

NCCN肿瘤学临床实践指南（《NCCN指南®》）

# 非霍奇金淋巴瘤

2013年第2版

NCCN.org

继 续



\* Andrew D. Zelenetz医学博士和理学博士/主席 † ‡  
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

\* Jeremy S. Abramson医学博士† ‡  
Massachusetts General Hospital Cancer Center

\* Ranjana H. Advani医学博士†  
Stanford Cancer Institute

C. Babis Andreadis医学博士‡  
UCSF Helen Diller Family  
Comprehensive Cancer Center

Nancy Bartlett医学博士†  
Siteman Cancer Center at Barnes-  
Jewish Hospital and Washington  
University School of Medicine

Naresh Bellam医学博士和公共健康硕士‡  
University of Alabama at Birmingham  
Comprehensive Cancer Center

John C. Byrd医学博士† ‡  
The Ohio State University Comprehensive  
Cancer Center – James Cancer Hospital  
and Solove Research Institute

Myron S. Czuczman医学博士† ‡  
Roswell Park Cancer Institute

Luis E. Fayad医学博士† ‡ ‡  
The University of Texas  
MD Anderson Cancer Center

Martha J. Glenn医学博士† ‡ ‡  
Huntsman Cancer Institute  
at the University of Utah

Jon P. Gockerman医学博士† ‡  
Duke Cancer Institute

\* Leo I. Gordon医学博士‡  
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer  
Center of Northwestern University

Nancy Lee Harris医学博士≠  
Massachusetts General Hospital Cancer Center

Richard T. Hoppe医学博士§  
Stanford Cancer Institute

\* Steven M. Horwitz医学博士† ‡  
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Christopher R. Kelsey医学博士§  
Duke Cancer Institute

\* Youn H. Kim医学博士☐  
Stanford Cancer Institute

Susan Krivacic, MPAFF ¥  
顾问

\* Ann S. LaCasce, 医学博士†  
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center

Auayporn NademaneeMD医学博士† ‡ §  
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Pierluigi Porcu医学博士‡ ‡  
The Ohio State University Comprehensive  
Cancer Center – James Cancer Hospital  
and Solove Research Institute

\* Oliver Press医学博士和理学博士†  
Fred Hutchinson Cancer Research Center/  
Seattle Cancer Care Alliance

\* Barbara Pro医学博士† ‡  
Fox Chase Cancer Center

Nishitha Reddy医学博士‡ §  
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

\* Lubomir Sokol医学博士和理学博士† ‡ ‡ ‡  
Moffitt Cancer Center

\* Lode Swinnen医学学士和手术学士‡  
The Sidney Kimmel Comprehensive  
Cancer Center at Johns Hopkins

Christina Tsien医学博士§  
University of Michigan  
Comprehensive Cancer Center

Julie M. Vose医学博士‡ §  
UNMC Eppley Cancer Center at  
The Nebraska Medical Center

\* William G. Wierda医学博士和理学博士‡  
The University of Texas  
MD Anderson Cancer Center

Joachim Yahalom医学博士§  
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Nadeem Zafar医学博士≠  
St. Jude Children's Research Hospital/  
University of Tennessee Cancer Institute

## NCCN

Mary Dwyer理科硕士  
Maoko Naganuma理科硕士

NCCN对Elise A. Olsen博士参与原发皮肤B细胞淋巴瘤和蕈样肉芽肿/Sezary综合征指南的更新工作表示感谢。

## 《NCCN 指南》专家组公开信息

2013年第2版，2013年9月6日。©美国国家综合癌症网络公司2013年。保留所有权利。未得到NCCN®明确书面许可，不得采用任何形式对《NCCN指南®》及插图进行复制。

继 续

† 肿瘤内科  
‡ 血液科/血液肿瘤科  
§ 放射治疗/放射肿瘤学  
§ 骨髓移植  
≠ 病理学  
‡ 内科

☐ 皮肤病科  
¥ 患者权益代表  
\* 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 \(CSLL-1\)](#) [免疫分型和基因检测在成熟B细胞和NK/T细胞淋巴瘤的鉴别诊断中的应用 \(NHODG-A\)](#)  
[滤泡性淋巴瘤 \(FOLL-1\)](#) [NHL患者支持治疗 \(NHODG-B\)](#)  
[边缘区淋巴瘤 \(MZL-1\)](#) [非霍奇金淋巴瘤的缓解标准 \(NHODG-C\)](#)  
[胃 MALT淋巴瘤 \(MALT-1\)](#) [放射治疗原则 \(NHODG-D\)](#)  
[非胃MALT淋巴瘤 \(NGMLT-1\)](#)  
[结内边缘区淋巴瘤 \(NODE-1\)](#)  
[脾边缘区淋巴瘤 \(SPLN-1\)](#)  
[套细胞淋巴瘤 \(MANT-1\)](#)  
[弥漫性大B细胞淋巴瘤 \(BCEL-1\)](#)  
[伯基特淋巴瘤 \(BURK-1\)](#)  
[淋巴母细胞淋巴瘤 \(BLAST-1\)](#)  
[AIDS相关性B细胞淋巴瘤 \(AIDS-1\)](#)  
[原发皮肤B细胞淋巴瘤 \(CUTB-1\)](#)  
[外周T细胞淋巴瘤, 非皮肤 \(TCEL-1\)](#)  
[蕁样肉芽肿/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 \(鼻型\) \(NKTL-1\)](#)  
[移植后淋巴细胞增生性疾病 \(PTLD-1\)](#)  
[T细胞幼淋巴细胞白血病 \(TPLL-1\)](#)  
[毛细胞白血病 \(HCL-1\)](#)

**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](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html)。

**NCCN对证据和共识的分类:** 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

请参见[NCCN证据和共识分类](#)。

### [分类和分期 \(ST-1\)](#)

[原发中枢神经系统淋巴瘤 \(见NCCN中枢神经系统指南\)](#)  
[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看法, 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®) 对于指南内容、使用或应用不做任何陈述或保证, 对以任何形式使用或应用这些内容不负任何责任。《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。©2013。

非霍奇金淋巴瘤治疗指南2013年第2版相比2013年第1版的变化汇总包括：

## [MS-1](#)

- 讨论章节进行了更新，以反映已经改变的算法部分。

非霍奇金淋巴瘤治疗指南2013年第1版相比2012年第3版的变化汇总包括：

## [总体改变](#)

- 整个指南中更新了推荐治疗方案参考文献。
- 整个指南中增加了对“NHL支持治疗”的链接。

## [新指南](#)

### [BCEL-B第2/2页](#)

- 增加了灰区淋巴瘤指南。

## [慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤](#)

### [CSLL-3](#)

- 在“有指征”后，算法按“体弱患者，明显合并症”和“充分的功能状况”分开计算。

### [CSLL-4](#)

- “体弱患者，明显合并症”建议已被移至其所在页面。

### [CSLL-C第1/2页](#)

- 对CLL患者的支持治疗：
  - ▶抗感染预防性治疗，新增条目：“建议接受抗CD20单克隆抗体和阿仑单抗的高危患者进行乙肝预防和监测。关于感染治疗的详细资料参见NHL支持治疗（NHODG-B）”。

### [CSLL-C第2/2页](#)

- 对CLL患者的支持治疗
  - ▶关于肿瘤溶解综合征、燃瘤反应和预防血栓形成增加了新章节。

### [CSLL-D第1/7页](#)

- 不伴 (11q) 缺失或不伴 (17p) 缺失的CLL
  - ▶一线治疗
    - ◇70岁及以上患者、或70岁以下但伴合并症患者，“苯达莫司汀+利妥昔单抗”改为“苯达莫司汀±利妥昔单抗”，且增加了苯达莫司汀剂量：“如可耐受，第1周期中的70mg/m<sup>2</sup>升至90mg/m<sup>2</sup>”。
    - ◇新增“来那度胺”作为治疗选择。
    - ◇70岁以下患者、或不伴明显合并症的70岁及以上患者，“苯达莫司汀+利妥昔单抗”改为“苯达莫司汀±利妥昔单抗”。（同样适用于复发/难治性疾病，CSLL-D第2/7页）

## [脚注：](#)

- ▶新增脚注“b”：“见CLL患者的支持治疗（CSLL-C）”。（也增加至其他CSLL-D页）
- ▶新增脚注“g”：“CLL患者可采用来那度胺连续或间歇给药。生长因子和/或剂量调整需重点监测血细胞减少情况，而不需暂停治疗...”（也增加至其他CSLL-D页）

### [CSLL-D第2/7页](#)

- 不伴 (11q) 缺失或不伴 (17p) 缺失的CLL
  - ▶复发/难治性病例治疗方案，短期缓解
    - ◇新增说明：“不建议重复使用刚进行的前线治疗”。
    - ◇新增“来那度胺±利妥昔单抗”作为治疗选择。

### [CSLL-D第3/7页](#)

- 伴 (17p) 缺失的CLL
  - ▶复发/难治性病例治疗方案
    - ◇新增“来那度胺±利妥昔单抗”作为治疗选择。
  - ▶删除脚注：“治疗中应加入利妥昔单抗，除非已知利妥昔单抗治疗无效”。

### [CSLL-D第4/7页](#)

- 伴 (11p) 缺失的CLL：
  - ▶线治疗
    - ◇70岁及以上患者、或70岁以下但伴合并症患者，“苯达莫司汀+利妥昔单抗”改为“苯达莫司汀±利妥昔单抗”，且增加了苯达莫司汀剂量：“如可耐受，第1周期中的70mg/m<sup>2</sup>升至90mg/m<sup>2</sup>”。
    - ◇新增“来那度胺”作为治疗选择。
    - ◇70岁以下患者、或不伴明显合并症的70岁及以上患者，“苯达莫司汀+利妥昔单抗”改为“苯达莫司汀±利妥昔单抗”。（同样适用于复发/难治性疾病，CSLL-D第5/7页）

### [CSLL-D第5/7页](#)

- 伴 (11p) 缺失的CLL：
  - ▶复发/难治性病例治疗方案，短期缓解
    - ◇新增说明：“不建议重复使用刚进行的前线治疗”。
    - ◇新增“来那度胺±利妥昔单抗”作为治疗选择。

[转下页](#)

非霍奇金淋巴瘤治疗指南2013年第1版相比2012年第3版的变化汇总包括：

## 滤泡性淋巴瘤

### FOLL-1

- 检查：
  - ▶将“β2微球蛋白”从“某些情况下有助于诊断的检查”移至“基本项目”

### FOLL-2

- I-II期：
  - ▶初始治疗采用免疫治疗±化疗之后，对于PR或NR增加“考虑采用IFRT”治疗选择。
- 脚注：
  - ▶脚注“k”修改为：“...受累野放疗存在潜在毒性的情况下...”
  - ▶删除脚注：“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（如氟达拉滨）”。（FOLL-3也作同样改动）

### FOLL-B第1/3页

- 一线治疗
  - ▶将“RFND（利妥昔单抗，氟达拉滨，米托蒽醌，地塞米松）”从治疗选择中移除。
  - ▶将“放射免疫治疗”从治疗选择中移除。
- 二线与后续治疗：
  - ▶增加以下治疗选择，
    - ◇来那度胺±利妥昔单抗
    - ◇利妥昔单抗
    - ◇RFND（利妥昔单抗、氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松）
  - ▶删除“BVR（苯达莫司汀，硼替佐米，利妥昔单抗）”。
  - ▶脚注
    - ◇新增脚注“g”：含氟达拉滨方案负面影响干细胞移植动员”。
- 页面中删除以下脚注：
  - ▶根据有限附加资料（如随机试验）定为3类推荐。
  - ▶使用这些药物不会对移植造成限制。（对该链接增加类似说明，见DLBCL二线治疗。）
  - ▶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。
  - ▶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%。

## 胃MALT淋巴瘤

### MALT-A

- 胃MALT淋巴瘤分期表：
  - ▶Lugano分期系统，删除“III期”。

## 非胃MALT淋巴瘤

### NGMLT-1

- 检查：
  - ▶某些情况下有助于诊断的检查，“骨髓活检±穿刺”删除限定语“对于伴多发病灶患者”。
- 脚注：
  - ▶新增脚注“f”：“当头部/颈部或肺部为原发病灶时，考虑行上消化道内镜检查”。

## 脾边缘区淋巴瘤

### (SPLN-2)

- 丙肝阳性患者经合适治疗后，新增缓解项“CR/PR”和“无缓解”。

[转下页](#)



非霍奇金淋巴瘤治疗指南2013年第1版相比2012年第3版的变化汇总包括：

## 套细胞淋巴瘤

### [MANT-3](#)

- 利妥昔单抗维持治疗被定为1类建议。

### [MANT-A第1/3页](#)

- 诱导治疗：
  - ▶CALGB方案增加：“（治疗1, 2, 2.5: 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]；治疗3: 依托泊苷、阿糖胞苷、利妥昔单抗；治疗4: 卡莫司汀、依托泊苷、环磷酰胺/自体干细胞解救；治疗5: 利妥昔单抗维持治疗）（若采用治疗3前骨髓活检>15%MCL，给予治疗2.5。）”
- 治疗分类，“对于不愿接受大剂量化疗及干细胞解救巩固性治疗的患者，若接受RCHOP方案，可考虑采用利妥昔单抗维持治疗（每8周375mg/m<sup>2</sup>直至疾病进展）”联用较缓和的诱导方案“CHOP+利妥昔单抗”，增加“继以 利妥昔单抗维持巩固治疗（每8周375mg/m<sup>2</sup>直至疾病进展）（维持治疗为1类 建议）”。
- 页面中删除以下脚注：
  - ▶使用这些药物不会对移植造成限制。（对该链接增加类似说明，见DLBCL二线治疗。）

## 弥漫性大B细胞淋巴瘤

### [BCEL-1](#)

- 诊断
  - ▶基本项目第三条添加，“确诊和GCB或非GCB源性确定必须依赖于充分的免疫表型分型”。
- 某些情况下有助于诊断的检查：
  - ▶IHC抗原谱亚条增加，“CD30”。
- 脚注：
  - ▶脚注“e”添加，“关于选择DLBCL患者来研究双重打击淋巴瘤并无既定指南”。

### [BCEL-3](#)

- 脚注“k” 修改为：“对于并发中枢神经系统疾病的全身性疾病，应采用含甲氨——蝶呤/阿糖胞苷方案。——见BCEL-C。（BCEL-6也作同样改动）

### [BCEL-4](#)

- 脚注：
  - ▶脚注“t”，由“证实部分缓解需包括生物学检测结果：PET-CT检查阳性，或者取材满意的活检阳性。”修改为“附加治疗前PET阳性者应着重考虑反复活检”。（BCEL-5也作同样改动）

### [BCEL-5](#)

- 中期再分期：
  - ▶III和IV期，2-4周期后，修改为“复查既往所有阳性检查再分期以确定缓解情况”。
  - ▶完全缓解和部分缓解合称为“病情缓解”。

### [BCEL-B第1/2页](#)

- 新增一条说明：“PBML与灰区淋巴瘤重叠，具有介于霍奇金淋巴瘤和PMBL之间的特点和独特的诊断特点”。见灰区淋巴瘤（BCEL-B第2/2页）”。
- 第4条，第二句修改为，“如果治疗末PET-CT呈阴性可选择观察及初始病变为非肿块型，可考虑选择观察”。

### [BCEL-C第1/3页](#)

- 二线治疗，删除“临床试验”。
- 合并有CNS病变表现
  - >第1条改为，“脑实质：在RCHOP的21天疗程的第15天（一直接受生长因子支持治疗）采用3g/m<sup>2</sup>或更高剂量甲氨蝶呤全身给药在复发时可作为替代治疗”。

[转下页](#)

非霍奇金淋巴瘤治疗指南2013年第1版相比2012年第3版的变化汇总包括：

## 伯基特淋巴瘤

### [BURK-1](#)

- 诊断
  - ▶“细胞遗传±FISH: t(8; 14)或变异型; MYC; BCL2; BCL6重排”从“基本项目”转至“在某些情况下有助于诊断的检查”。
- 检查:
  - ▶基本项目, “若为阳性, 见AIDS-1”添加至HIV检查。
  - ▶某些情况下有助于诊断的检查,
    - ◇删除“β2微球蛋白”。
    - ◇添加“脑部MRI”。

### 脚注:

- 新增脚注“e”: “若初始已行流式细胞术检查, 对选定标记物进行IHC检查(BCL2和Ki-67)可补充流式细胞术检查结果”。

### [BURK-2](#)

- 复发:
  - ▶治疗选择被明确为“某些患者采用二线化疗(BURK-A)继以HSCT, HDT/ASCR夫—剂量—化疗或异基因干细胞移植)”。

## 淋巴母细胞淋巴瘤

### [BLAST-1](#)

- 诊断
  - ▶基本项目, 第4条改为, “细胞遗传±FISH: MYC; t(9; 22); t(8; 14)及其变异型或BCR-ABL PCR检查”。
- 治疗算法和方案从NHL指南中删除, 增加“见急性淋巴细胞白血病NCCN指南”链接。

## 与艾滋病相关的B细胞淋巴瘤

### [AIDS-2](#)

- 伯基特淋巴瘤:
  - ▶推荐治疗方案,
    - ◇第1亚条添加, “剂量调整EPOCH+利妥昔单抗(首选)”。

- 弥漫性大B细胞淋巴瘤, Castleman病相关淋巴瘤, 原发渗出性淋巴瘤:
  - ▶推荐治疗方案,
    - ◇第1亚条添加, “剂量调整EPOCH+利妥昔单抗(首选)”。
    - ◇将“CDOP(环磷酰胺、脂质体阿霉素、长春新碱、强的松)+利妥昔单抗”从治疗选择中移除。
- 脚注:
  - ▶脚注“d”修改为, “接受基于利妥昔单抗治疗方案的患者采用抗逆转录病毒治疗时若CD4计数持续<100, 则预后往往较差, 且发生利妥昔单抗相关的感染风险增加”。
  - ▶脚注“e”修改为, “...在某些情况下(鼻窦、睾丸、硬膜外、受大细胞淋巴瘤侵犯的骨髓、EBER 阳性HIV淋巴瘤, 或2处结外病变和LDH升高)”。

## 原发皮肤B细胞淋巴瘤

### [CUTB-1](#)

- 诊断
  - ▶基本项目:
    - IHC抗原谱删除“Ki-67”。
  - ▶某些情况下有助于诊断的检查
    - ◇新增条目, “IHC抗原谱: Ki-67、CD43、CD21、CD23”。
    - ◇新增条目, “如果可提供足够的活检材料, 流式细胞术检查有助于确定B细胞克隆分型”。

### [CUTB-2](#)

- 单发/局部, T1-2(安阿伯 Ie期):
  - ▶初始治疗, 某些情况下将“局部治疗”和“病灶注射激素”添加为治疗选择。

[转下页](#)

非霍奇金淋巴瘤治疗指南2013年第1版相比2012年第3版的变化汇总包括：

### [外周T细胞淋巴瘤](#)

#### [TCEL-1](#)

- 诊断
  - ▶基本项目，通过流式细胞术进行细胞表面标记物检查，添加“... CD8、CD7、CD2；TCR αβ；TCR γ”。
  - ▶某些情况下有助于诊断的检查，第4条添加，“对高危人群进行HTLV-1血清学检查”。若血清学检查不能确定行HTLV-1 PCR测定”添加相应脚注，“见HTLV-1流行地理区域地图”。

#### [TCEL-2](#)

- 检查：
  - ▶基本项目：
    - ◇第1条，添加“完整皮肤检查”。
    - ◇第9条，“PET-CT检查”添加至“胸/腹/盆腔诊断质量增强CT和/或PET-CT检查”。
  - ▶某些情况下有助于诊断的检查：
    - ◇删除“HTLV-1”。

#### [TCEL-3](#)

- 诱导治疗：
  - ▶ALCL, ALK+, 诱导治疗分“I、II期”和“III、IV期”。
    - ◇I、II期治疗为“多药化疗x6周期±RT或多药化疗x3-4周期+RT”。
    - ◇III、IV期治疗为“多药化疗x6周期±RT”。

#### [TCEL-B第1/2页](#)

- 一线治疗
  - ▶对其他组织学分型，添加“剂量调整EPOCH（依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素）”。（同样适用于二线治疗）
- 二线治疗：
  - ▶治疗选择修改为，“Brentuximab vedotin仅用于全身型ALCL（不包括原发皮肤ALCL）”。
  - ▶适宜移植者，“普拉曲沙”由2B类建议改为2A类建议。
  - ▶不适宜移植者，删除“地尼白介素-白喉毒素连接物”，因为该药在美国不再市售。
- 对于临床试验，脚注b，由“除了ALCL, ALK+ 的标准治疗仍然是CHOP-21以外，PTCL标准诱导治疗仍未确定。临床试验是所有其他亚型的首选。”改为“尽管ALCL, ALK+采用CHOP-21和CHOEP-21方案有良好预后，但其他PTCL组织学类型采用这些方案并不能达到相同的良好预后；因此，这些其他组织学类型的治疗首选临床试验”。

[转下页](#)



非霍奇金淋巴瘤治疗指南2013年第1版相比2012年第3版的变化汇总包括：

## [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
    - ◇皮肤活检IHC抗原谱，删除“CD26”。
- 检查：
  - ▶实验室检查，第3亚条修改为，“若怀疑血液受累Sezary综合征，检测外周淋巴细胞TCR基因重排”。
  - ▶影像学检查，将“颈部CT”从“基本项目”转至“某些情况下有助于诊断的检查”。

