5.0\times 10^9/L$) LDH大于正常值 (Hb $<12g/dl$, β_2 微球蛋白 $\geq 3mg/dl$) |
| 5 巨大肿块 | 3个肿块直径均 $\geq 5cm$ 或1个肿块 直径 $\geq 7cm$ (III-IV期患者) |
| 6 持续肿瘤进展 | 2~3个月内肿块增大约20~30%， 6个月内肿块增大约50% |
| 7 符合临床试验 入组标准 | 根据临床试验具体要求确定 |

三、滤泡性淋巴瘤的治疗

1.治疗指征(见表2)：对于I~II期的FL患者目前认为是主要采用局部放射治疗，大部分患者可以长期无病生存，因此应尽早给予放射治疗或放疗联合全身免疫化疗以达到治愈的目标。

对于II期伴有腹部包块和III~IV期的患者，目前普遍认为尚不可治愈，而且大部分患者病变进展缓慢，相当长时间不接受治疗亦可保持良好的生活质量，故一般认为应该具备以下治疗指征中的任意一项时，才建议给予治疗(表2)。

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

此外，必要时可检测超声心动图(LVEF)、PET/CT、 β_2 -微球蛋白、尿酸、血清蛋白电泳和(或)免疫球蛋白定量、丙型肝炎相关检测。

3.I~II期FL患者的一线诱导治疗：除FL 3级患者按照DLBCL治疗策略处理外，对于1级和2级的I~II期FL患者标准治疗选择，目前临床上已有足够的证据支持选择侵犯野放射治疗(involved field radiation therapy, IFRT)。单用放疗能取得较好的长期生存率，放射治疗剂量为30-36Gy。对I-II期FL患者，放疗是否加全身免疫化疗，目前仍有争议。有报道提示放疗加上全身免疫化疗可能改善生存，如果估计FL患者IFRT的不良反应风险超过临床获益概率时，应建议观察等待，暂不进行放射治疗。对于I~II期高肿瘤负荷或FLIPI中、高危(>1分)患者，可一线选择联合免疫化疗。

4.III~IV期FL患者的一线诱导治疗：与I~II期FL患者不同，III~IV期FL患者仍普遍被认为是不可治愈的疾病，如果患者尚无治疗指征(表2)，可采取观察等待的策略。对于有治疗指征的III~IV期FL患者，目前可选择的治疗方案较多。总的原则是应根据年龄、全身状态、合并症和治疗目标，高度个体化地选择治疗方案。

免疫化疗是目前国内外最常选择的治疗模式，8疗程利妥昔单抗联合化疗的诱导方案已经成为国内外初治FL患者治疗的首选标准方案。无论是CHOP方案还是CVP方案联合利妥昔单抗，均明显改善了患者的近期和远期疗效包括总生存期(OS)。因此，对于体质好、相对年轻的患者，建议选用常规剂量的联合化疗加利妥昔单抗，或化疗单药联合利妥昔单抗，甚至单独应用利妥昔单抗。目前国际上尚未就晚期FL的最佳一线方案达成共识，但近期FOLL05试验的终期分析结果提示R-CHOP方案从风险获益的平衡上优于R-CVP或R-FM方案。此外，有研究提示氟达拉滨具有骨髓干细胞毒性，且可能与继发肿瘤有关，因此应该避免过早使用，特别是考虑到将来接受自体造血干细胞移植ASCT治疗的患者。

5.对于年老虚弱不能耐受联合化疗的患者，一线可选用单药利妥昔单抗、单药化疗、利妥昔单抗联合单药化疗，并加强支持治疗。

6.复发FL患者的治疗原则：无论采用何种诱导免疫化疗，患者经过一段缓解期后均可能出现复发，迄今，复发、难治性FL患者的标准治疗目前尚未完全统一，挽救治疗方案的选择取决于既往方案的疗

效、缓解时间、患者年龄、身体状态、复发时的病理类型以及治疗目标。对于一线治疗后长期缓解且无转化的复发患者，可重新使用原方案或选用其他一线方案。对于早期复发(<12个月)的患者，可选用非交叉耐药的方案治疗(如CHOP样方案治疗后复发可选用含氟达拉滨的方案为挽救方案)。利妥昔单抗治疗复发FL有效率仍可达45%左右，CR率6%，利妥昔单抗还可能提高挽救化疗的效果。挽救化疗方案可选的包括CHOP、氟达拉滨为基础的方案、CVP、RIT(放射免疫治疗)等，也可以考虑新药、新联合方案，年轻复发患者应建议采用ASCT。