### [MFSS-2](#)

- TNMB表：
  - ▶结节分类修改为，“无临床异常外周淋巴结”。
  - ▶内脏病变分类，添加“MX，异常内脏病灶；无组织学证实”。
  - ▶血液分类，B2添加，“或≥40%CD4+/CD7- 或≥30%CD4+/CD26-细胞”。
- 脚注：
  - ▶脚注“h”添加“Olsen E, Whittaker S, Kim YH等人。J Clin Oncol 2011;29:2598-2607”。
  - ▶删除以下脚注：
    - ◇“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。若中央淋巴结增大(长径>1.5cm或短径>1.0cm)，随后应按追踪外周淋巴结相同方式进行追踪。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”。
    - ◇“脾和肝脏可通过影像学标准做出诊断”。
    - ◇“Sezary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”。

### [MFSS-4](#)

- Ia期：
  - ▶主要治疗，
    - 若存在亲毛囊型或大细胞转化型（LCT）MF组织学证据，修改后包括，“IIB期病变考虑主要治疗（见MFSS-6）”。（MFSS-5上的IB-IIA也作同样改动。）
- 脚注：
  - ▶添加脚注“n”，“与其他NHL亚型不同，MF/SS缓解标准未被证实与其预后相关。通常情况下，根据临床状况决定继续或转换治疗方法。然而，一份详细的缓解标准提案已被公布（Olsen E, Whittaker S, Kim YH等人。J Clin Oncol 2011;29:2598-2607）”。（其他MFSS页面也作相应改动。）
  - ▶脚注“o”修改为，“达到缓解和/或有临床获益的患者应...”（其他MFSS页面也作相应改动。）
  - ▶删除脚注，“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”。（MFSS-5上的IB-IIA也作同样改动。）

### [MFSS-A第1/4页](#)

- 作用于皮肤的治疗：
  - ▶广泛皮肤受累，第4条修改为，“全身皮肤电子线照射(3012-36Gy)”。
- 删除“地尼白介素-白喉毒素连接物”，因为该药在美国不再市售。将其从全身治疗和与贝沙罗汀联合治疗中删除。

### [MFSS-B](#)

- MF/SS支持治疗为一新章节。

[转下页](#)

非霍奇金淋巴瘤治疗指南2013年第1版相比2012年第3版的变化汇总包括：

## 成人T细胞白血病/淋巴瘤

### [ATLL-1](#)

- 诊断
  - ▶基本项目，第1条修改后添加，“若Western免疫印迹无法确定，可行HTLV-1 PCR”。
  - ▶“对不典型细胞行CBC和外周血涂片分析：急性与慢性亚型均有淋巴细胞增多（成人淋巴细胞绝对值[ALC]>4000/μL）”从“基本检查项目”转移至“基本诊断项目”第2条。
- 脚注“c”修改后新增，“典型免疫表型：CD2+ CD3+ CD4+ CD5+ CD7- CD8- CD25+ Cd30-/+ TCR αβ+”。

### [ATLL-2](#)

- 删除标题，“附加治疗”。（ATLL-3也作同样改动）。
- 初始疗效，“完全缓解”改为“缓解者”，“持续性或进展性病变”改为“非缓解者”。（ATLL-3也作同样改动）。
- 慢性/沉闷型、非缓解者，将“临床试验”移为第一治疗选择。
- 脚注“k”修改后添加，“见ATLL缓解标准（ATLL-B），缓解者包括CR、不确定PR和PR。”

### [ATLL-3](#)

- 急性：
  - ▶对于缓解者，治疗修改为“继续齐多夫定和干扰素原治疗”。
  - ▶对于非缓解者，第3个治疗选择修改为，“替代治疗，而非前治疗：二线治疗或齐多夫定和干扰素参见ATLL-C或参见TCEL-B”。
    - ◇对采用先前未曾使用的替代治疗后的缓解者，添加“考虑行异基因干细胞移植”。
- 淋巴瘤：
  - ▶对于缓解者，添加“继续化疗”作为治疗选择。
  - ▶对于化疗后有反应的非缓解者，添加“考虑行异基因干细胞移植”。

### [ATLL-C](#)

- 化疗：
  - ▶添加“CHOEP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、依托泊苷和强的松）”。

## 结外NK/T细胞淋巴瘤（鼻型）

### [NKTL-1](#)

- 诊断
  - ▶IHC抗原谱修改为：“对于临床上高度怀疑NKTL者，第一表型分析应包括：cCD3ε、CD56、EBER-ISH”。
- 检查：
  - ▶“PET-CT检查并联合具有诊断质量CT”修改为“PET检查”。
- 脚注“d”修改为：“...CD4-、CD5-、CD7-/+、CD8-/+、CD43+、CD45RO+、CD56+、T-cell受体(TCR)αβ-、TCR γδ-、EBV- EBER+。TCR和Ig基因通常是生殖细胞系（NK细胞谱系）。通常表达细胞毒性颗粒蛋白（TIA1、穿孔素、颗粒酶B）。典型T细胞免疫表型：CD2+ sCD3+ cCD3e+，CD4, 5, 7, 8 变异型，CD56+/- EBV-EBER+ TCR αβ 或γδ+，细胞毒性颗粒蛋白+。TCR基因通常呈克隆重排”。

### [NKTL-2](#)

- 分期：
  - ▶删除III期。（NKTL-3章节也作同样改动）

### [NKTL-B 第 1/2 页](#)

- “培门冬酶”替换“L-门冬酰胺酶”，后者已非市售药。

[转下页](#)

非霍奇金淋巴瘤治疗指南2013年第1版相比2012年第3版的变化汇总包括：

### 移植后淋巴细胞增生性疾病

#### PTLD-A

- 同时进行的化学免疫疗法：
  - ▶第3条修改为，“对不能耐受蒽环类的体弱的患者，尚未确定具体方案，但治疗选择可包括：
    - ◇ RCVP（利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、强的松）
    - ◇ RCEPP（利妥昔单抗、环磷酰胺、依托泊苷、强的松、丙卡巴肼）
    - ◇ RCEOP（利妥昔单抗、环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱、强的松）”。
- 序贯化学免疫治疗：
  - ▶治疗选择修改为，“利妥昔单抗每周375mg/m<sup>2</sup> x 4周，继以CHOP-21±利妥昔单抗...”

### T细胞幼淋巴细胞白血病

#### TPLL-1

- 诊断
  - ▶基本项目，第3条修改为，“足够的免疫表型分型采用外周血流式细胞术以明确诊断：
    - ◇ ~~IHC抗原谱：CD1a, TdT, CD2, CD3, CD5, TCL1~~
    - ◇ ~~流式细胞术应做的细胞表面标志：TdT, CD 1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD52, TCR αβ~~
  - ▶某些情况下有助于诊断的检查，第2条添加，“骨髓活检，IHC抗原谱：CD1a、TdT、CD2、CD3、CD5、TCL1”。

#### TPLL-2

- 主要治疗，“首选阿仑单抗静脉注射”增至阿仑单抗。

### 毛细胞白血病

#### HCL-1

- 诊断，“膜联蛋白A1”由“基本项目”转至“某些情况下有助于诊断的检查”。
- 检查，从“某些情况下有助于诊断的检查”中删除“PET-CT检查”。

### 免疫分型/基因检测在成熟B细胞和NK/T细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用

#### NHODG-A

- 对该算法进行了广泛的修订。

### NHL支持治疗

#### NHODG-B

- 支持治疗章节包括以前信息和新信息：
  - ▶肿瘤溶解综合征
  - ▶单克隆抗体治疗和病毒再激活
    - ◇ 丙肝信息（新）
    - ◇ 巨细胞病毒再激活（新）
  - ▶利妥昔单抗快速输注（新）
  - ▶甲氨蝶呤和谷卡匹酶（新）

#### NHODG-B第1/3页

- 新添拉布立酶推荐剂量，“3-6mg通常是有效的”。

### 放射治疗原则

#### NHODG-D

- 照射野：
  - ▶对该章节进行了广泛的修订。
- 常用剂量指南：
  - ▶第1条添加，“局限CLL/SLL：24-30Gy”。
  - ▶第2条修改为，“滤泡性淋巴瘤：24-30Gy(36Gy只适用于大肿块型病变)”
  - ▶第6条修改为，“弥漫性大细胞淋巴瘤或PTCL
    - ◇ 化疗后巩固行治疗CR:30-36Gy
    - ◇ PR后补充：40-50Gy
    - ◇ 难治或不适合化疗患者以放疗作为主要治疗：45-55Gy
    - ◇ 干细胞移植前或后补救性放疗：30-40Gy

## 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。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检测免疫球蛋白重链可变(IGHV)基因和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)。
- 确诊必须依赖于充分的免疫表型分型<sup>b,c</sup>
  - ▶IHC抗原谱: CD3、CD5、CD10、CD20、CD23、细胞周期蛋白D1,
  - 或
  - ▶流式细胞术应做的细胞表面标记物分析: κ/λ、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10
- B淋巴细胞绝对值计数<sup>d</sup>

### 有助于确定预后和/或治疗决策的检查:<sup>e</sup>

- FISH或刺激细胞遗传以检测: t(11;14); t(11q;v); +12; del(11q); del(13q); del(17p)
- 分子学分析检测: IGHV突变情况
- 流式细胞术或免疫组化检测CD38和Zap70表达<sup>f</sup>

CLL/SLL

见CLL/SLL临床  
检查  
(CSLL-2)

单克隆B淋巴细胞增多症  
(MBL)

- 单克隆B淋巴细胞绝对值计数 $<5000/\text{mm}^3$
- 所有淋巴结均 $<1.5\text{cm}$
- 无贫血
- 无血小板减少

观察

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

b 典型免疫表型: 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细胞周期蛋白D1的免疫组化检测或t(11;14)的FISH检测, 而对具有不典型免疫表型(CD23阴性或弱阳性、CD20强阳性、sIg强阳性)的病例都应当进行cyclin D1的免疫组化检测或t(11;14)的FISH检测。

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

d 在无淋巴结肿大或缺乏淋巴细胞增生性疾病的临床证据的情况下, 单克隆B淋巴细胞绝对值计数 $<5000/\text{mm}^3$ 应诊断为单克隆性B淋巴细胞增多症(MBL)。

e 参见“CLL的预后信息”(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, 所有建议均为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<sup>g</sup>
- 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转化，可以协助引导淋巴结活检。

[SLL/局灶病变\(安阿伯I期\)（见CSLL-3）](#)

[CLL或SLL（安阿伯II-IV期，Rai0-IV期）（见CSLL-3）](#)

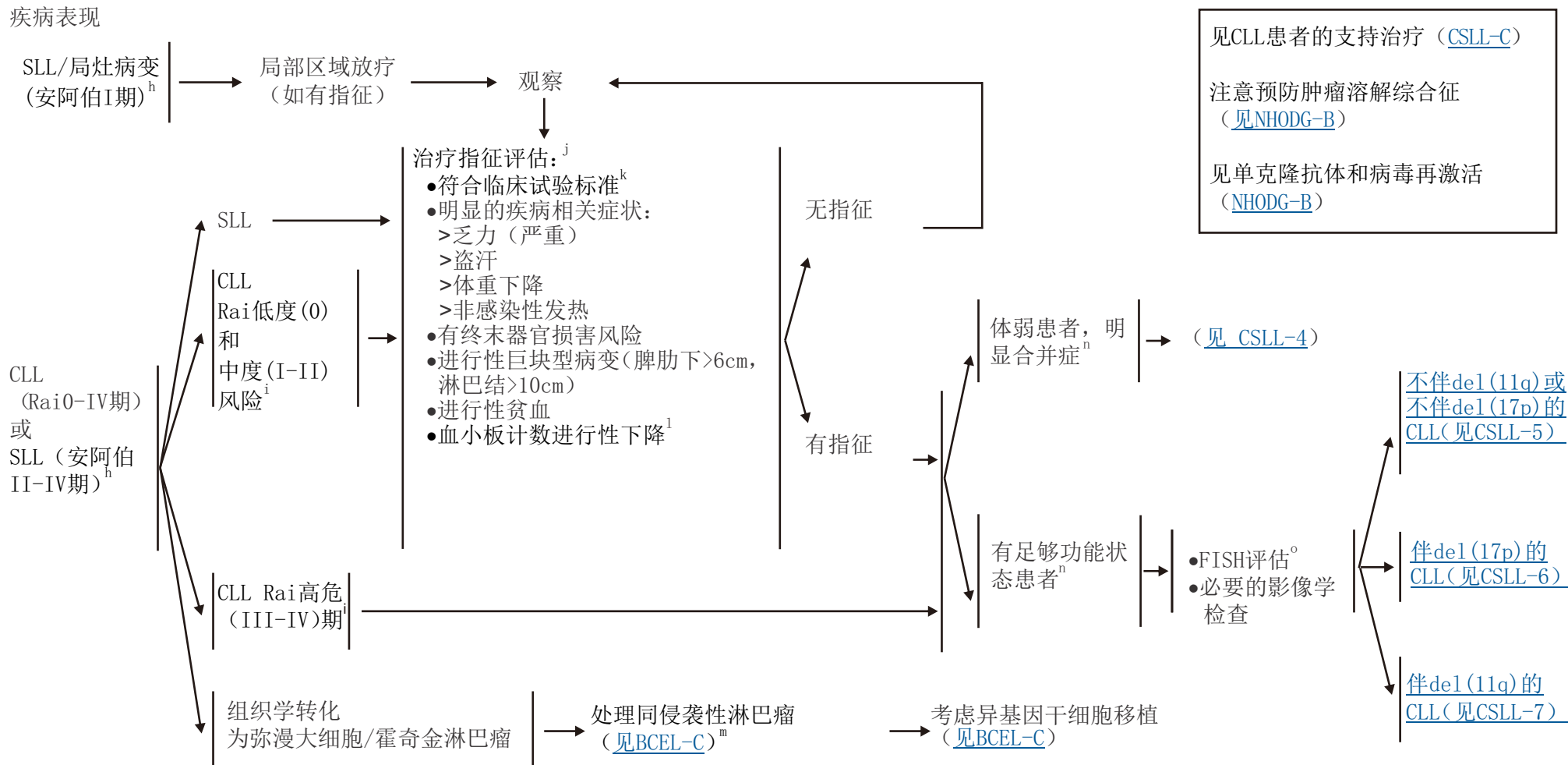
g 要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫治疗+化疗存在发生病毒再激活的危险。无危险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原及核心抗体。有危险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测e抗原。如果呈阳性，则测定病毒载量并咨询消化科医师。

注：除非另有说明，所有建议均为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



<sup>h</sup> 见CLL患者的支持治疗 (CSLL-C)。

<sup>i</sup> 见Rai和Binet分期系统 (CSLL-B)。

<sup>j</sup> 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。

<sup>k</sup> 鉴于常规治疗不可治愈本病, 考虑临床试验作为一线治疗。

<sup>l</sup> 血小板计数  $>100,000/mm^3$  通常与临床风险无关。

<sup>m</sup> 这种情况下, 除了BCEL-C中列出的治疗方案, 也可使用R-HyperCVAD方案。

<sup>n</sup> 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.

<sup>o</sup> 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。

注: 除非另有说明, 所有建议均为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。



体弱患者，伴明显合并症

一线治疗

复发/难治性  
病例的治疗<sup>p</sup>

见CLL患者的支持治疗（[CSLL-C](#)）

注意预防肿瘤溶解综合征  
（[见NHODG-B](#)）

见单克隆抗体和病毒再激活  
（[NHODG-B](#)）

体弱、有严重合并症的患者<sup>n</sup>  
（不能耐受嘌呤类似物治疗）<sup>h,j,k</sup>

见推荐治疗方案  
（[CSLL-D第1/7页](#)）

见推荐治疗方案  
（[CSLL-D第2/7页](#)）

<sup>h</sup> 见CLL患者的支持治疗（[CSLL-C](#)）。

<sup>j</sup> 淋巴细胞绝对值计数本身不是治疗指征，除非大于200-300x10<sup>9</sup>/L或者出现白细胞淤滞相关症状。

<sup>k</sup> 鉴于常规治疗不可治愈本病，考虑临床试验作为一线治疗。

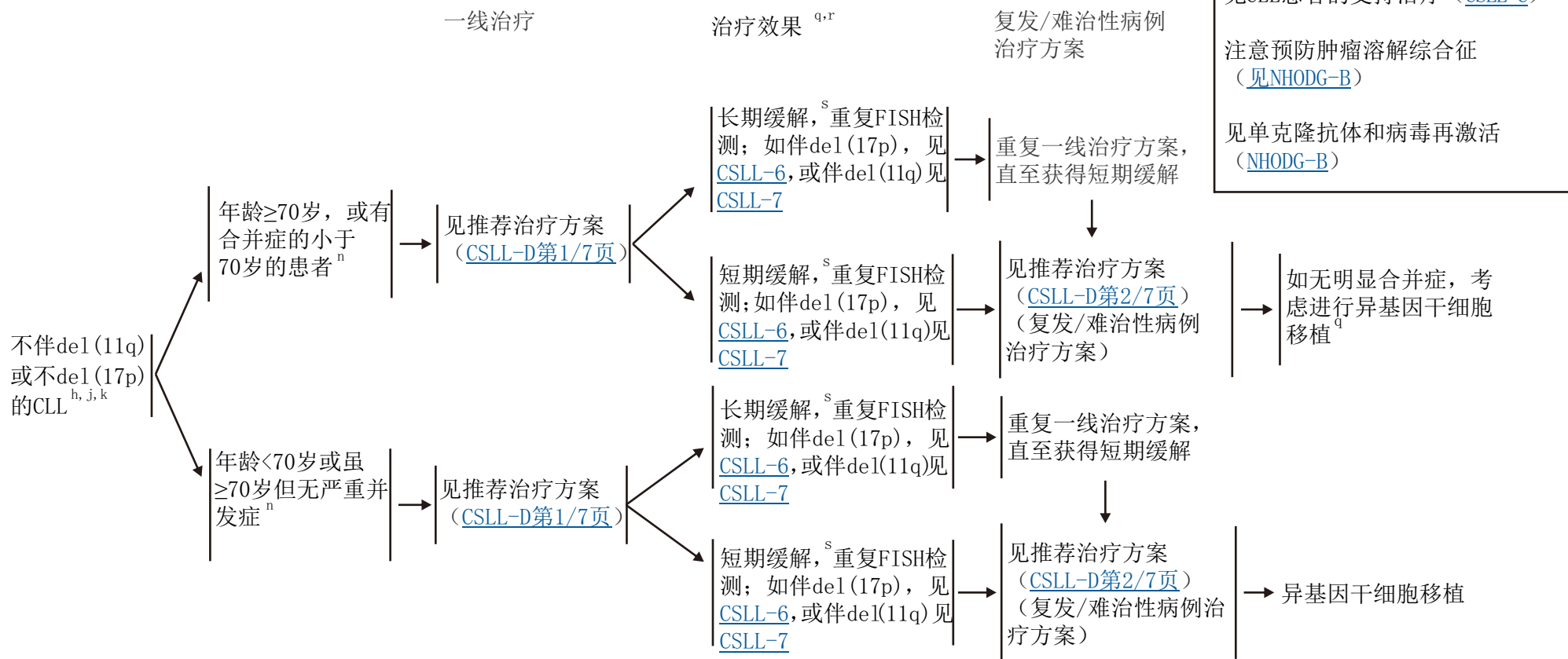
<sup>n</sup> Salvi F, Miller MD, Grilli A, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. J Am Geriatr Soc 2008;56:1926-1931.

<sup>p</sup> 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，所有建议均为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。

无del(11q或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 $200-300 \times 10^9/L$ 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，考虑临床试验作为一线治疗。

n 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.

q Keating M, Wierda W, Tam C, et al. Long term outcome following treatment failure of FCR chemoimmunotherapy as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 2381.

r 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。

s 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，所有建议均为2A类。

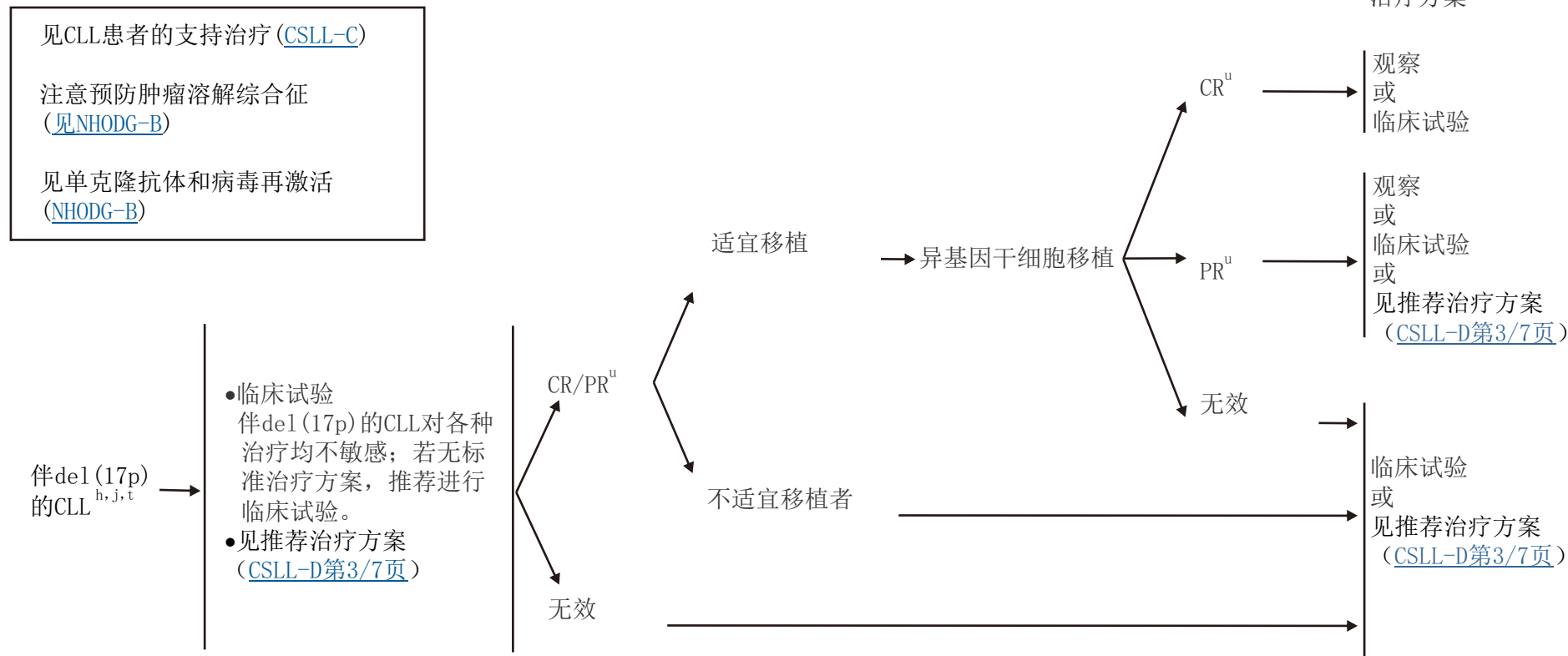
临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

伴del(17p)的CLL

一线治疗

治疗效果<sup>r</sup>

复发/难治性病例  
治疗方案



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 $200-300 \times 10^9/L$ 或者出现白细胞淤滞相关症状。

r 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。

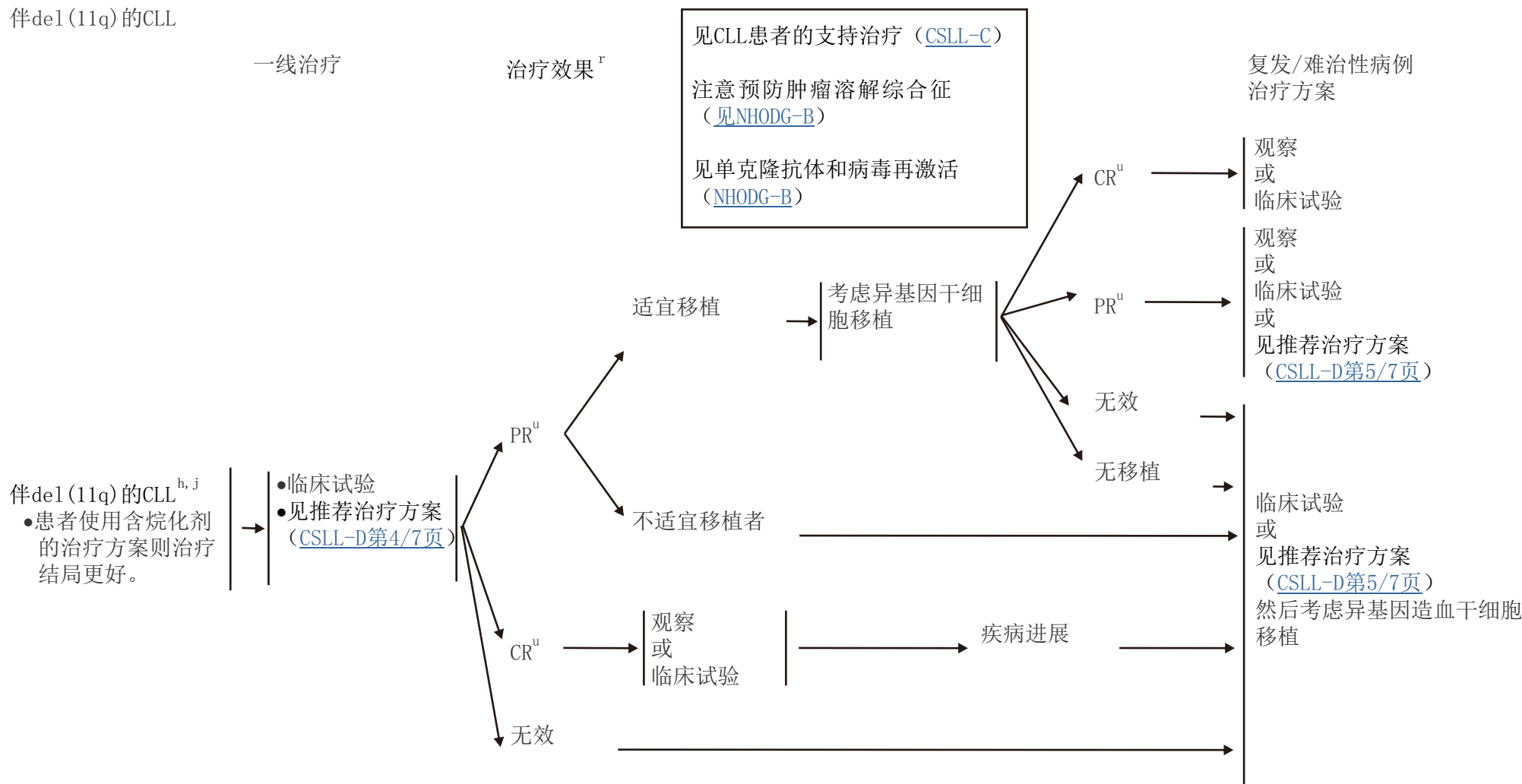
t 检测结果为弱阳性的患者应该再次检测，因为有可能是假阳性结果。

u [见疗效标准：CLL \(CSLL-E\) 或SLL \(NHODG-C\)](#)。

注：除非另有说明，所有建议均为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



<sup>h</sup> 见CLL患者的支持治疗（CSLL-C）。

<sup>j</sup> 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。

<sup>r</sup> 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。

<sup>u</sup> 见疗效标准：CLL（CSLL-E）或SLL（NHODG-C）。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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。

参见“CLL的预后信息”<sup>a</sup>

免疫球蛋白重链可变（IGHV）区基因突变以及流式细胞术检测的指标

	与预后相关信息	
	预后良好	预后不良
DNA测序 <sup>b</sup> IGHV	突变>2%	突变≤2%
流式细胞术 CD38	<30%	≥30%
Zap70	<20%	≥20%

间期细胞遗传（FISH）<sup>c</sup>

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

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

b 涉及到VH3-21基因的IGHV重排，即便突变，预后也不佳。

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，所有建议均为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 系统<sup>a</sup>

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 <sup>c</sup>	0-II期伴血红蛋白<11.0g/dL或红细胞压积<33%	高危
IV <sup>c</sup>	0-III期伴血小板 <100,000/mcL	高危

Binet系统<sup>b</sup>

分期	描述
A	血红蛋白≥10g/dL，及 血小板≥100,000/mm <sup>3</sup> 和 受累淋巴结区<3个
B	血红蛋白≥10g/dL，及 血小板≥100,000/mm <sup>3</sup> 和 受累淋巴结区≥3个
C <sup>c</sup>	血红蛋白<10g/dL和/或 血小板<100,000/mm <sup>3</sup> 和 不论受累淋巴结区的数目

a 本研究最初发表于《Blood》。Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1975;46(2):219-234. (c) The American Society of Hematology.

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

c 免疫介导的血细胞减少不做为这些分期标准的依据。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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"> <li>●给予合适的抗微生物治疗</li> <li>●检测血清IgG，如&lt;500mg/dL <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;开始每月IVIG（0.3-0.5）g/kg，</li> <li>&gt;调整用药剂量/间隔时间，维持IgG最低浓度为约500mg/dL</li> </ul> </li> </ul>
抗感染预防	<ul style="list-style-type: none"> <li>●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"> <li>&gt;疱疹病毒（阿昔洛韦或类似药物）</li> <li>&gt;卡氏肺囊虫肺炎（复方新诺明/甲氧苄氨嘧啶或类似药物）</li> </ul> </li> <li>●阿仑单抗：临床医生必须知道巨细胞病毒激活的高风险。目前对何种治疗更合适存在争议；一些医生在病毒血症存在时便预防性使用更昔洛韦（口服或静脉注射），而另外一些医生仅在病毒载量增加时才这么做。CMV病毒血症应该使用PCR方法至少每2-3周定量检测一次。必要时，请传染病专家协助诊治。</li> <li>●建议接受抗CD20单克隆抗体和阿仑单抗的高危患者进行乙肝预防和监测。关于感染治疗的详细资料参见<a href="#">NHL支持治疗（NHODG-B）</a>。</li> </ul>
自身免疫性血细胞减少	<ul style="list-style-type: none"> <li>●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"> <li>&gt;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</li> </ul> </li> <li>●免疫性血小板减少性紫癜（ITP）：检查骨髓以明确血小板减少原因</li> <li>●纯红细胞再生障碍性贫血（PRCA）：检测微小病毒B19和骨髓</li> <li>●治疗：皮质类固醇、利妥昔单抗、IVIG、环孢素A、脾切除，艾曲波帕或罗米司亭（ITP）</li> </ul>
疫苗接种	<ul style="list-style-type: none"> <li>●每年接种流感疫苗<sup>a</sup></li> <li>●每5年接种一次肺炎球菌疫苗（首选Pneumovax）</li> <li>●避免所有活疫苗，包括带状疱疹病毒疫苗（Zoster）</li> </ul>
血制品输注	<ul style="list-style-type: none"> <li>●根据所在机构标准或公布的标准进行输注</li> <li>●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）</li> </ul>

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

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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

肿瘤溶解综合征（TLS）	<ul style="list-style-type: none"> <li>●伴肿块型病变且具有患TLS高风险患者考虑采取肿瘤预防措施。</li> <li>&gt;关于NHL患者TLS的症状、预防及治疗的详细资料，参见<a href="#">NHL支持治疗（NHODG-B）</a>。</li> </ul>
燃瘤反应	<ul style="list-style-type: none"> <li>●接受来那度胺患者发生燃瘤反应的推荐治疗</li> <li>●燃瘤反应： <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;痛性淋巴结肿大或淋巴结肿大伴局部炎症证据，在治疗开始时发生；也可伴有脾脏肿大，低烧，和/或皮疹</li> </ul> </li> <li>●治疗： <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;类固醇（如强的松25-50mg，口服5-10天）</li> <li>&gt;抗组胺药治疗皮疹和瘙痒（西替利嗪10mg，口服，Qid或氯雷他定10mg，口服，每日一次）</li> </ul> </li> <li>●预防： <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;考虑用于伴肿块型淋巴结患者（&gt;5cm）</li> <li>&gt;类固醇（如强的松20mg，口服5-7天，然后5-7天迅速减量）</li> </ul> </li> </ul>
预防血栓形成	<ul style="list-style-type: none"> <li>●建议接受来那度胺患者预防血栓栓塞性事件： <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;若血小板高于<math>50 \times 10^{12}/L</math>，每日给予阿司匹林81mg</li> </ul> </li> <li>●注意上述内容与《<a href="#">NCCN静脉血栓栓塞性疾病指南</a>》的内容不同，后者关于来那度胺的建议仅适用于多发性骨髓瘤患者</li> </ul>

注：除非另有说明，所有建议均为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<sup>a</sup>  
(按优先顺序)

不伴del(11q)或del(17p)的CLL

体弱、有严重合并症的患者  
(不能耐受嘌呤类似物治疗)

- 苯丁酸氮芥±利妥昔单抗
- 利妥昔单抗
- 皮质类固醇间断冲击治疗

见CLL患者的支持治疗 (CSLL-C)

注意预防肿瘤溶解综合征  
(见NHODG-B)见单克隆抗体和病毒再激活  
(NHODG-B)一线治疗<sup>b</sup>

- 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
  - > 苯达莫司汀 (如可耐受，第一疗程中的70mg/m<sup>2</sup>升至90mg/m<sup>2</sup>) ±利妥昔单抗
  - > 环磷酰胺、强的松±利妥昔单抗
  - > 阿仑单抗<sup>c</sup>
  - > 利妥昔单抗
  - > 氟达拉滨<sup>d, e, f</sup> ±利妥昔单抗
  - > 来那度胺<sup>g</sup>
  - > 克拉曲滨
- 年龄<70岁或虽≥70岁但无明显合并症
  - > 化学免疫治疗
    - ◇ FCR<sup>d</sup> (氟达拉滨、<sup>f</sup>环磷酰胺、利妥昔单抗)
    - ◇ FR<sup>d</sup> (氟达拉滨、<sup>f</sup>利妥昔单抗)
    - ◇ PCR (喷司他丁、环磷酰胺、利妥昔单抗)
    - ◇ 苯达莫司汀±利妥昔单抗

## 复发/难治性病例治疗方案

[见不伴del\(11q\)或不伴del\(17p\)的复发/难治CLL的推荐治疗方案 \(第2/7页\)](#)[见伴del\(17p\)的CLL的推荐治疗方案 \(第3/7页\)](#)[见伴del\(11q\)的CLL的推荐治疗方案 \(第4/7页\)](#)<sup>a</sup> 方案的参考文献见CSLL-D第6/7页和CSLL-D第7/7页。<sup>b</sup> 见CLL患者的支持治疗 (CSLL-C)。<sup>c</sup> 对巨块型淋巴结肿大 (>5 cm) 治疗效果不佳；监测CMV再激活。<sup>d</sup> 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。<sup>e</sup> 对于大于等于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。<sup>f</sup> 关于口服氟达拉滨的进一步信息参见讨论章节。<sup>g</sup> CLL患者可采用来那度胺连续或间歇给药。生长因子和/或剂量调整需重点监测血细胞减少情况，而不需着手治疗见Badoux XC, Keating MJ, O'Brien SM, et al. Blood 2011;118:Abstract 980. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al. Blood 2011;118:3489-3498. Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al. J Clin Oncol 2006;24:5343-5349.

注：除非另有说明，所有建议均为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<sup>a</sup>

(按优先顺序)

不伴del(11q)或del(17p)的CLL

复发/难治性病例治疗<sup>b</sup>

●长期缓解<sup>h</sup>

>重复一线方案治疗直至获得短期缓解

●短期缓解<sup>h</sup> 年龄≥70岁

(不建议重复使用刚进行的前线治疗)

>化学免疫治疗

◇减量FCR<sup>d,f</sup>

◇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

>奥法木单抗

>来那度胺<sup>g</sup>±利妥昔单抗

>阿仑单抗<sup>c</sup>±利妥昔单抗

>剂量密集的利妥昔单抗(2B类推荐)

●年龄<70岁或虽≥70岁但无明显合并症患者短期缓解<sup>h</sup>

(不建议重复使用刚进行的前线治疗)

>化学免疫治疗

◇FCR<sup>d,f</sup>

◇PCR

◇苯达莫司汀±利妥昔单抗

◇氟达拉滨<sup>d,f</sup>+阿仑单抗

◇RCHOP(利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松)

◇R-HyperCVAD(利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、阿霉素和地塞米松,交替大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷)

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

◇OFAR<sup>d</sup>(奥沙利铂、氟达拉滨、阿糖胞苷、利妥昔单抗)

>奥法木单抗

>来那度胺<sup>g</sup>±利妥昔单抗

>阿仑单抗<sup>c</sup>±利妥昔单抗

>HDMP+利妥昔单抗

见CLL患者的支持治疗(CSLL-C)

注意预防肿瘤溶解综合征

(见NHODG-B)

见单克隆抗体和病毒再激活

(NHODG-B)

见伴del(17p)的CLL的推荐治疗方案(第3/7页)

见伴del(11q)的CLL的推荐治疗方案(第4/7页)

a 方案的参考文献见CSLL-D第6/7页和CSLL-D第7/7页。

b 见CLL患者的支持治疗(CSLL-C)。

c 对巨块型淋巴结肿大(>5cm)治疗效果不佳;监测CMV再激活。

d 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 关于口服氟达拉滨的进一步信息参见讨论章节。

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

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,所有建议均为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<sup>a</sup>

伴del(17p)的CLL

一线治疗<sup>b</sup>（按优先顺序）

- FCR<sup>d, f</sup>
- FR<sup>d, f</sup>
- HDMP+利妥昔单抗
- 阿仑单抗<sup>c</sup>±利妥昔单抗

复发/难治性病例治疗<sup>b</sup>（按英文字母顺序排列）

- 阿仑单抗±利妥昔单抗
- RCHOP
- CFAR<sup>d</sup>（环磷酰胺、氟达拉滨、<sup>f</sup> 阿仑单抗、利妥昔单抗）
- HDMP±利妥昔单抗
- R-HyperCVAD
- 奥法木单抗<sup>i</sup>
- 来那度胺<sup>g</sup>±利妥昔单抗
- OFAR<sup>d, i</sup>

见CLL患者的支持治疗 [（CSLL-C）](#)注意预防肿瘤溶解综合征  
[（见NHODG-B）](#)见单克隆抗体和病毒再激活  
[（NHODG-B）](#)。[见不伴del\(11q\)或del\(17p\)的CLL的推荐治疗方案（第1/7页）](#)[见伴del\(11q\)的CLL的推荐治疗方案（第4/7页）](#)a 方案的参考文献见[CSLL-D第6/7页](#)和[CSLL-D第7/7页](#)。b [见CLL患者的支持治疗（CSLL-C）](#)。

c 对巨块型淋巴结肿大（&gt;5 cm）治疗效果不佳；监测CMV再激活。

d 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 关于口服氟达拉滨的进一步信息参见讨论章节。

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

i 对淋巴结&gt;5cm的患者无效。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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<sup>a</sup>  
(按优先顺序)  
伴del(11q)的CLL一线治疗<sup>b</sup>

- 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
  - >苯达莫司汀（如可耐受，第一疗程中的70mg/m<sup>2</sup>升至90mg/m<sup>2</sup>）±利妥昔单抗
  - >环磷酰胺、泼尼松±利妥昔单抗
  - >来那度胺<sup>g</sup>
  - >减量FCR<sup>d,e,f</sup>
  - >阿仑单抗<sup>c</sup>
  - >利妥昔单抗
- 年龄<70岁或虽≥70岁但无明显合并症
  - >化学免疫治疗
    - ◇ FCR<sup>d,f</sup>
    - ◇ 苯达莫司汀±利妥昔单抗
    - ◇ PCR

[见不伴del\(11q\)或del\(17p\)的CLL的推荐治疗方案（第1/7页）](#)

[见伴del\(17p\)的CLL的推荐治疗方案（第3/7页）](#)

复发/难治性病例治疗<sup>b</sup>

[见伴del\(11q\)的复发/难治性CLL推荐治疗方案（第5/7页）](#)

见CLL患者的支持治疗 [\(CSLL-C\)](#)

注意预防肿瘤溶解综合征  
[\(见NHODG-B\)](#)

见单克隆抗体和病毒再激活  
[\(NHODG-B\)](#)

a 方案的参考文献见[CSLL-D第6/7页](#)和[CSLL-D第7/7页](#)。

b [见CLL患者的支持治疗（CSLL-C）](#)。

c 对巨块型淋巴结肿大（>5 cm）治疗效果不佳；监测CMV再激活。

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

e 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。

f 关于口服氟达拉滨的进一步信息参见讨论章节。

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

注：除非另有说明，所有建议均为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<sup>a</sup>  
(按优先顺序)  
伴del(11q)的CLL  
复发/难治性病例治疗<sup>b</sup>●长期缓解<sup>h</sup>

>重复一线方案治疗直至获得短期缓解

见CLL患者的支持治疗 (CSLL-C)

注意预防肿瘤溶解综合征  
(见NHODG-B)

见单克隆抗体和病毒再激活  
(NHODG-B)

●短期缓解<sup>h</sup> 年龄≥70岁

(不建议重复使用刚进行的前线治疗)

>化学免疫治疗

◇ 减量FCR<sup>d,e,f</sup>

◇ 减量PCR

◇ 苯达莫司汀±利妥昔单抗

◇ HDMP+利妥昔单抗

◇ 苯丁酸氮芥±利妥昔单抗

>奥法木单抗

>来那度胺<sup>g</sup>±利妥昔单抗

>阿仑单抗<sup>c</sup>±利妥昔单抗

>剂量密集的利妥昔单抗 (2B类推荐)

●年龄<70岁或虽≥70岁但无明显合并症患者短期缓解<sup>h</sup>  
(不建议重复使用刚进行的前线治疗)

>化学免疫治疗

◇ FCR<sup>d,f</sup>

◇ PCR

◇ 苯达莫司汀±利妥昔单抗

◇ 氟达拉滨<sup>d,f</sup>+阿仑单抗

◇ RCHOP

◇ R-HyperCVAD

◇ 剂量调整 EPOCH-R

◇ OFAR<sup>d,f</sup>

>奥法木单抗

>来那度胺<sup>g</sup>±利妥昔单抗

>阿仑单抗<sup>c</sup>±利妥昔单抗

>HDMP+利妥昔单抗

[见不伴del\(11q\)或del\(17p\)的CLL的推荐治疗方案 \(第1/7页\)](#)

[见伴del\(17p\)的CLL的推荐治疗方案 \(第3/7页\)](#)

a 方案的参考文献见CSLL-D第6/7页和CSLL-D第7/7页。

b 见CLL患者的支持治疗 (CSLL-C)。

c 对巨块型淋巴结肿大(>5cm)治疗效果不佳;监测CMV再激活。

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

e 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。

f 关于口服氟达拉滨的进一步信息参见讨论章节。

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

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,所有建议均为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

#### 阿仑单抗

Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood* 2004;103:3278-3281.

Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: Results of a large international study. *Blood* 2002;99:3554-3561.

Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007;25:5616-5623.

#### 阿仑单抗+利妥昔单抗

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

#### 苯达莫司汀+利妥昔单抗

Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: A multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:3559-3566.

Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: A multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30:3209-3216.

Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:4378-4384.

Knauf WU, Lissichkov 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]. *Blood* 2009;114: Abstract 2367.

#### 苯丁酸氮芥

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.

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.

#### 苯丁酸氮芥+利妥昔单抗

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:Abstract 120.