7.FL的维持治疗：FL患者病史长，进展缓慢，对各种治疗比较敏感，故诱导缓解后适合维持治疗。迄今，无论一线诱导治疗后或复发再诱导缓解后的FL患者，大量临床研究和Meta分析结果已证明利妥昔单抗单药维持治疗可改善其远期生存。因此，无论初治或复发患者在诱导化疗结束，获得缓解(CR或PR)后，建议每2~3个月采用美罗华单药维持治疗1次，共计2年时间。

应注意维持治疗后可能会增加感染的机会，尤其乙肝患者应密切随访观察。

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

目前转化性FL的尚无标准的治疗措施，可采用转化后的侵袭性淋巴瘤的治疗方案。既往只接受过温和化疗或未接受过化疗的患者可选择蒽环类为基础的联合化疗±放疗或化疗±利妥昔单抗，且转归较好。如果患者既往已接受多种化疗方案反复强烈治疗，则考虑IFRT或选择其他化疗方案，这部分患者预后很差，亦建议参加临床试验；如果化疗敏感，再次缓解后应积极考虑给予造血干细胞移植，特别是ASCT，少数高选择的患者可尝试异基因造血干细胞移植。

9.造血干细胞移植：自体造血干细胞移植(ASCT)支持下的大剂量化疗(HDC)在III~IV期FL患者中的治疗

作用目前仍有争议，不少的研究结果显示，患者首次缓解后给予ASCT作用不大，敏感复发(最好第1-4次复发)患者，自体移植可能延长FL的生存期，因此，对于III~IV期FL患者，多次复发后化疗仍然敏感者，如果患者年轻或身体状态好，重要器官功能良好，应鼓励患者参加此类临床研究。此外，随着异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)的不断进步，清髓性或非清髓性allo-HSCT对部分患者也已初步显示出长期的生存获益，但移植相关死亡率偏高仍是当前主要的问题，目前仅适用于少数研究患者。

四、治疗不良反应的处理

建议参照中国DLBCL指南中的相关处理

五、疗效标准

目前淋巴瘤的疗效评价标准通常采用1999年国际工作组发表的指南和2007年国际协调计划修订后的指南。1999年版标准是基于CT扫描测量的肿大淋巴结体积的缩小，以及骨髓涂片和活检确定的骨髓受浸润程度。疗效分为CR、不确定的完全缓解(CRu)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、复发或进展(PD)。2007年版标准加入了FDG-PET/CT，由于PET/CT可以确定残存肿块是PR还是CR，因此修订后的标准取消了CRu，只分为CR、PR、SD、PD。影像学复查应在化疗结束至少3周后。具体疗效评价详见表4和表5。

表4 淋巴瘤疗效标准(不包括PET)

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

注：CR：完全缓解；CRu：不确定的完全缓解；PR：部分缓解；CT为评价淋巴结病变的主要手段。不论治疗前病变范围如何，治疗后均需进行胸、腹及盆腔CT检查；在治疗前骨髓侵犯阳性病人需评价CR疗效或治疗随访中有异常血常规等临床指征时需要行骨髓穿刺及活检

表5 修订后的淋巴瘤疗效标准(包括PET)

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

注：FDG：[¹⁸F]脱氧葡萄糖；PET：正电子发射断层成像；CT：计算机断层摄影术；CR：完全缓解；PR：部分缓解；SPD：最大垂直径乘积之和；SD：疾病稳定；PD：疾病进展

六、随访

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

附录：滤泡性淋巴瘤主要治疗方案

一、一线诱导治疗方案

1.单药：瘤可然(Chlorambucil)和/或单药利妥昔单抗(Rituximab)，该方案适合年老、体弱的患者。

2.R-CHOP：利妥昔单抗第1天，每21天重复，8R-6CHOP。该方案为临床治疗FL患者最常用的标准治疗方案之一。对于年老患者，心脏功能不佳的患者，可采用表阿霉素(Epirubicin)、吡喃阿霉素(THP)或脂质体阿霉素代替传统的阿霉素(ADM)。

3.R-CVP：该方案亦为临床治疗FL患者常用的标准治疗方案之一。比R-CHOP温和，适合年老，心脏功能欠佳的患者

4.R-F：利妥昔单抗第1天；氟达拉滨第2~4天；每28天重复。注意事项：免疫抑制比较明显，患者容易感染

二、一线维持治疗方案

免疫化疗缓解后采用利妥昔单抗(Rituximab)维持治疗，利妥昔单抗375mg/m²，每2个月重复1次，共2年。

注意事项：诱导治疗后疗效为CR/CRu/PR的患者进入维持治疗，维持治疗期间可能会出现低免疫球蛋白血症，停用利妥昔单抗会自行恢复。

三、二线诱导治疗方案

1.如果一线治疗结束后有较长的无治疗间隙，复发后仍可考虑原方案的继续应用。

2.R-FC：利妥昔单抗 第1天；氟达拉滨和CTX第2~4天；每28天重复。注意事项：应考虑预防性抗卡氏肺囊虫病治疗。

3.R-F：利妥昔单抗 第1天；氟达拉滨 第2~4天；每28天重复。

4.可考虑选用DLBCL的二线方案：如ESHAP(依托泊甙+甲泼尼龙+顺铂+阿糖胞苷)±利妥昔单抗；GDP(吉西他滨+地塞米松+顺铂)±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+依托泊甙)±利妥昔单抗；Thalidomide单药；全口服PEPC方案等