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: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. Combined cyclophosphamide, fludarabine, alemtuzumab, and rituximab (CFAR), an active frontline regimen for high-risk patients with CLL [abstracts]. *Blood* 2007;110:Abstract 628.

Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Cyclophosphamide, fludarabine, rituximab and alemtuzumab (CFAR) as salvage therapy for heavily pre-treated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011;118:2085-2093.

#### CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）

Leporrier M, Chevret S, Cazin B, et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and CHOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood* 2001;98:2319-2325.

#### FCR（氟达拉滨、环磷酰胺、利妥昔单抗）

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.

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.

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.

Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164-1174.

Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1756-1765.

注：除非另有说明，所有建议均为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。

[转下页](#)

推荐治疗方案  
参考文献**氟达拉滨+阿仑单抗**

Elter T, Borchmann P, Schulz H, et al. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: Results of a Phase II trial. J Clin Oncol 2005;23:7024-7031.

**氟达拉滨+利妥昔单抗**

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

**HDMP（大剂量甲泼尼龙）+利妥昔单抗**

Bowen DA, Call TG, Jenkins GD, et al. Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. Leukemia and Lymphoma 2007;48:2412-2417.

Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2009;23:1779-1789.

**来那度胺**

Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al. Lenalidomide as initial therapy of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2011;118:3489-3498. Chen CI, Bergsagel PL, Paul H, et al. Single-agent lenalidomide in the treatment of previously untreated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2011;29:1175-1181.

Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. J Clin Oncol 2006;24:5343-5349.

Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. Blood 2008;111:5291-5297.

Badoux XC, Keating MJ, O'Brien SM, et al. Final analysis of a phase 2 study of lenalidomide and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) [abstract]. Blood 2011;118:Abstract 980.

**奥法木单抗**

Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2010;28:1749-1755.

Coiffier B, Lepage S, Pedersen LM, et al. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study. Blood 2008;111:1094-1100.

**OFAR（奥沙利铂、氟达拉滨、阿糖胞苷、利妥昔单抗）**

Tsimberidou AM, Wierda WG, Plunkett W, et al. Phase I-II study of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab combination therapy in patients with Richter's Syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2008;26:196-203.

Tsimberidou AM, Wierda WG, Badoux X, et al. Evaluation of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab (OFAR) combination therapy in aggressive chronic lymphocytic leukemia (CLL) and Richter's syndrome (RS) [abstract]. 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. Pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab is an active, well-tolerated regimen for patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2006;24:1575-1581.

Kay NE, Geyer SM, Call TG, et al. Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. Blood 2007;109:405-411.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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<sup>a, b</sup>

参数	完全缓解	部分缓解	疾病进展
<b>A组</b>			
淋巴结肿大†	无淋巴结>1.5cm	下降 ≥50%	增加 ≥50%
肝大	无	下降 ≥50%	增加 ≥50%
脾大	无	下降 ≥50%	增加 ≥50%
骨髓‡	细胞增生正常，淋巴细胞<30%，无B淋巴细胞结节；骨髓细胞减少定义为CR伴骨髓恢复不完全（CRi）	骨髓浸润或B淋巴结中减少50%	
血淋巴细胞	<4000/μ/L	较基线值下降≥50%	较基线值增加≥50%
<b>B组</b>			
未使用生长因子的血小板计数	>100,000/μ/L	>100,000/μ/L或较基线值增加≥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	>11.0g/dL或较基线增加≥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	>1500/μ/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1项A组标准或1项B组标准。

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

‡ 这些参数对于某些疗效类别是不相关的。

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

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

注：除非另有说明，所有建议均为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<sup>b</sup>

## 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IGHV和TCR基因重排、FISH检测主要的染色体易位）可以为鉴别诊断提供充分的信息。不能依据FNA进行组织学分级。
- 确诊必须依赖于充分的免疫表型分型<sup>c,d</sup>
  - >IHC抗原谱：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、<sup>e</sup>BCL6、细胞周期蛋白D1、CD21或CD23，或
  - >流式细胞术应做的细胞表面标记物分析：κ/λ、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10

## 某些情况下有助于诊断的检查：

- 分子学分析检测： 抗原受体基因重排；BCL2重排
- 细胞遗传或FISH：t(14;18)、t(8;14)或其变异型
- IHC抗原谱：Ki-67<sup>f</sup>

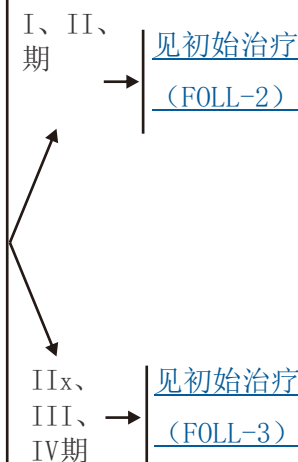
## 检查

## 基本项目：

- 体检：注意带有淋巴结的区域，包括韦氏环，以及肝脾的大小
- 体能状态
- B症状
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- LDH
- β2微球蛋白
- 生化常规
- 乙肝检查<sup>g</sup>
- 胸/腹/盆腔诊断质量增强CT
- 骨髓活检+穿刺以证实临床I-II期病变<sup>h</sup>
- 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
- 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



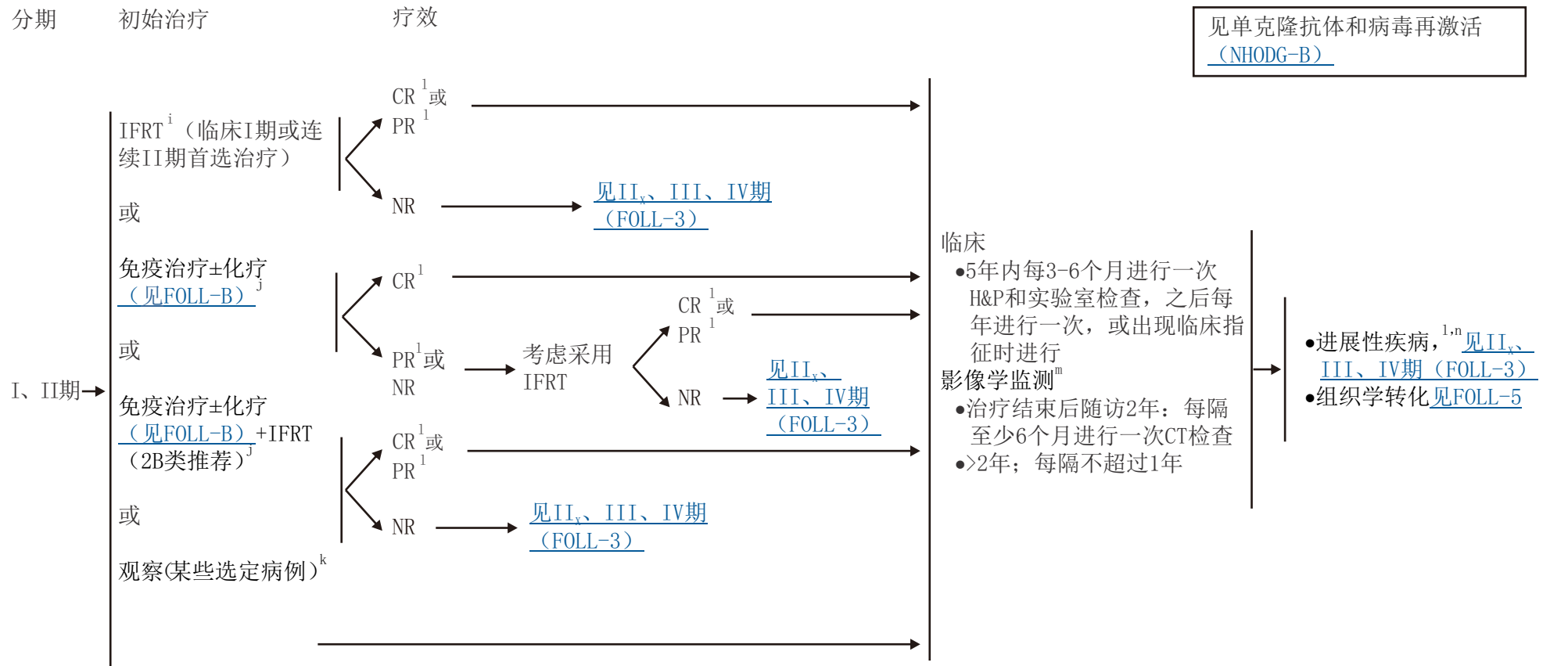
- a 滤泡性淋巴瘤，1-2级对3级滤泡性淋巴瘤还存在争议。至今为止，区分3a级与3b级滤泡淋巴瘤尚未证明具有临床意义。3级滤泡性淋巴瘤通常按照[NCCN弥漫性大B细胞淋巴瘤指南（BCL-1）](#)进行治疗。在任何级别的滤泡性淋巴瘤中只要出现弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）病变，则应按照DLBCL诊断和治疗。
- b 生发中心或滤泡中心细胞表型的淋巴瘤并不全是滤泡性淋巴瘤，前者也可出现于伯基特淋巴瘤和某些DLBCL。
- c 典型免疫表型：CD10+、BCL2+、CD23+/-、CD43-、CD5-、CD20+、细胞周期蛋白D1-、BCL6+。极少数滤泡性淋巴瘤病例可能为CD10-或BCL2-。
- d [见免疫分型和基因检测在成熟B细胞和NK/T细胞淋巴瘤的鉴别诊断中的应用（NHODG-A）](#)。
- e 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。

- f 有报告显示Ki-67的增生分数>30%可能与更具侵袭性的临床行为相关，但没有证据表明这可以指导治疗决策。
- g 要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫治疗+化疗存在发生病毒再激活的危险。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，病理医生应提供所有细胞组分的百分比以及累及骨髓的细胞组分的百分比。如果以观察作为初始治疗，骨髓活检可以延迟进行。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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 见放射治疗原则（NHODG-D）。

j 初始化疗或者更广泛的放疗可以提高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。

k 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。

l 见非霍奇金淋巴瘤的缓解标准（NHODG-C）。

m 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。

n 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-5）。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

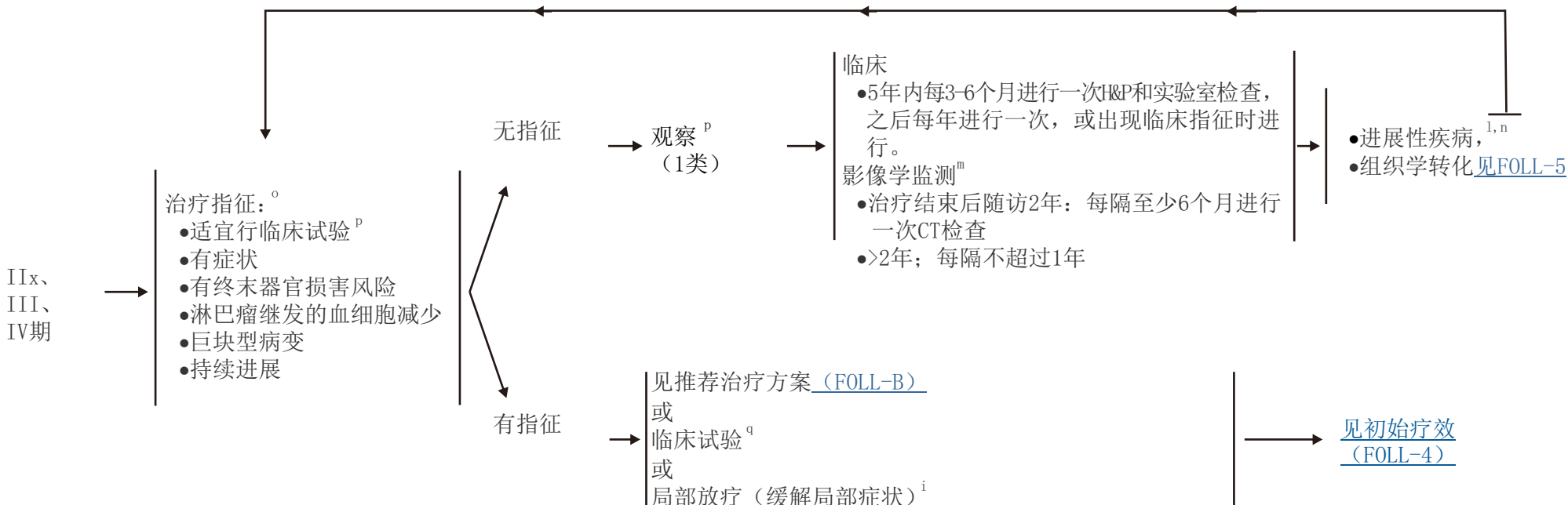
临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。



分期

初始治疗

见单克隆抗体和病毒再激活  
(NHODG-B)



i 见放射治疗原则 (NHODG-D)。

1 见非霍奇金淋巴瘤的缓解标准 (NHODG-C)。

m 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。

n 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-5)。

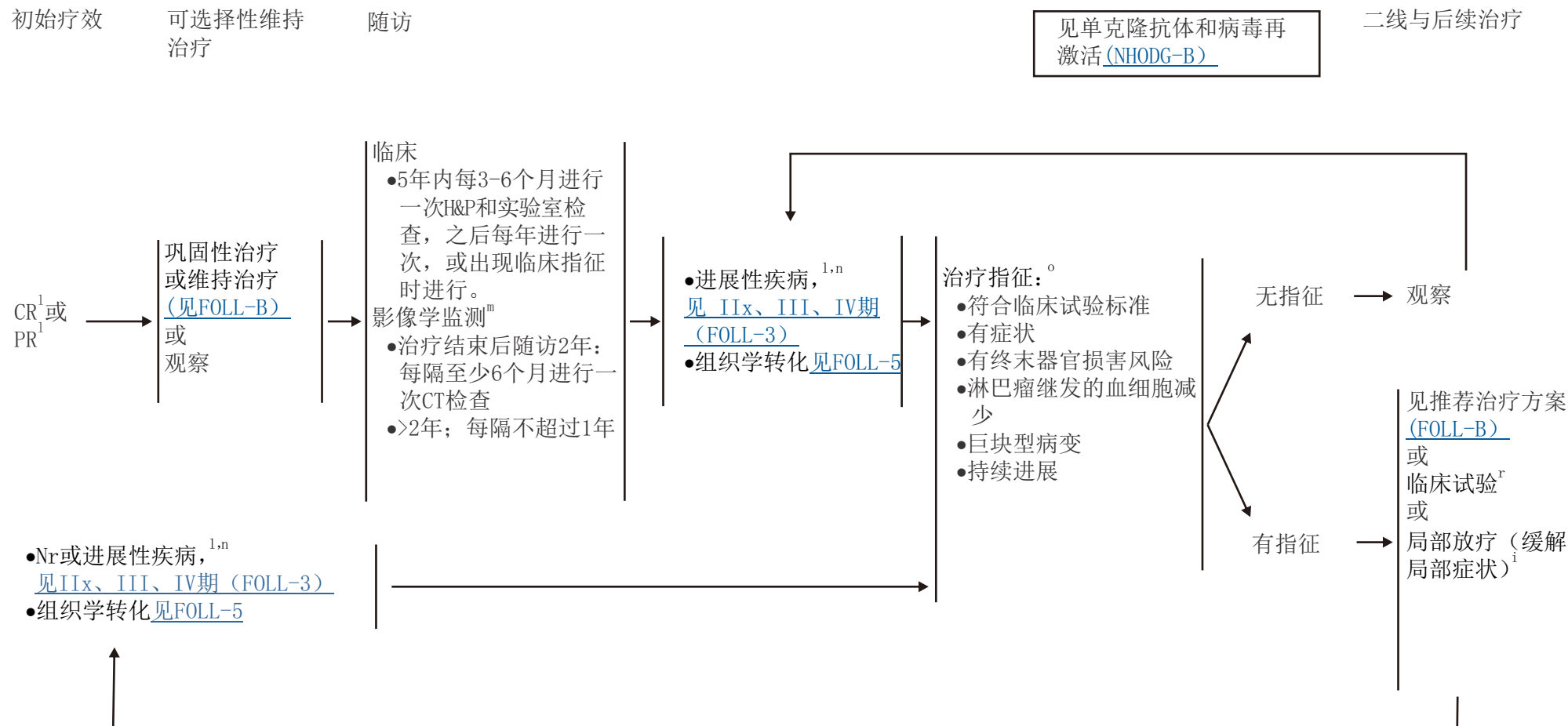
o 见GELF, 标准 (FOLL-A)。

p 观察期患者可入选临床试验。

q 鉴于常规治疗不可治愈本病, 考虑临床试验作为一线治疗。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为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 见放射治疗原则(NHODG-D)。

1 见非霍奇金淋巴瘤的缓解标准(NHODG-C)。

m 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。

n 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-5)。

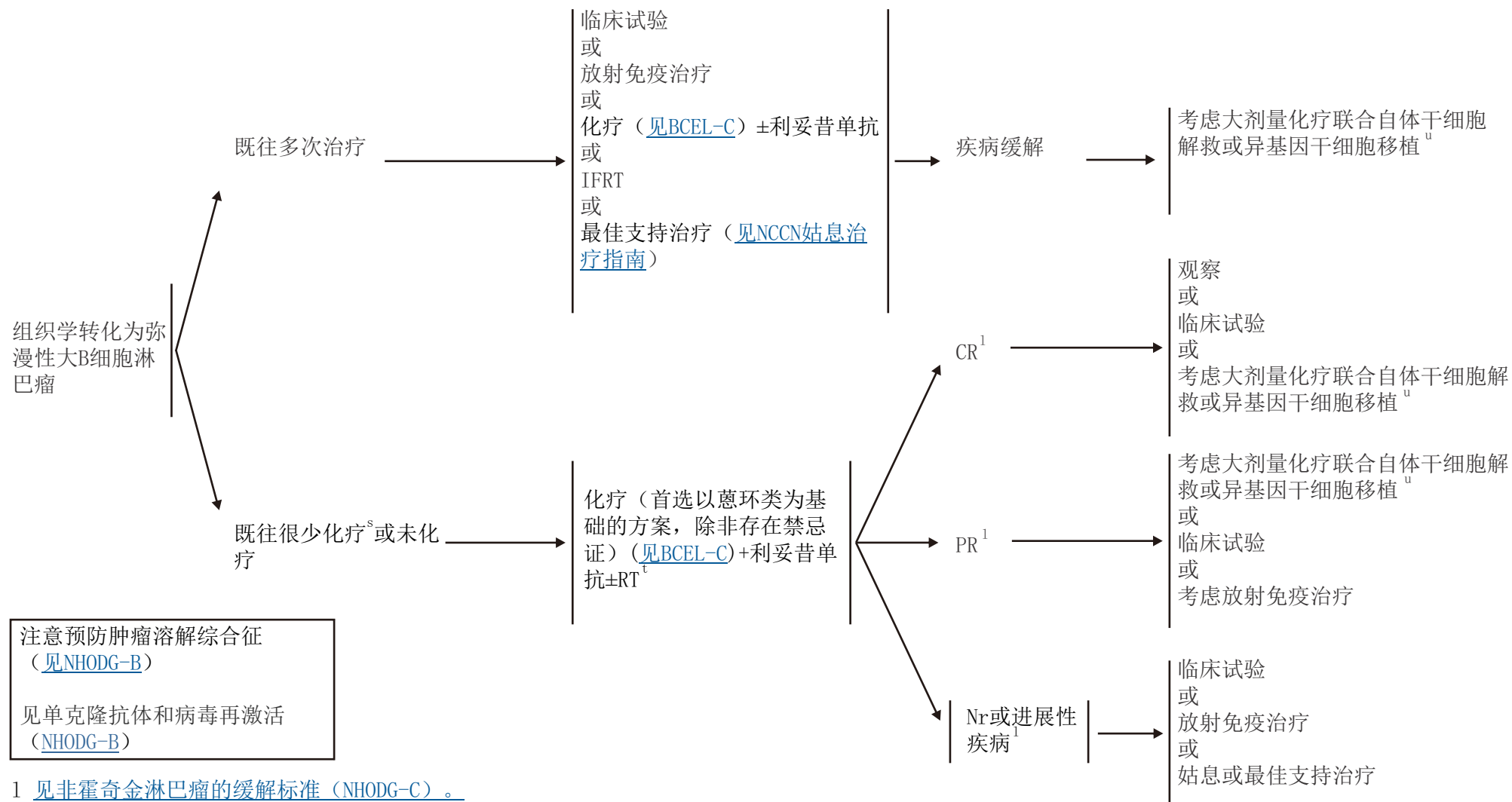
o 见GELF，标准(FOLL-A)。

r 临床试验可以包括新药、新的治疗方案或移植。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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



<sup>1</sup> 见非霍奇金淋巴瘤的缓解标准（NHODG-C）。

<sup>s</sup> 单独受累野放疗或单药（包括利妥昔单抗）治疗1疗程。

<sup>t</sup> 如果组织学转化呈局灶性，考虑加用放疗。

<sup>u</sup> 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，所有建议均为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<sup>a,b</sup>

- 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 $>5.0 \times 10^9/L$ ）

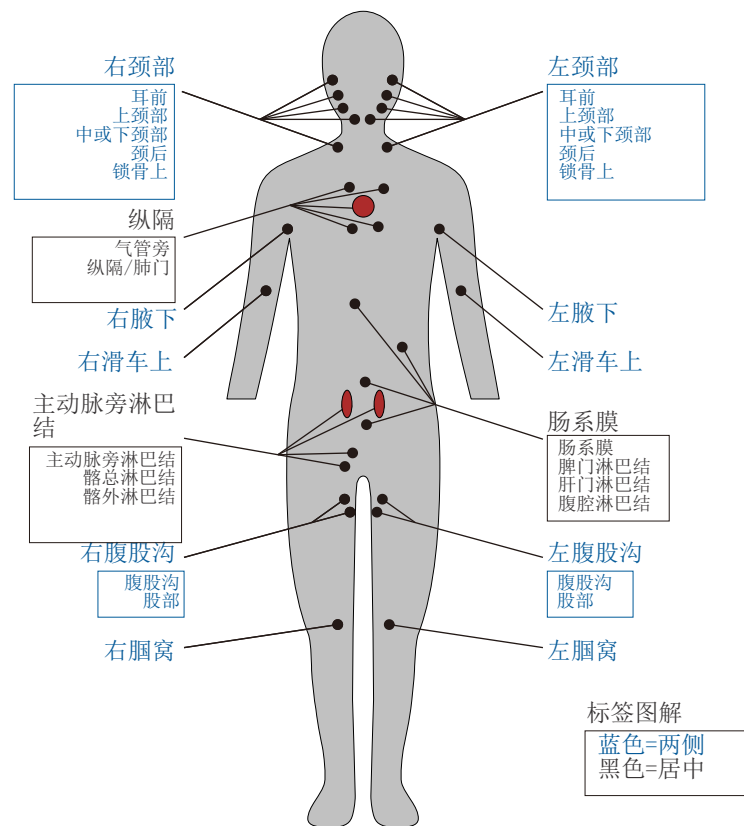
FLIPI-1 标准<sup>a,c,d</sup>

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

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。<sup>e</sup>

©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 这提供了有用的预后信息，可用于指导治疗决策。

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

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

d FLIPI-2 (Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. J Clin Oncol 2009;27:4555-4562) 对有效治疗后的结果进行了预后，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，不同于常用的安阿伯分区图。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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<sup>a, b</sup>  
(按英文字母顺序排列)

一线治疗<sup>c</sup>

- 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）
- 利妥昔单抗

老年或体弱患者的一线治疗（如医生认为上述方案均不耐受）

- 放射免疫治疗<sup>d, e</sup>
- 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

一线巩固或维持治疗（可选）

- 化疗后继以放射免疫治疗<sup>d, e, f</sup>（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/m<sup>2</sup>一次，持续2年（1类推荐）

对于局部巨块型或症状性患者，可考虑IFRT 4-30Gy±其它全身治疗。

a 方案的参考文献见FOLL-B第2/3页和FOLL-B第3/3页。

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

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

d 要求所选患者具有足够的骨髓细胞性（>15%）、骨髓中淋巴瘤细胞<25%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。

二线与后续治疗

- 化学免疫治疗（同一线治疗）
- FCMR<sup>g</sup>（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<sup>g</sup>+利妥昔单抗
- 来那度胺±利妥昔单抗
- 放射免疫治疗<sup>d, e</sup>（1类推荐）
- 利妥昔单抗
- RFND<sup>g, h</sup>（利妥昔单抗、氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松）
- 见DLBCL的二线治疗（BCEL-C第1/3页）不考虑可移植性

二线巩固或维持治疗

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

注意预防肿瘤溶解综合征  
(见NHODG-B)

见单克隆抗体和病毒再激活  
(NHODG-B)

e 如果考虑进行放射免疫治疗，建议行双侧骨髓活检，病理医生应提供骨髓所有细胞组分的百分比以及骨髓中受累细胞组分的百分比。细胞遗传±FISH检查已知的骨髓增生异常综合征（MDS）标记物。截止2010年的更新显示，放射免疫治疗（RIT）后发生MDS的风险有增加趋势。

f 含利妥昔单抗的诱导方案对于RIT巩固治疗的全面影响尚不完全清楚。

g 含氟达拉滨方案负面影响干细胞移植动员。

h RFND方案可伴有干细胞毒性和继发恶性肿瘤（见讨论）。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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

#### 苯达莫司汀+利妥昔单抗

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.

#### 环磷酰胺

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

#### RCHOP（利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）

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

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

#### RCVP（利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、强的松）

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

#### 利妥昔单抗

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

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

### 放射免疫治疗

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.

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. Blood 2009;114:3759. 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.

### 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. 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.

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.

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

#### 化疗后继以利妥昔单抗

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

[转下页](#)

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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****FCMR（氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌、利妥昔单抗）**

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

**氟达拉滨+利妥昔单抗**

Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, et al. Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade of follicular lymphoma. J Clin Oncol 2005;23:694-704.

**来那度胺+利妥昔单抗**

Leonard J, Jung S-H, Johnson JL, et al. CALGB 50401: A randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma [abstract]. J Clin Oncol 2012;30:Abstract 8000.

Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:5404-5409.

**放射免疫治疗**

Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002;20:3262-3269.

Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002;20:2453-2463.

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;19:3918-3928.

Fisher RI, Kaminski MS, Wahl RL, et al. Tositumomab and iodine-131 tositumomab produces durable complete remissions in a subset of heavily pretreated patients with low-grade and transformed non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol 2005;23:7565-7573.

**利妥昔单抗**

McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol 1998;16:2825-2833.

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

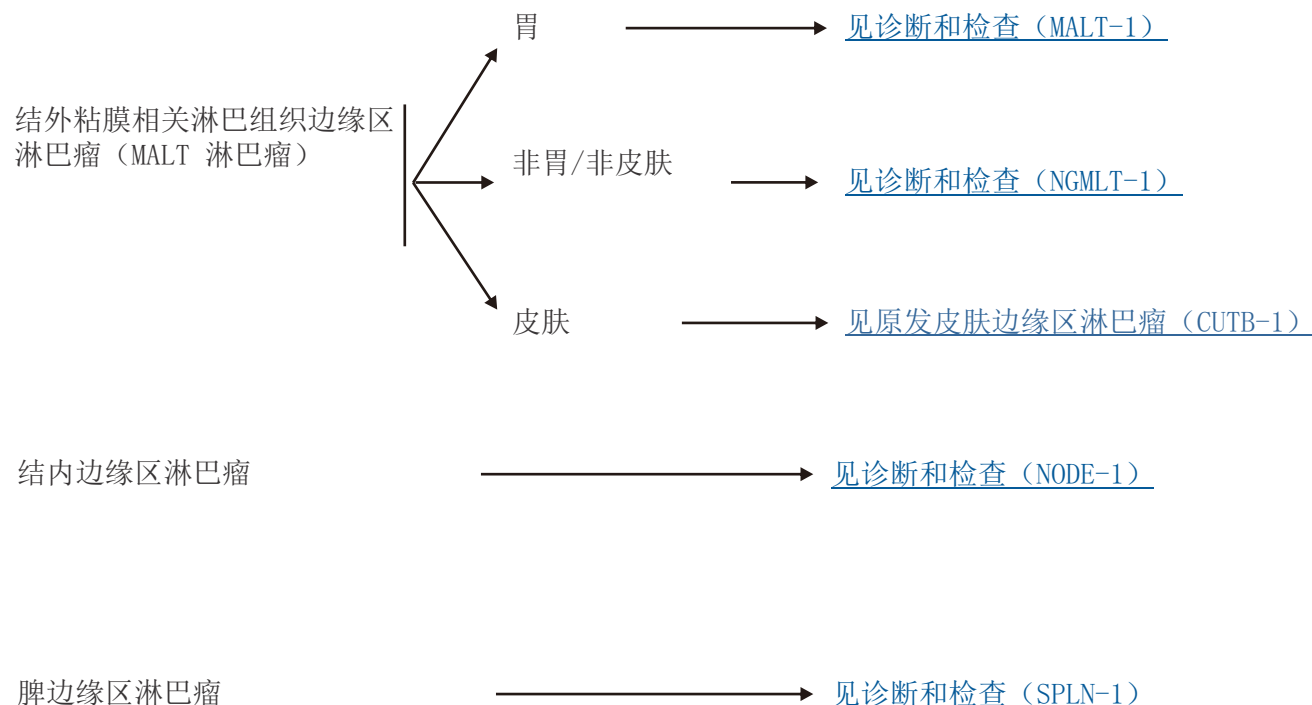
**RFND（利妥昔单抗、氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松）+**

McLaughlin P, Hagemeister FB, Rodriguez MA, et al. Safety of fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone combined with rituximab in the treatment of stage IV indolent lymphoma. Semin Oncol 2000;27:37-41.

**二线巩固或维持治疗****利妥昔单抗维持治疗**

van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-hodgkin's lymphoma: Long-term outcome of the EORTC 20981 Phase III randomized Intergroup Study. J Clin Oncol 2010;28:2853-2858.

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.



注：除非另有说明，所有建议均为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。<sup>a,b</sup>
- 胃MALT淋巴瘤诊断需要内镜下活检，细针穿刺（FNA）不足以诊断。
- 确诊必须依赖于充分的免疫表型分型<sup>c,d</sup>
  - >IHC抗原谱：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、 $\kappa/\lambda$ 、CD21或CD23、细胞周期蛋白D1，BCL6或
  - >流式细胞术应做的细胞表面标记物分析： $\kappa/\lambda$ 、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10
- 如果（胃）幽门螺杆菌染色（HP）呈阳性，需行PCR或FISH检测t(11;18)<sup>e</sup>

## 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
- 细胞遗传或FISH：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，行乙型肝炎检查。<sup>f</sup>
- 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（BCEL-1）](#)进行治疗。

c 典型免疫表型：CD10-、CD5-、CD20+和细胞周期蛋白 D1-、BCL2 滤泡-。

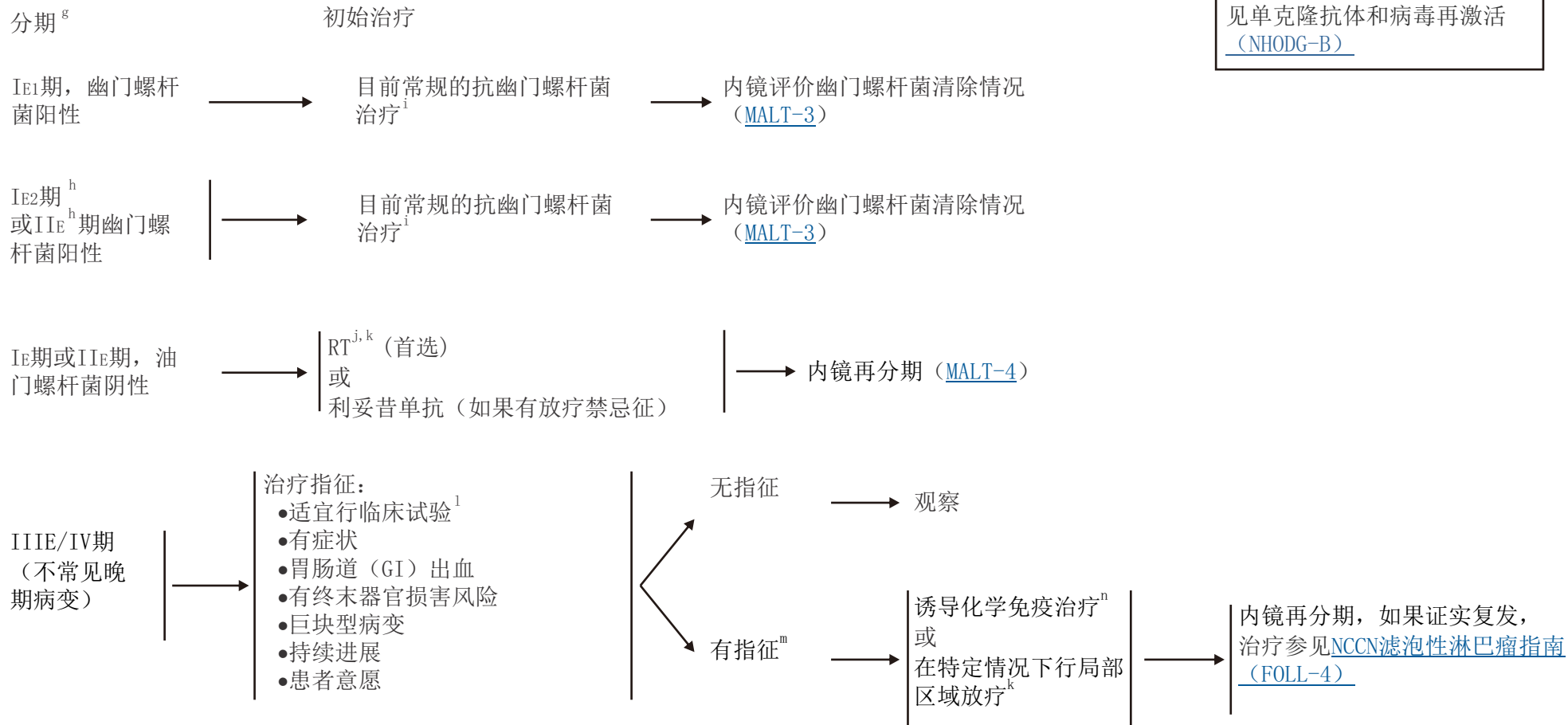
d [见免疫分型和基因检测在成熟B细胞和NK/T细胞淋巴瘤的鉴别诊断中的应用（NHODG-A）](#)。

e 伴t(11;18)的胃MALT淋巴瘤患者更容易出现局部晚期病变。

f 要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫治疗+化疗存在发生病毒再激活的危险。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，所有建议均为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。



见单克隆抗体和病毒再激活  
([NHODG-B](#))

<sup>g</sup> 见胃肠道淋巴瘤Lugano分期系统 ([MALT-A](#))。

<sup>h</sup> 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。

<sup>i</sup> t (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。

<sup>j</sup> 如果组织学和血清抗体均阴性，建议放疗。

<sup>k</sup> 见[放射治疗原则 \(NHODG-D\)](#)。

<sup>l</sup> 鉴于常规治疗不可治愈本病，考虑临床试验做为一线治疗。

<sup>m</sup> 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)。

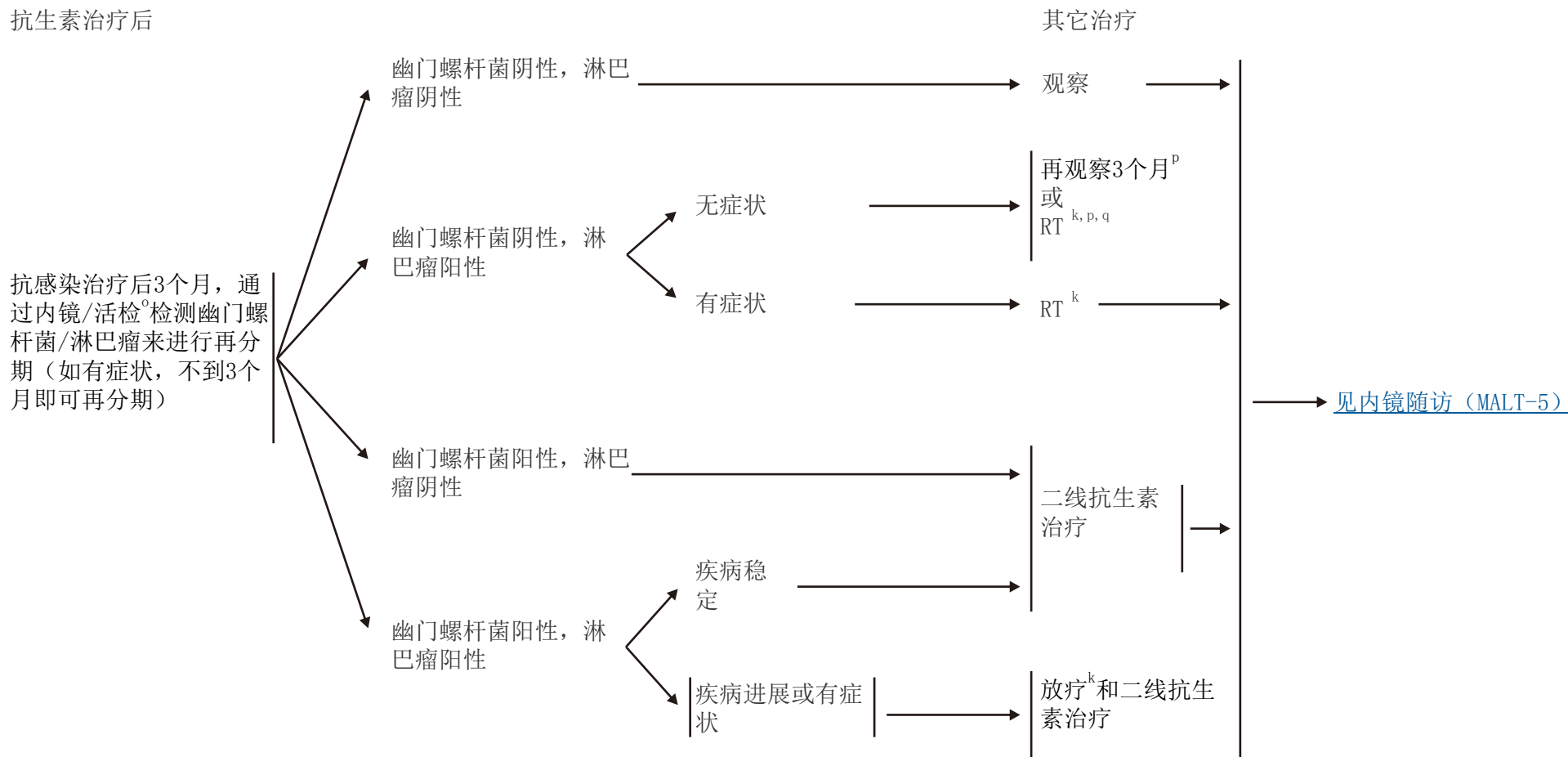
<sup>n</sup> 见[推荐治疗方案 \(FOLL-B\)](#)。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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-D）。

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I<sub>E2</sub>或II<sub>E</sub>，若抗生素治疗无效应考虑尽早进行放疗。

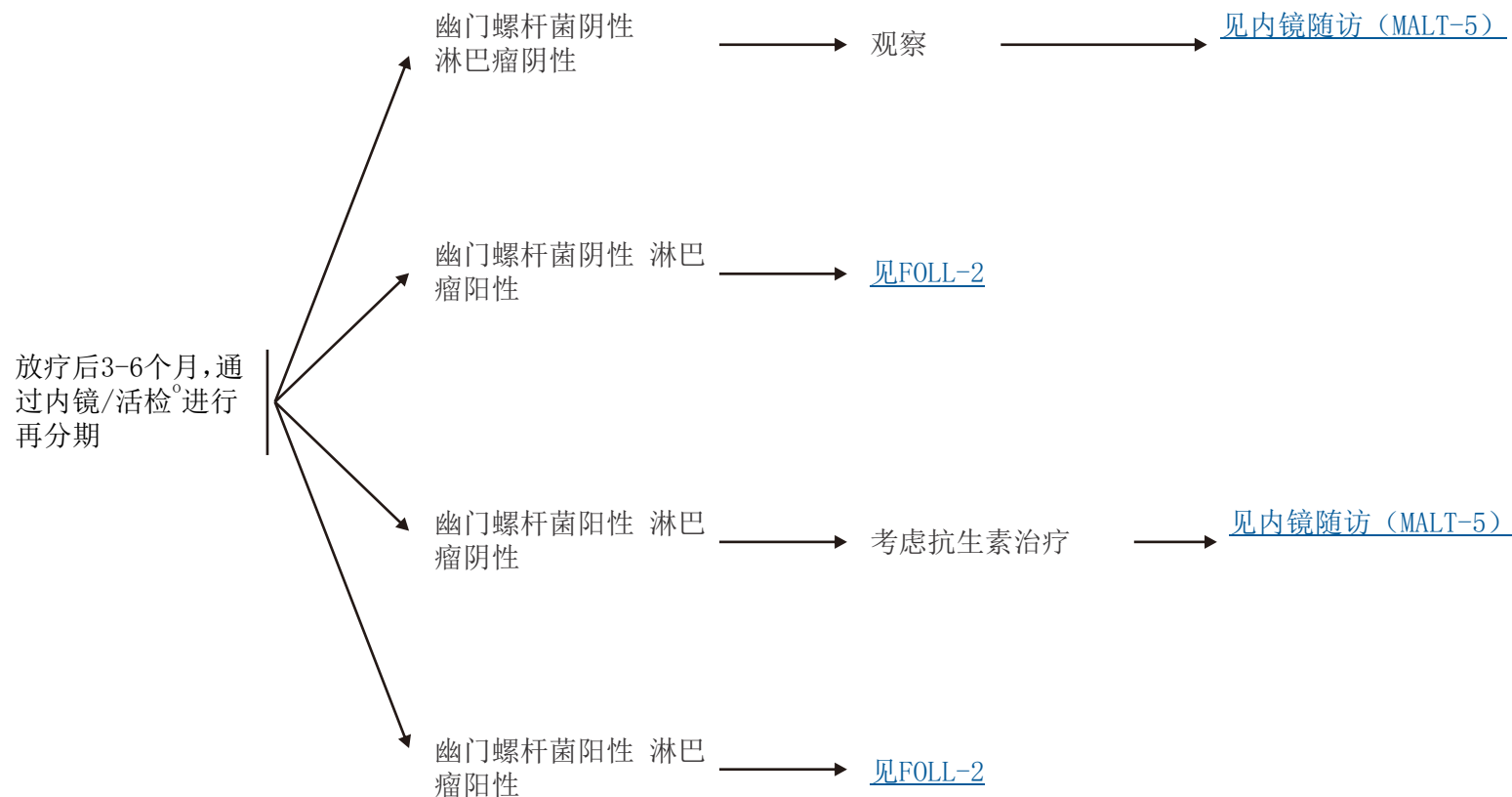
注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