注意事项：应该根据患者的实际的情况，来选择高度个体化的剂量调整和时间安排。

四、二线维持治疗方案

利妥昔单抗375mg/m²，每2~3个月重复1次，共2年。

注意事项：诱导治疗后CR/PR的患者进入维持治疗。多次复发的患者，预后较差，鼓励参加临床研究！

通讯作者：黄慧强 (中山大学附属肿瘤医院)

主审专家：管忠震 (中山大学附属肿瘤医院)

沈 悌 (中国医学科学院北京协和医院)

沈志祥 (上海交通大学附属瑞金医院)

姜文奇 (中山大学附属肿瘤医院)

参加指南讨论的专家(以姓氏笔划排序)：

于 力 (解放军总医院)

马 军 (哈尔滨血液病肿瘤研究所)

王华庆 (天津医科大学附属肿瘤医院)

王建祥 (中国医学科学院血液学研究所血液病医院)

王健民 (第二军医大学长海医院)

石远凯 (中国医学科学院肿瘤医院)

冯继锋 (南京医科大学附属肿瘤医院)

朱 军 (北京大学肿瘤医院)

刘 霆 (四川大学华西临床医学院)

江 倩 (北京大学人民医院、北京大学血液病研究所)

李小秋 (复旦大学附属肿瘤医院)

何小慧 (中国医学科学院肿瘤医院)

宋玉琴 (北京大学肿瘤医院)

李军民 (上海交通大学附属瑞金医院)

李建勇 (南京医科大学附属南京第一医院)

李 娟 (中山大学附属第一医院)

吴德沛 (苏州大学附属第一医院)

邱录贵 (中国医学科学院血液学研究所血液病医院)

沈志祥 (上海交通大学附属瑞金医院)

沈 悌 (中国医学科学院北京协和医院)

范 云 (浙江省肿瘤医院)

金 洁 (浙江大学附属第一医院)

周道斌 (中国医学科学院北京协和医院)

赵永强 (中国医学科学院北京协和医院)

胡建达 (福建医科大学附属协和医院)

姜文奇 (中山大学附属肿瘤医院)

洪小南 (复旦大学附属肿瘤医院)

徐 卫 (南京医科大学附属南京第一医院)

徐 兵 (南方医科大学南方医院)

夏忠军 (中山大学附属肿瘤医院)

郭 晔 (复旦大学附属肿瘤医院)

黄晓军 (北京大学人民医院、北京大学血液病研究所)

黄慧强 (中山大学附属肿瘤医院)

管忠震 (中山大学附属肿瘤医院)

参考文献

- [1].周立强, 孙燕, 谭文勇, 等. 非霍奇金淋巴瘤1125例临床病理分析. 癌症进展, 2006, 4: 391-397.
- [2].程月新, 徐卫, 李建勇, 等. 非霍奇金淋巴瘤641例临床分析. 南京医科大学学报, 2006;26:837-840.
- [3].肖畅, 苏祖兰, 吴秋良, 等. 根据WHO新分类对493例非霍奇金淋巴瘤的临床病理分析. 中华病理学杂志, 2005;34:22-27.
- [4].Vitolo U, Ferreri AJ, Montoto S. Follicular lymphomas. Crit Rev Oncol Hematol. 2008;66:248-61.
- [5].2012.NCCN指南 (最新版)
- [6].Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010;21:v181-3.
- [7].Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood. 2004;104:1258-65.
- [8].Petersen PM, Gospodarowicz M, Tsang R, et al. Long-term outcome in stage I and II follicular lymphoma following treatment with involved field radiation therapy alone. J Clin Oncol 2004;22(14S):561.
- [9].Hidemann 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;106:3725-32.
- [10].Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. Blood. 2005;105:1417-23. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma.
 - [11].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(10):1607-14.
 - [12].van Oers MH, 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(10):3295-301.
 - [13].van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol. 2010;28(17):2853-8.
 - [14].Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2011;377(9759):42-51.
 - [15].Y.-H. Huang, et al. Management of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation. Journal of the Chinese Medical Association 75 (2012) 359-362