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

放疗后

其它治疗



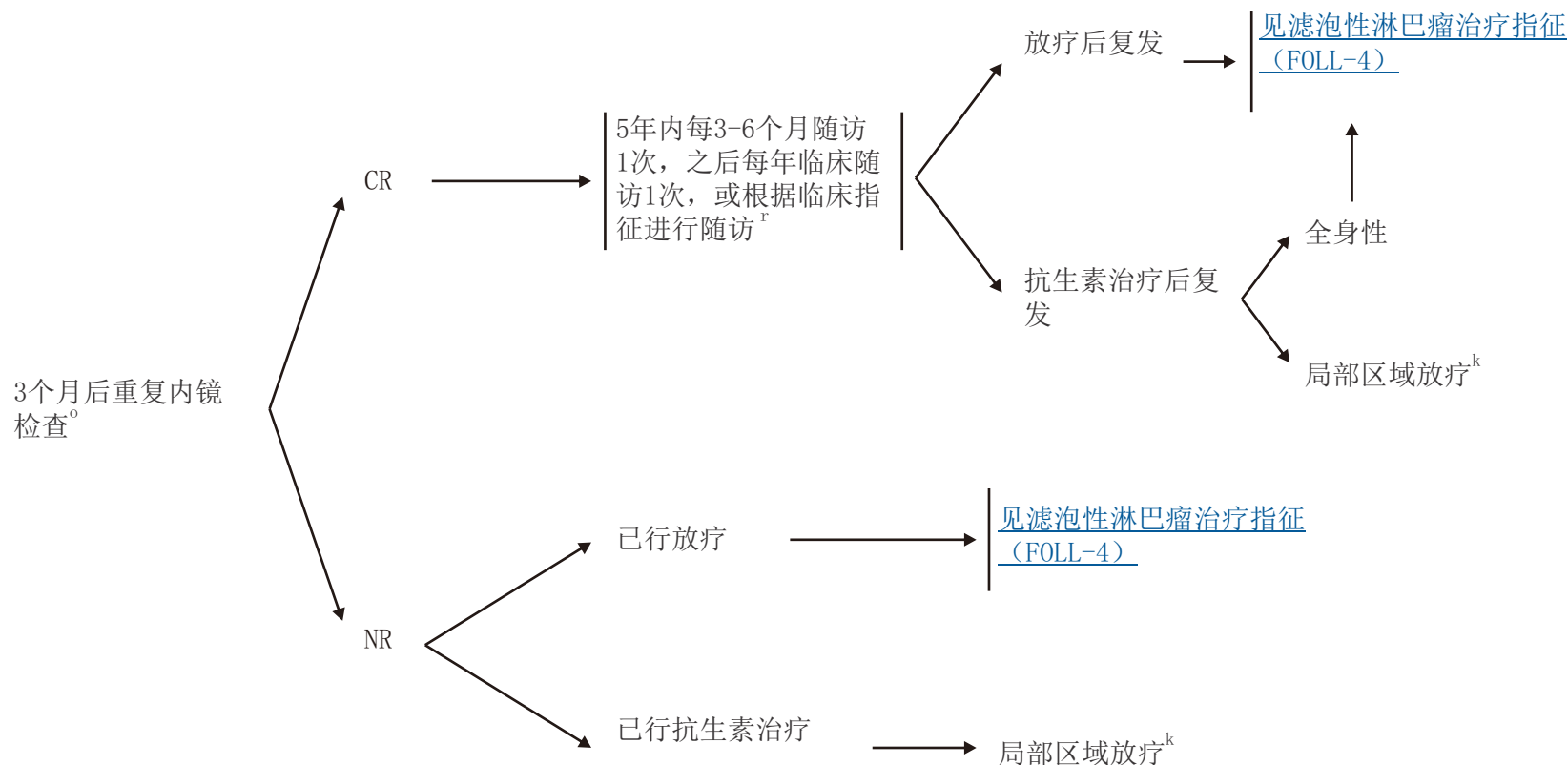
o 活检以排除大细胞淋巴瘤。任何区域的DLBCL病变, 应该按照[NCCN弥漫性大B细胞淋巴瘤指南 \(BCEL-1\)](#)进行治疗。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为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-D）。](#)

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。

r 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，所有建议均为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。

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

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

a 单个原发病灶或多个非连续病灶。

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

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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。
- 确诊必须依赖于充分的免疫表型分型<sup>c,d</sup>
  - >IHC抗原谱：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、κ / λ、CD21或CD23、细胞周期蛋白D1
  - 或
  - >流式细胞术应做的细胞表面标记物分析：κ / λ、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10

### 某些情况下有助于诊断的检查：

- 分子学分析检测：抗原受体基因重排；PCR检测t(11;18)
- 细胞遗传或FISH：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，行乙型肝炎检查<sup>e</sup>
- 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：

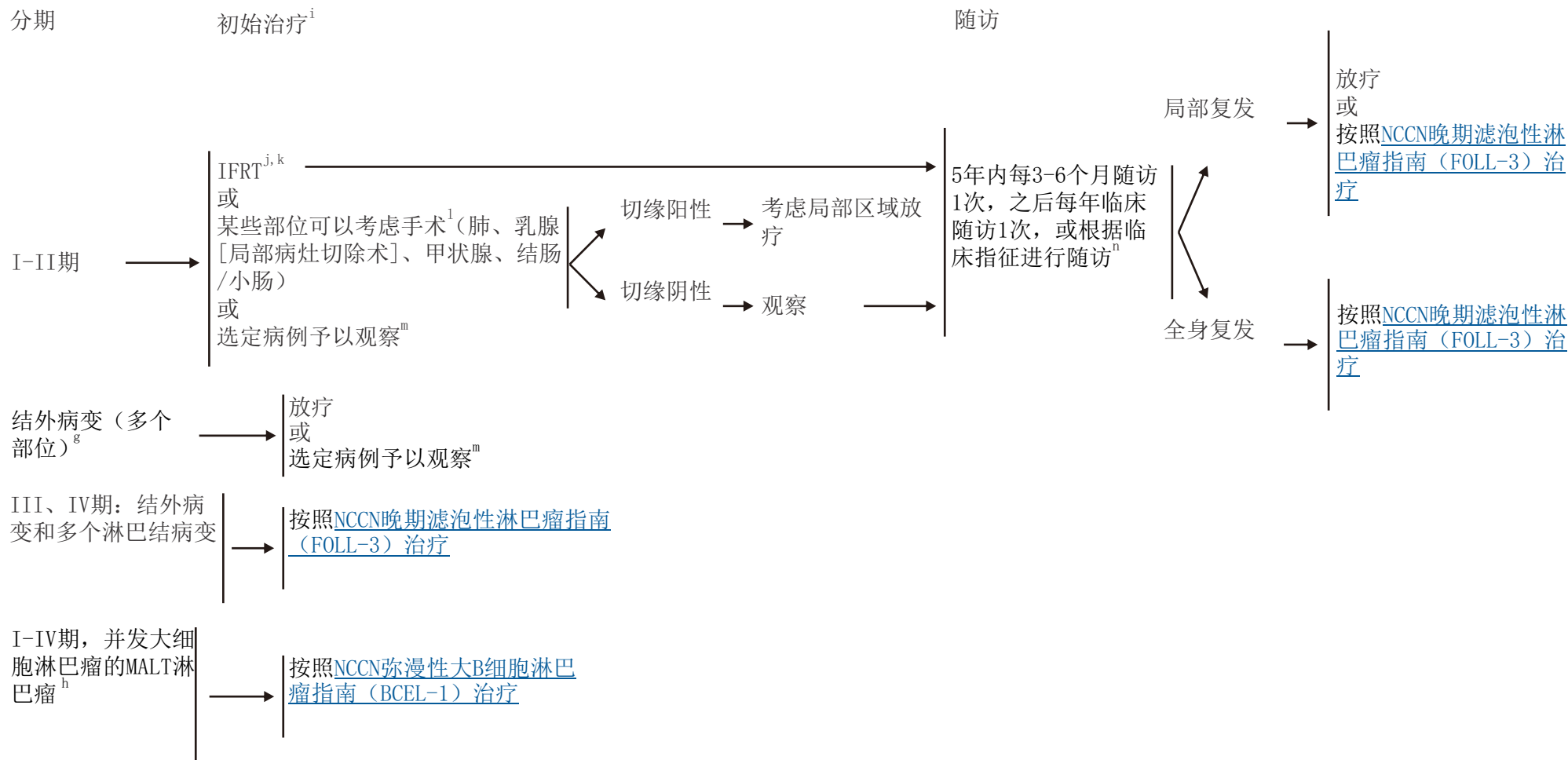
- 如果需要蒽环类或蒽二酮为基础的方案，行MUGA扫描/超声心动图
- 骨髓活检±穿刺涂片
- 内镜下多个解剖部位活检<sup>f</sup>
- PET-CT扫描
- MRI
- 丙型肝炎相关检测
- 讨论生育问题和精子储存
- 血清蛋白电泳（SPEP）

[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；原发皮肤边缘区淋巴瘤，[见CUTB](#)。
- c 典型免疫表型：CD10-、CD5-、CD20+、CD23-/+、CD43-/+ 和细胞周期蛋白D1-、BCL2 滤泡-。
- d [见免疫分型和基因检测在成熟B细胞和NK/T细胞淋巴瘤的鉴别诊断中的应用（NHODG-A）](#)。
- e 要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫治疗+化疗存在发生病毒再激活的危险。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 当头部/颈部或肺部为原发病灶时，考虑行上消化道内镜检查。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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。



g 诊断和复发时每个部位均有治疗指征(例如双侧结膜)。

h 当DLBCL与MALT细胞淋巴瘤共存时, 按DLBCL治疗。按照NCCN弥漫性大B细胞淋巴瘤指南(BCCL-1)治疗。

i 根据眼部和皮肤边缘区淋巴瘤患者接受抗生素治疗后有好转的零星报道, 一些医生会在开始其他治疗前先给予一个疗程的多西环素经验性治疗。

j 剂量取决于部位, 眼部受累时应减量。

k 见放射治疗原则(NHODG-D)。

l 用于确诊的手术切除可能就是合适的治疗方法。

m 对于进行切除活检的患者, 以及受累野放疗或全身治疗可能产生明显合并症的患者考虑仅给予观察。

n 随访内容包括诊断性检查以及根据临床指征进行影像学检查。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为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<sup>a</sup>

### 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。
  - 确诊必须依赖于充分的免疫表型分型<sup>b, c</sup>
    - >IHC抗原谱：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、 $\kappa/\lambda$ 、CD21或CD23、细胞周期蛋白D1
    - 或
    - >流式细胞术应做的细胞表面标记物分析： $\kappa/\lambda$ 、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)
  - 细胞遗传或 FISH：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，行乙型肝炎检查<sup>d</sup>
  - 胸/腹/盆腔诊断质量增强CT
  - 骨髓活检+穿刺以证实临床I-II期病变<sup>e</sup>
  - 评估以排除结外原发病灶
    - >颈部淋巴结：眼睛、腮腺、甲状腺和唾液腺
    - >腋窝淋巴结：肺、乳腺和皮肤
    - >纵隔/肺门淋巴结：肺部
    - >腹部淋巴结：脾脏和胃肠淋巴结
    - >腹股沟/髂淋巴结：胃肠道和皮肤
  - 育龄期妇女进行妊娠试验（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
  - 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）

按照[NCCN滤泡性淋巴瘤指南 \(FOLL-2\) 治疗](#)

- a 结内MZL是一种罕见疾病，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 典型免疫表型：CD10-、CD5-、CD20+、CD23-/+、CD43-/+和细胞周期蛋白D1、BCL2滤泡-。
- c [见免疫分型和基因检测在成熟B细胞和NK/T细胞淋巴瘤的鉴别诊断中的应用 \(NHODG-A\)](#)。

- d 要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为（免疫治疗+化疗）存在发生病毒再激活的危险。免疫治疗+化疗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。

注：除非另有说明，所有建议均为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。<sup>a</sup>
- 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。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。
- 确诊必须依赖于充分的免疫表型分型<sup>b, c</sup>
  - >IHC抗原谱：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、κ/λ、CD21 或 CD23、细胞周期蛋白D1、IgD、CD43、膜联蛋白A1
  - 或
  - >流式细胞术应做的细胞表面标志（外周血、骨髓或组织）：κ/λ、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10、CD43、CD103

### 某些情况下有助于诊断的检查：

- 分子学分析检测：抗原受体基因重排；PCR检测t(11;18)
- 细胞遗传或FISH：CLL抗原谱；t(11;18)、t(11;14)、t(14;18)、del(7q)

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

## 检查

### 基本项目：

- 体检和体能状态
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- 生化常规
- LDH
- 如果拟用利妥昔单抗，行乙型肝炎检查<sup>d</sup>
- 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）

### 对于选定的病例有助于诊断的检查：

- 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

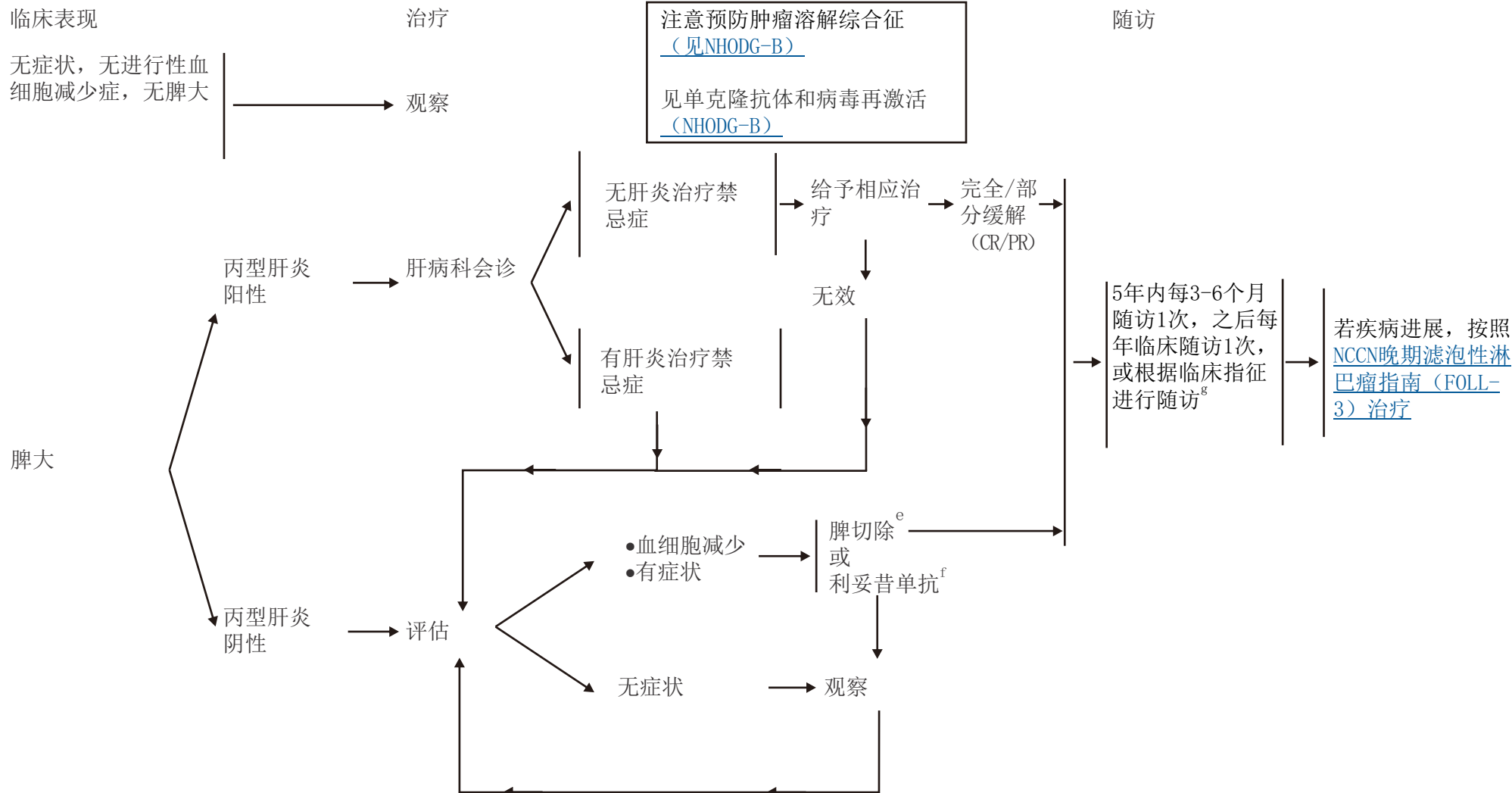
[见治疗](#)  
[\(SPLN-2\)](#)

- b 典型免疫表型：CD10-、CD5-、CD20+、CD23-/+、CD43-/+和细胞周期蛋白D1-、BCL2滤泡-、膜联蛋白A1、CD103-（与毛细胞白血病相鉴别），同时表达IgM和IgD。
- c [见免疫分型和基因检测在成熟B细胞和NK/T细胞淋巴瘤的鉴别诊断中的应用（NHODG-A）。](#)
- d 要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫治疗+化疗存在发生病毒再激活的危险。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，所有建议均为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。





<sup>e</sup> 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

<sup>f</sup> 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.

<sup>g</sup> 随访内容包括诊断性检查以及根据临床指征进行影像学检查。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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。
- 确诊必须依赖于充分的免疫表型分型<sup>a,b</sup>
  - >IHC抗原谱：CD20、CD3、CD5、细胞周期蛋白D1、CD10、CD21、CD23、BCL2、BCL6、ki-67<sup>c</sup>
  - 或
  - >流式细胞术应做的细胞表面标记物分析：κ/λ、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10

### 某些情况下有助于诊断的检查：

- 分子学分析检测：抗原受体基因重排；CCND1重排
- 细胞遗传或FISH：t(11;14)、t(14;18)，CLL抗原谱

## 检查

### 基本项目：

- 体检：注意带有淋巴结的区域，包括韦氏环，以及肝脾的大小
- 体能状态
- B症状
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- 生化常规
- LDH
- 骨髓活检±穿刺涂片
- 胸/腹/盆腔诊断质量增强CT
- 如果拟用利妥昔单抗，行乙型肝炎检查<sup>d</sup>
- 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：

- 内镜/结肠镜<sup>e</sup>
- 颈部CT
- 尿酸
- 讨论生育问题和精子储存
- 腰椎穿刺（母细胞变异型或者有CNS症状）
- β2微球蛋白
- PET-CT扫描

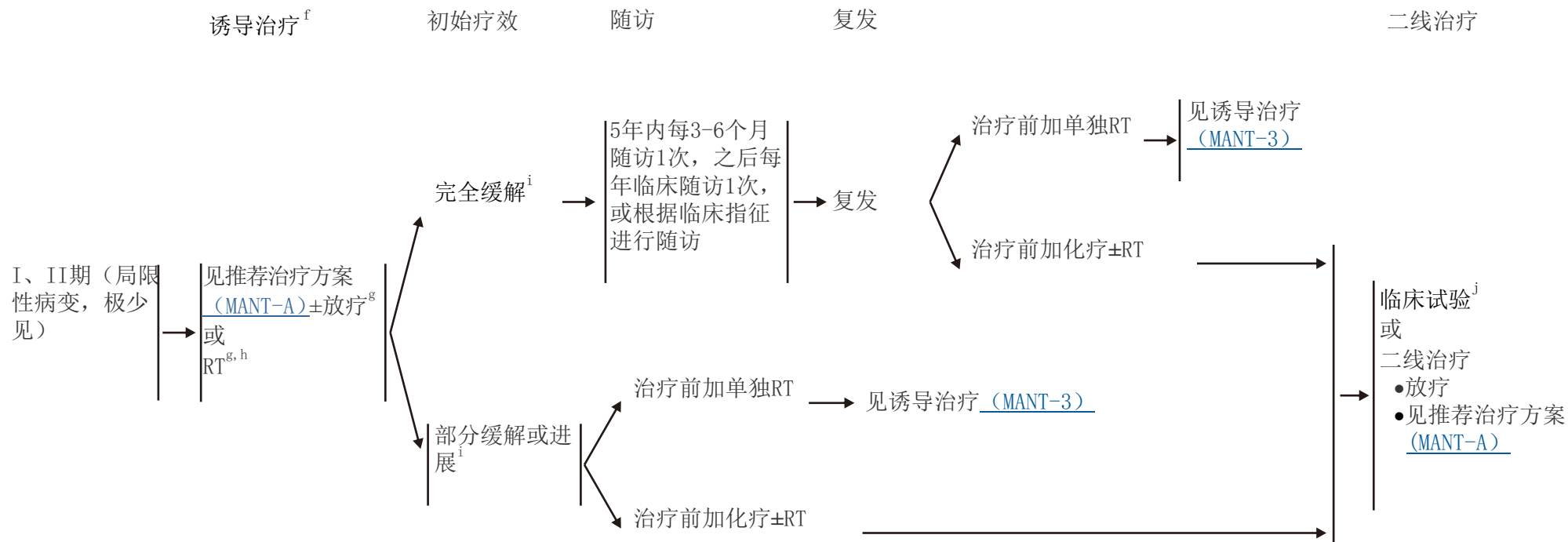
[见诱导治疗  
\(MANT-2\)](#)

- a 典型免疫表型：CD5+、CD20+、CD43+、CD23-/+、细胞周期蛋白D1+、CD10-/+ 注：某些MCL病例可能为CD5-或者CD23+。如果怀疑是MCL，应做细胞周期蛋白D1染色或者FISH检测t(11;14)。
- b [见免疫分型和基因检测在成熟B细胞和NK/T细胞淋巴瘤的鉴别诊断中的应用（NHODG-A）。](#)
- c Ki-67增值分数<30%时，预后较好。但是，Ki67不用于对治疗进行指导。

- d 要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫治疗+化疗存在发生病毒再激活的危险。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。

注：除非另有说明，所有建议均为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。



IIx、  
III、  
IV期

见诱导治疗 [\(MANT-3\)](#)

注意预防肿瘤溶解综合征  
(见NHODG-B)

见单克隆抗体和病毒再激活  
(NHODG-B)

<sup>f</sup> 建议计划早期转诊接受大剂量化疗联合干细胞解救。

<sup>g</sup> 见[放射治疗原则 \(NHODG-D\)](#)。

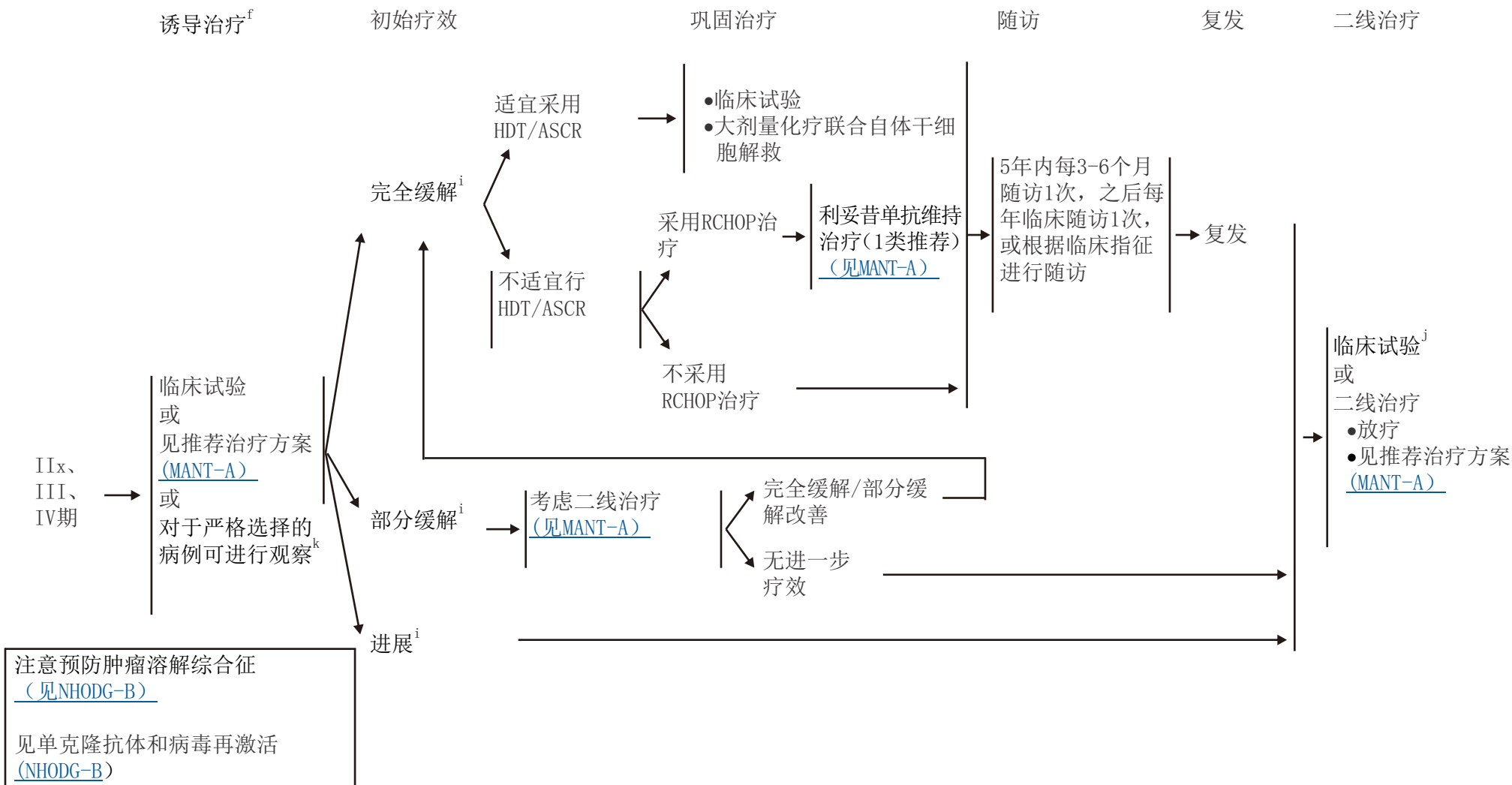
<sup>h</sup> Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, et al. Limited-stage mantle-cell lymphoma. Ann Oncol 2003;14:1555-1561.

<sup>i</sup> 见[非霍奇金淋巴瘤的缓解标准 \(NHODG-C\)](#)。

<sup>j</sup> 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, 所有建议均为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 见非霍奇金淋巴瘤的缓解标准(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自体干细胞解救或异基因干细胞移植、免疫治疗联合非清髓性干细胞解救、或者评估新药的治疗。

k Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:1209-1213.

注: 除非另有说明, 所有建议均为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<sup>a</sup>  
(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喋呤和阿糖胞苷交替)+利妥昔单抗
  - >NORDIC方案<sup>b</sup> (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[ $\text{maxi-CHOP}$ ])与利妥昔单抗+大剂量阿糖胞苷交替
  - >GALGB方案<sup>b</sup> (治疗1, 2, 2.5: 利妥昔单抗+甲氨喋呤联合强化CHOP[环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松]; 治疗3: 依托泊苷, 阿糖胞苷, 利妥昔单抗; 治疗4: 卡莫司汀, 依托泊苷, 环磷酰胺/自体造血干细胞解救; 治疗5: 利妥昔单抗维持治疗) (若采用治疗3前骨髓活检 $>15\%$ MCL, 给予治疗2.5。)
  - >序贯RCHOP/RICE<sup>b</sup> (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<sup>b</sup> (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<sup>c</sup>, 继以利妥昔单抗维持巩固治疗 (375mg/m<sup>2</sup>, 每8周1次除非发生进展) (维持治疗定为1类推荐)
  - >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
  - >患者 $>65$ 岁采用改良的利妥昔单抗-HyperCVAD加利妥昔单抗维持治疗

一线巩固方案<sup>d</sup>

- 临床试验
- 大剂量化疗联合自体干细胞解救<sup>e</sup>

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)
- 来那度胺+利妥昔单抗
- PCR (喷司他丁、环磷酰胺、利妥昔单抗)
- PEPC (泼尼松、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) 不考虑可移植性

二线巩固方案

- 异基因干细胞移植 (非清髓性或清髓性)

注意预防肿瘤溶解综合征  
(见NHODG-B)

见单克隆抗体和病毒再激活  
(NHODG-B)

- a 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。

注: 除非另有说明, 所有建议均为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

## 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**

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.

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

## CALGB方案

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

## RCHOP/RICE

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

## RCHOP/RDHAP

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

## 非高强度治疗

## 苯达莫司汀+利妥昔单抗

Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab 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.

**CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）+利妥昔单抗**

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

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

## 克拉曲滨+利妥昔单抗

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

## CVP+利妥昔单抗

Teodorovic I, Pittaluga S, Kluin-Nelemans J, 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.

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.

**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. 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.

## 改良的HyperCVAD加利妥昔单抗维持治疗

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

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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

## 一线巩固方案

## 大剂量化疗联合自体干细胞解救

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

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

Ritchie D, Seymour J, Grigg A, et al. The hyper-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.

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.

## 二线治疗方案

## 苯达莫司汀

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

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

## 硼替佐米

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

## 克拉曲滨

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

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

## FC（氟达拉滨和环磷酰胺）+利妥昔单抗

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

## FCMR（氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌、利妥昔单抗）

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

## FMR（氟达拉滨、米托蒽醌、利妥昔单抗）

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

## 来那度胺

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

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.

## 来那度胺+利妥昔单抗

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.

## PEP-C（泼尼松、依托泊苷、丙卡巴胍、环磷酰胺）+利妥昔单抗

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

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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<sup>a, b</sup>

### 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。
- 确诊和确定GCB或非GCB源性必须依赖于充分的免疫表型分型<sup>c, d</sup>
  - IHC抗原谱：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记物分析：κ/λ、CD45、CD3、CD5、CD19、CD10、CD20

### 某些情况下有助于诊断的检查：

- 进一步免疫组化检查，确定淋巴瘤亚型
  - IHC抗原谱：细胞周期蛋白D1、κ/λ、CD30、CD138、EBER-ISH、ALK、HHV8
- 分子学分析检测：抗原受体基因重排；CCND1；BCL2，BCL6；FISH或IHC检测MYC<sup>e</sup>重排。
- 细胞遗传或FISH：t(14;18)、<sup>e</sup> t(3;v)、t(8;14)

## 亚型

- 亚型包括：
  - DLBCL，NOS<sup>f</sup>
  - 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
- 不包括的亚型：
  - 原发皮肤B细胞淋巴瘤（[见CUTB-1](#)）
  - 原发中枢神经系统DLBCL（[见中枢神经系统NCCN指南](#)）

见临床检查  
(BCEL-2)

原发纵隔大B细胞淋巴瘤（PMBL），[见BCEL-B第1/2页](#)。

灰区淋巴瘤[见BCEL-B第2/2页](#)。

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

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

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

f 表达生发中心(或滤泡中心)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。

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根据BURK-A考虑更高强度的治疗。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）](#)。

注：除非另有说明，所有建议均为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
- PET-CT扫描
- 充分骨髓活检(>1.6cm)±穿刺涂片
- 计算国际预后指数（IPI）<sup>b</sup>
- 乙肝检查<sup>g</sup>
- 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
- β 2-微球蛋白（2B类推荐）

[见诱导治疗](#)  
[\(BCEL-3\)](#)

## 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检测
- 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

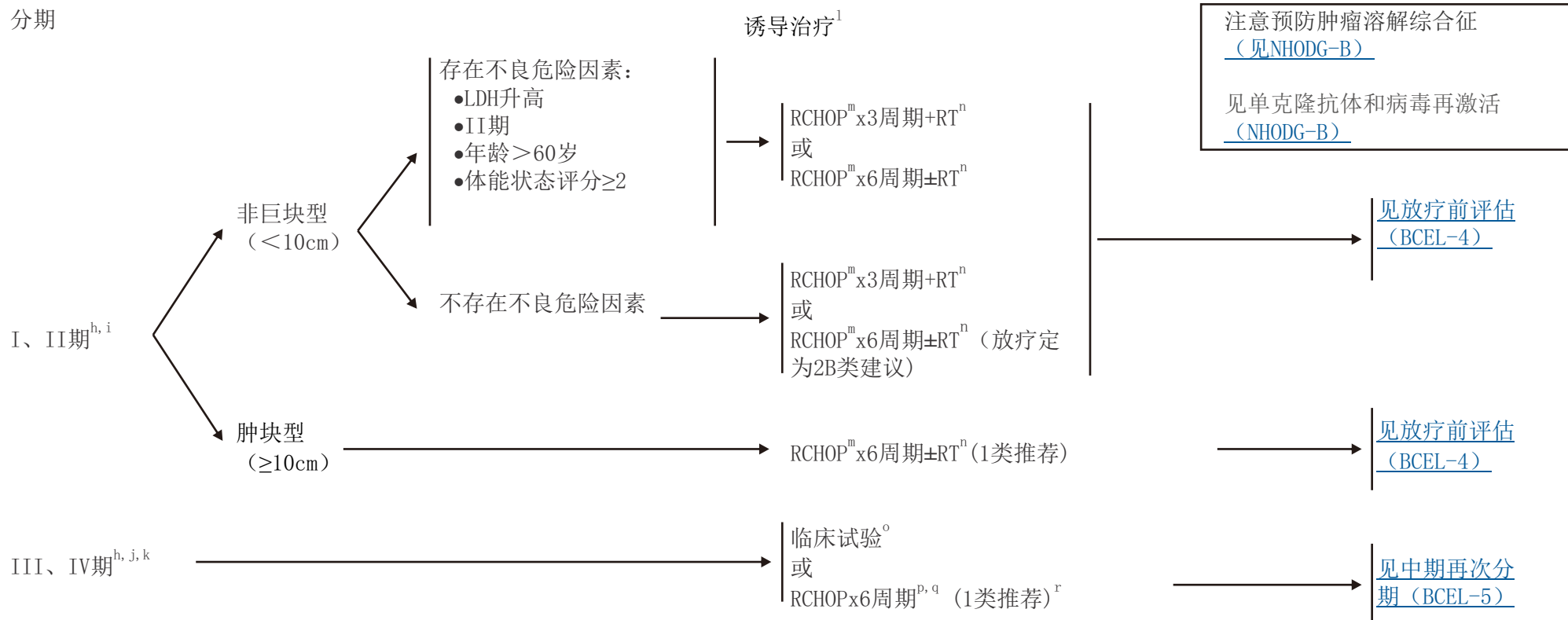
<sup>b</sup> [见国际预后指数（BCEL-A）](#)。

<sup>g</sup> 要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫治疗+化疗存在发生病毒再激活的危险。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，所有建议均为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 对于睾丸淋巴瘤，在化疗结束后，应给予睾丸放疗（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喋呤和/或阿糖胞苷4-8倍剂量，或者全身应用甲氨喋呤（3-3.5g/m<sup>2</sup>）。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 全身性病变合并发生CNS病变，见BCEL-C。

l 只推荐用于HIV阴性淋巴瘤。对于HIV阳性DLBCL，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 见放射治疗原则（NHODG-D）。

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，所有建议均为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。

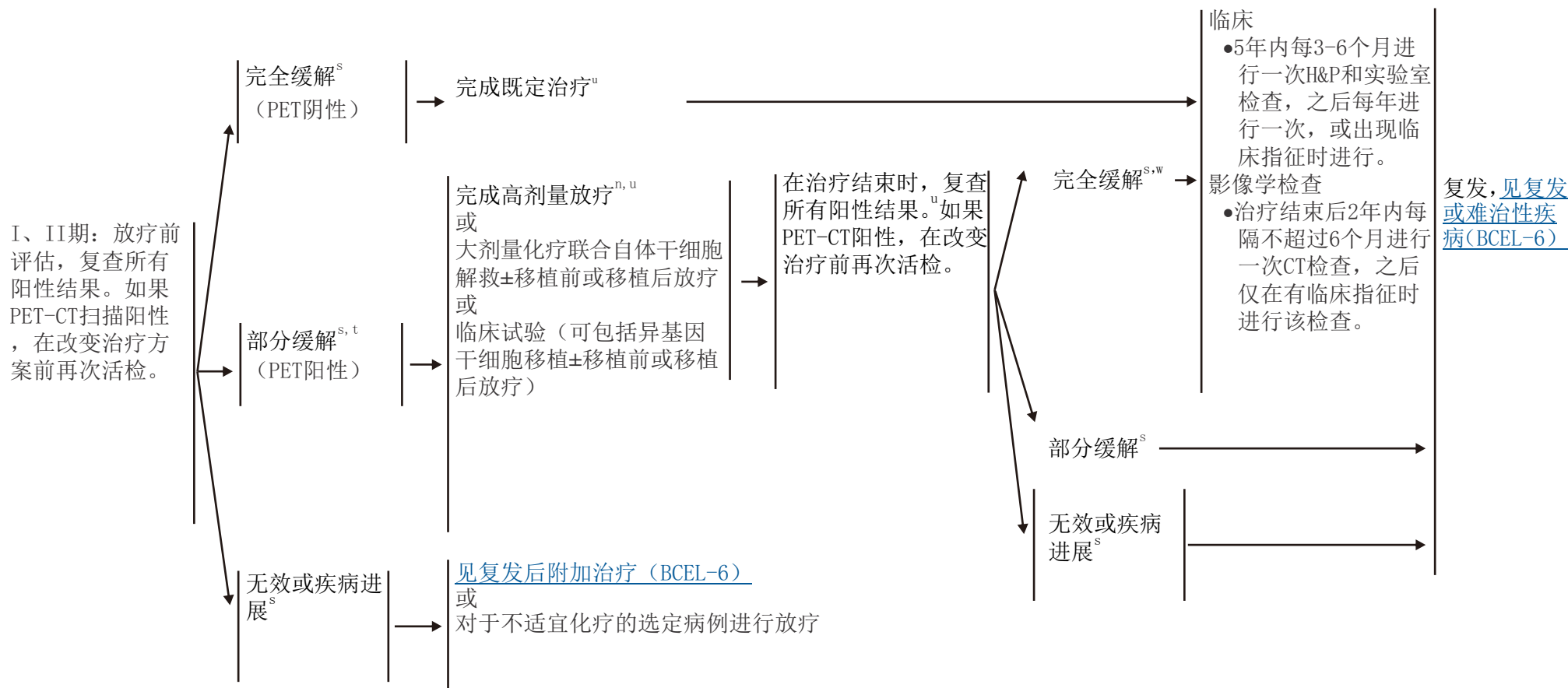
放疗前评估

后续治疗

治疗结束时再  
分期<sup>v</sup>

初始疗效  
(在诱导化疗结束后)

随访



n 见放射治疗原则 (NHODG-D)。

s 见非霍奇金淋巴瘤缓解标准 (NHODG-C)。

t 附加治疗前PET阳性者应着重考虑反复活检。

u 复查PET-CT的最适时间不明; 然而, 放疗后至少等8周再行PET-CT扫描。由于治疗后改变, 可能会出现假阳性。

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, 所有建议均为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。



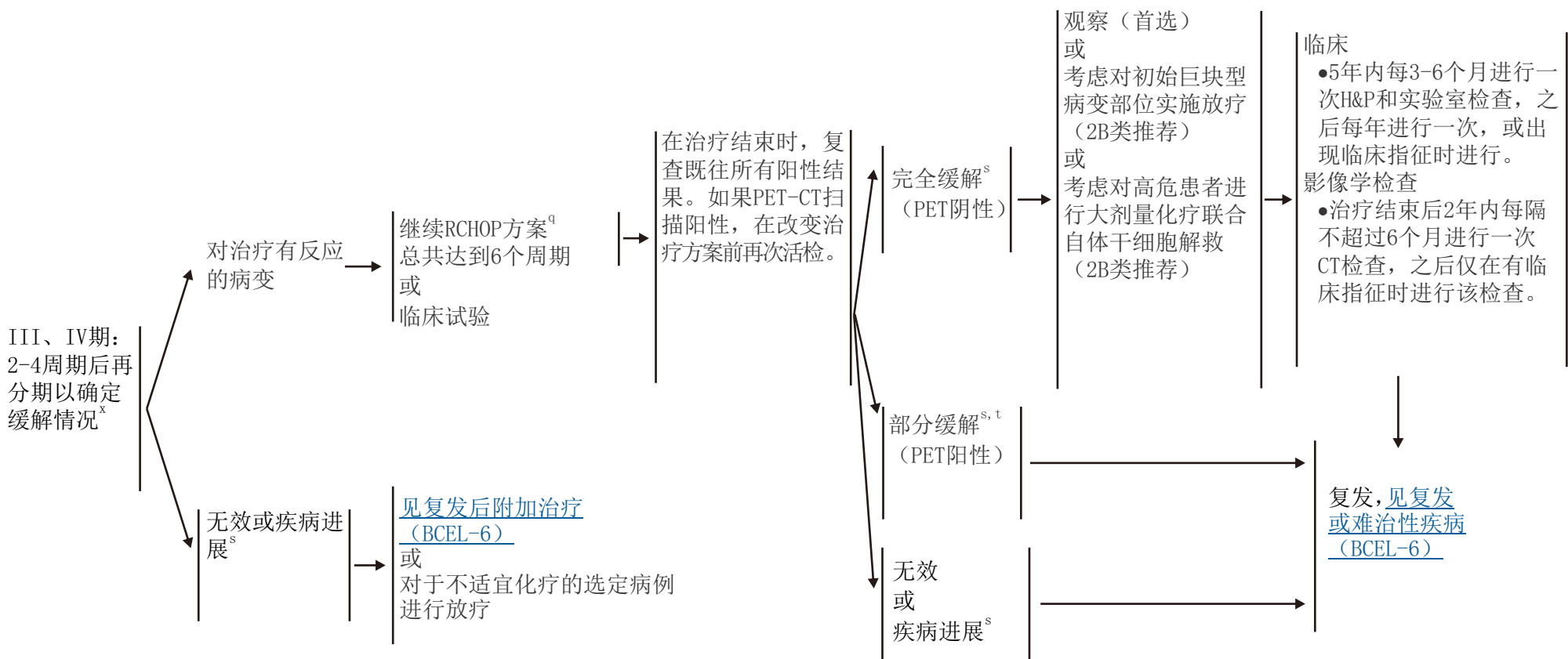
中期再分期

后续治疗

治疗结束时再  
分期<sup>v</sup>

初始疗效  
(在诱导化疗结束后)

随访



q 其他方案见BCEL-C。

s 见非霍奇金淋巴瘤缓解标准(NHODG-C)。

t 附加治疗前PET阳性者应着重考虑反复活检。

v 有证据表明增加利妥昔单抗维持并不能改善生存期。

x PET-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，所有建议均为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

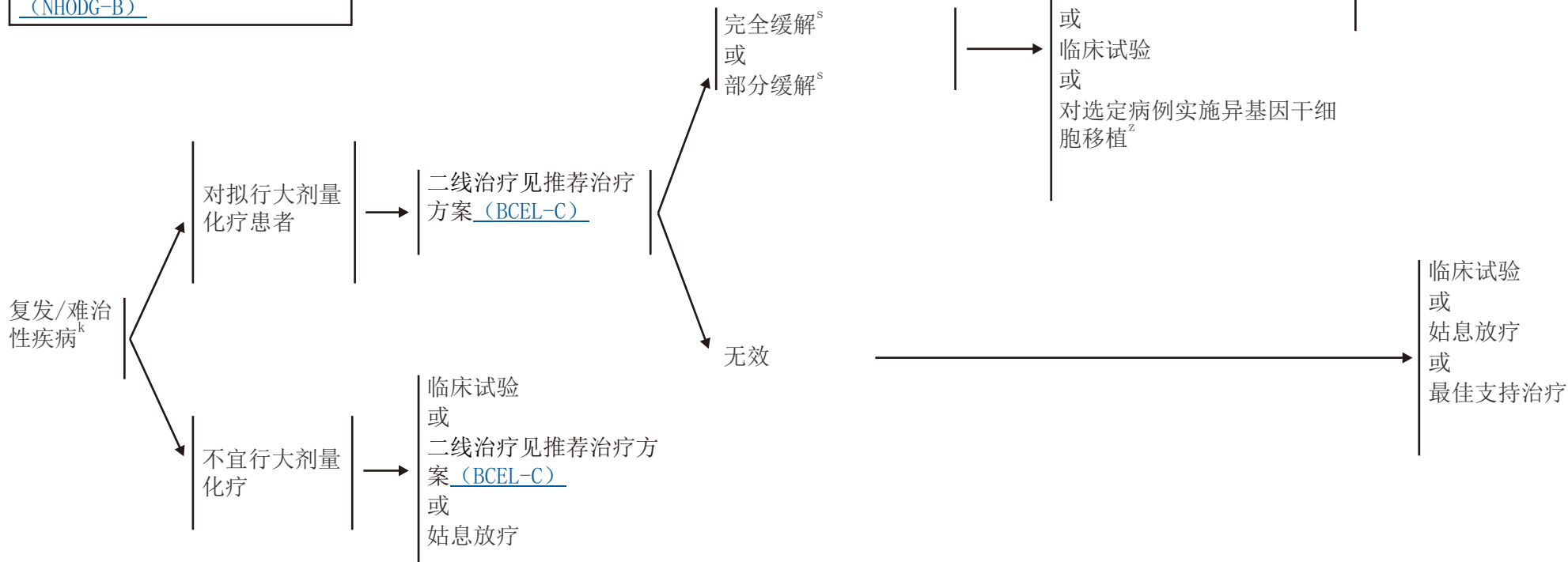
第2次疗效评价

巩固性/附加治疗：

第2次或者  
更多次复发

注意预防肿瘤溶解综合征  
(见NHODG-B)

见单克隆抗体和病毒再激活  
(NHODG-B)



k 全身性病变合并发生CNS病变, 见BCEL-C。

s 见非霍奇金淋巴瘤缓解标准(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, 所有建议均为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<sup>a</sup>

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<sup>a</sup>

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 |

<sup>a</sup> The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993; 329:987-994.

注：除非另有说明，所有建议均为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。

## 原发纵隔大B细胞淋巴瘤

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

- 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，RCHOP-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RCHOP-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扫描阴性且原发病变为非巨块型，可考虑停药观察。
- 纵隔残留包块常见。治疗后必须进行PET-CT检查。如果考虑对PET-CT扫描阳性的患者进行额外的全身治疗，推荐对包块进行活检。

注：除非另有说明，所有建议均为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。

## 灰区淋巴瘤

同义词

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

临床表现

- 表现为前纵隔大型肿块，伴或不伴锁骨上淋巴结肿大  
>男性更常见，位于20-40岁之间<sup>y</sup>

形态学

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

免疫表型

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

诊断与治疗

- 提示其预后较CHL或PMBL更差。
- 尽管在治疗上尚未达成共识，已提议采用侵袭性大B细胞淋巴瘤[或霍奇金型]治疗方案。
- 若肿瘤细胞呈CD20+，应考虑在化疗基础上加用利妥昔单抗治疗。
- 源自NIH的数据表明，采用剂量调整R-EPOCH是有效的。若病变局限，可采用或不采用放疗。

参考文献：

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

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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<sup>a</sup> (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<sup>b,c</sup>

- RCEPP (利妥昔单抗、环磷酰胺、依托泊苷、强的松、丙卡巴肼)
- RCDOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、脂质体阿霉素、长春新碱、强的松)
- RCNOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、米托蒽醌、长春新碱、强的松)
- DA-EPOCH<sup>d</sup> (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高风险病变患者采用大剂量化疗加自体造血干细胞解救 (2B类推荐)

### 合并有CNS病变表现

- 脑实质: 在RCHOP21天疗程的第15天 (一直接受生长因子支持治疗) 采用3g/m<sup>2</sup>或更高剂量甲氨蝶呤全身给药
- 软脑膜: 鞘内注射甲氨蝶呤/阿糖胞苷, 考虑植入脑部注射留置装置和/或全身应用甲氨蝶呤 (3-3.5g/m<sup>2</sup>)

### 二线治疗方案<sup>b,e,f</sup> (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<sup>b,e,f</sup> (不适宜行大剂量化疗)

- 苯达莫司汀 ± 利妥昔单抗
- CEPP (环磷酰胺、依托泊苷、泼尼松、丙卡巴肼) ± 利妥昔单抗 - 口服和静脉注射
- CEOP (环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱、泼尼松) ± 利妥昔单抗
- DA-EPOCH ± 利妥昔单抗
- GDP ± 利妥昔单抗
- GemOx ± 利妥昔单抗
- 来那度胺 ± 利妥昔单抗
- 利妥昔单抗

注意预防肿瘤溶解综合征  
(见NHODG-B)

见单克隆抗体和病毒再激活  
(NHODG-B)

- a 方案的参考文献见BCEL-C第2/3页和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有限, 但NCCN各成员机构将其用于左室功能不全的DLBCL患者的一线治疗。
- d 若需要提高剂量, 应当维持阿霉素的基础剂量, 不得提高。
- e 如果全程治疗后加用蒽环类药物, 应当密切监测心功能。可加用右雷佐

生做为心脏保护剂。

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

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为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（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）+利妥昔单抗+放疗

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

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

Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group Study 0014. *J Clin Oncol* 2008;26:2258-2263.

##### CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）+利妥昔单抗+利妥昔单抗。

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

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

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

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.

##### CHOP14剂量密集方案+利妥昔单抗

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.

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: 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. Dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor risk large B-cell lymphoma. A phase 2 study conducted by the Spanish PETHEMA Group [Abstract]. *Blood* 2009;114:Abstract 2701.

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

##### 左室功能不全患者的一线治疗方案

##### CDOP（环磷酰胺、脂质体阿霉素、长春新碱、强的松）+利妥昔单抗

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

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

##### CNOP（环磷酰胺、米托蒽醌、长春新碱、强的松）+利妥昔单抗

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

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

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

##### RCEOP（利妥昔单抗、环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱、强的松）

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

##### 一线巩固方案

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]. *J Clin Oncol* 2011;29: Abstract 8001.

注：除非另有说明，所有建议均为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。

[转下页](#)



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. Bendamustine is effective in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2002;13:1285-1289.

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.

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. 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. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). Blood 1988;71:117-122.

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

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study [abstract]. J Clin Oncol 2009;27:Abstract 8509.

**ESHAP（依托泊苷、甲泼尼龙、阿糖胞苷、顺铂）+利妥昔单抗**

Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP - an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. J Clin Oncol 1994;12:1169-1176.

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

**GDP（吉西他滨、地塞米松、顺铂）+利妥昔单抗**

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

**GDP（吉西他滨、地塞米松、卡铂）+利妥昔单抗**

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

**GemOX（吉西他滨、奥沙利铂）+利妥昔单抗**

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

**ICE（异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷）+利妥昔单抗**

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

Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE (RICE) as second-line therapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2004;103:3684-8.

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:i17-20. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study [abstract]. J Clin Oncol 2009;27:Abstract 8509.

**来那度胺**

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.

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.

**CEPP（环磷酰胺、依托泊苷、强的松、丙卡巴肼）+利妥昔单抗**

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

**EPOCH+利妥昔单抗**

Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, et al. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: An 8-year follow-up study of EPOCH. J Clin Oncol 2000;18:3633-3642.

Jermann M, Jost LM, Taverna C, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: Results of a phase II study. Ann Oncol 2004;15:511-516.

**RGemOx（利妥昔单抗、吉西他滨、奥沙利铂）**

Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. Cancer Chemother Pharmacol 2009;64:907-916.

El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: An effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. Ann Oncol 2007;18:1363-1368.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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<sup>a, b</sup>

### 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。
- 确诊必须依赖于充分的免疫表型分型<sup>c, d, e</sup>
  - >IHC抗原谱：CD45（LCA）、CD20、CD3、CD10、Ki-67、BCL2、BCL6、TdT
  - 或
  - >流式细胞术应做的细胞表面标记物分析：κ/λ、CD45、CD20、CD3、CD5、CD19、CD10、TdT

### 某些情况下有助于诊断的检查

- 细胞遗传±FISH：t(8;14)或变异型；MYC；BCL2；BCL6重排
- EBER-ISH

- a WHO2008分类认为DLBCL和伯基特淋巴瘤有时难以鉴别。当不能区分两者时，可对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：sIg+、CD10+、CD20+、TdT-、Ki-67+（≥95%）、BCL2-、BCL6+、伴MYC重排的单纯核型异常。
- d [见免疫分型和基因检测在成熟B细胞和NK/T细胞淋巴瘤的鉴别诊断中的应用（NHODG-A）](#)。

## 检查

### 基本项目：

- 体检：注意带有淋巴结的区域，包括韦氏环，以及肝脾的大小
- 体能状态
- B症状
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- LDH
- 生化常规
- 尿酸
- 胸/腹/盆腔诊断质量增强CT
- 腰椎穿刺
- 脑脊液流式细胞学检测
- 单侧或者双侧骨髓活检±穿刺涂片
- HIV检查（若呈阳性，[见AIDS-1](#)）
- 乙肝检查<sup>f</sup>
- 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：

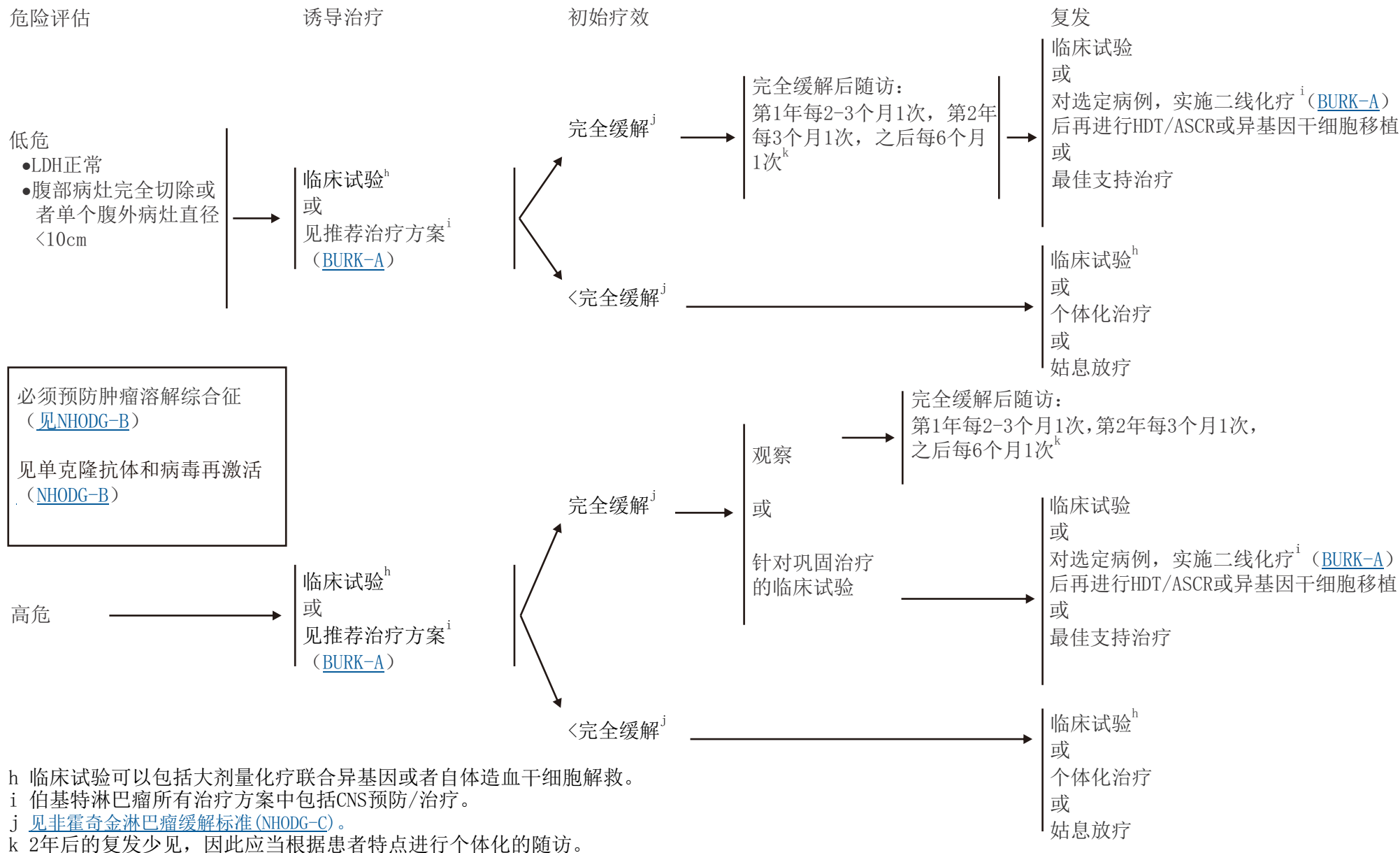
- 颈部CT
- 讨论生育问题和精子储存
- 脑MRI检查
- PET-CT扫描<sup>g</sup>

- e 若初始已行流式细胞术检查，对选定标志物进行IHC检查（BCL2和Ki-67）可补充流式细胞术检查结果。
- f 要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫治疗+化疗存在发生病毒再激活的危险。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。
- g 不应为了进行PET-CT扫描而延迟初始治疗。

[见危险评估和诱导治疗（BURK-2）](#)

注：除非另有说明，所有建议均为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，所有建议均为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<sup>a, b</sup>  
(按英文字母顺序排列)必须预防肿瘤溶解综合征 ([见NHODG-B](#))见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))CHOP方案治疗不充分。诱导治疗

## 低危-联合方案

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

## 高危-联合方案

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

二线治疗方案（对得到明显缓解的选定病例）

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喋呤）（数据针对无中枢神经系统疾病的病例）
- RICE（利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷）；鞘内注射甲氨喋呤（若先前未接受过该方案）
- RIVAC（利妥昔单抗、异环磷酰胺、阿糖胞苷、依托泊苷）；鞘内注射甲氨喋呤（若先前未接受过该方案）
- RGDP（利妥昔单抗、吉西他滨、地塞米松、顺铂）
- 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。

注：除非另有说明，所有建议均为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**低危患者和高危患者的联合治疗方案**

CALGB 10002

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.

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

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

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

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

**剂量调整的EPOCH加利妥昔单抗（本方案包括鞘内注射甲氨喋呤）**

Dunleavy K, Pittaluga S, 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 (Supple 4): Abstract 71.

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

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

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

**二线治疗方案**

**RICE（利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷）**

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

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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<sup>b</sup>

### 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。
- 确诊必须依赖于充分的免疫表型分型<sup>c</sup>
  - >IHC抗原谱：CD45（LCA）、CD19、CD20、CD79a、CD3、CD2、CD5、CD7、TdT、CD1a、CD10、细胞周期蛋白D1
  - 或
  - >流式细胞术应做的细胞表面标记物：κ/λ、CD45、CD3、CD5、CD4、CD7、CD8、CD19、CD20、CD10、TdT、CD13、CD33、CD1a、胞浆CD3、CD22、髓过氧化物酶
- 细胞遗传±FISH：MYC；t(9;22)；t(8;14)及其变异型或BCR-ABL PCR检查

### 某些情况下有助于诊断的检查：

- 进一步免疫组化检查，确定淋巴瘤亚型
  - >石蜡切片抗原谱：CD22、CD4、CD8、细胞周期蛋白D1
- 分子学分析检测： 抗原受体基因重排

## 检查

### 基本项目：

- 体检：注意带有淋巴结的区域，包括韦氏环，以及肝脾的大小
- 体能状态
- B症状
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- LDH
- 生化常规
- 尿酸，磷酸盐
- 胸/腹/盆腔诊断质量增强CT
- 腰椎穿刺
- 脑脊液流式细胞学检测
- 单侧或者双侧骨髓活检±穿刺涂片和流式细胞术与细胞遗传检测
- 乙肝检查<sup>d</sup>
- 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
- β 2微球蛋白
- PET-CT扫描<sup>e</sup>

见NCCN急性淋巴细胞白血病指南

a 淋巴细胞白血病分类包括两种疾病，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 典型免疫表型：LL-B：sIg-、CD10+/-、CD19+、CD20-/+、TdT+。LL-T：sIg-、CD10-、CD19/20-、CD3-/+、CD4/8+/-、CD1a+/-、TdT+、CD2+、CD7+、胞浆CD3+、sCD3-/+。

d 要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫治疗+化疗存在发生病毒再激活的危险。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扫描而延迟初始治疗。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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。
- 确诊必须依赖于充分的免疫表型分型<sup>a</sup>
  - >IHC抗原谱：CD45 (LCA)、CD20、CD3、CD10、BCL2、BCL6、Ki-67、CD138、κ / λ、HHV8
  - 或
  - >流式细胞术应做的细胞表面标记物分析：κ / λ、CD45、CD3、CD5、CD19、CD10、CD20
- EB病毒 (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
- 细胞遗传或FISH： 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
- 病毒载量<sup>b</sup>
- 乙肝检查<sup>b</sup>
- 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：

- 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
- β 2微球蛋白
- 头颅钆增强MRI或者头部CT
- EBV病毒载量

见治疗 (AIDS-2)  
和 (AIDS-3)

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

<sup>b</sup> 要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫治疗+化疗存在发生病毒再激活的危险。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，所有建议均为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：<sup>c</sup>
  - >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<sup>d</sup>（首选）
  - >CODOX-M/IVAC（改良）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±利妥昔单抗<sup>d</sup>交替应用
  - >CDE（环磷酰胺、阿霉素、依托泊苷）+利妥昔单抗<sup>d</sup>
  - >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<sup>d</sup>
- 若CD4<100，考虑撤掉利妥昔单抗<sup>d</sup>
- GCSF适用于所有患者

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

- 推荐治疗方案：<sup>c</sup>
  - >剂量调整EPOCH+利妥昔单抗（首选）
  - >CDE+利妥昔单抗
  - >CHOP+利妥昔单抗
- GCSF适用于所有患者
- 鞘内注射（IT）<sup>e</sup>
- 如果CD20-，不宜用利妥昔单抗
- 若CD4<100，考虑撤掉利妥昔单抗<sup>d</sup>

→ 复发，[见BCEL-6](#)

注意预防肿瘤溶解综合征  
([见NHODG-B](#))

见单克隆抗体和病毒再激活  
([NHODG-B](#))

c 方案的参考文献见 [\(AIDS-A\)](#)。

d 接受基于利妥昔单抗治疗方案的患者采用活性抗逆转录病毒治疗时，若CD4计数持续<100，则预后往往较差，且发生感染风险增加。

e 某些NCCN成员机构，对伴有HIV相关DLBCL所有患者，预防性鞘内注射甲氨蝶呤。在其他NCCN成员机构中，患者只在某些特定情况下（鼻窦、睾丸、硬膜外、大细胞淋巴瘤侵犯骨髓、EBER阳性、或淋巴瘤或≥2个结外病变以及LDH升高）接受鞘内注射甲氨蝶呤。

注：除非另有说明，所有建议均为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<sup>f</sup>

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

原发中枢神经系统淋巴瘤

- 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](#)—原发中枢神经系统淋巴瘤
- 最佳支持治疗（见[NCCN姑息治疗指南](#)）

注意预防肿瘤溶解综合征  
(见[NHODG-B](#))

见单克隆抗体和病毒再激活  
([NHODG-B](#))

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，所有建议均为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）±利妥昔单抗**

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

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

Noy A, Kaplan L, Lee J, et al. Modified dose intensive R- CODOX-M/IVAC for HIV-associated Burkitt (BL) (AMC 048) shows efficacy and tolerability, and predictive potential of IRF4/MUM1 expression. *Infectious Agents and Cancer* 2012;7:014.

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

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

**剂量调整的EPOCH+利妥昔单抗**

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

**CDE（环磷酰胺、阿霉素、依托泊苷）**

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

**CDE+利妥昔单抗**

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

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

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

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

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

Thomas DA, Kantarjian HM, 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.

**CHOP+利妥昔单抗**

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

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

**利妥昔单抗和CD4细胞计数**

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

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

Barta SK, Xue X, Tamari R, et al. A pooled analysis of 1,144 patients with HIV-associated lymphoma: Assessment of lymphoma-, HIV-, and treatment-specific factors on clinical outcomes [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30:Abstract 8005.

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

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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：

- 在做出原发皮肤B细胞淋巴瘤诊断时，须由经验丰富的病理医师对所有切片进行检查（至少1个为含肿瘤组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊，则需重新活检。
- 足够的活检组织进行组织病理学检查（穿刺、切取或切除活检）。
- 确诊必须依赖于充分的免疫表型分型<sup>b, c</sup>
  - >IHC抗原谱：CD20、CD79a、CD3、CD5、CD10、BCL2、BCL6、κ/λ、IRF4/MUM1

### 某些情况下有助于诊断的检查：

- 进一步免疫组化检查，确定淋巴瘤亚型
  - >IHC抗原谱：Ki-67、CD43、CD21、CD23
  - >石蜡切片抗原谱：细胞周期蛋白D1
  - >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IG基因重排
- 细胞遗传或FISH：t(14;18)
- 如果可提供足够的活检材料，流式细胞术检查有助于确定B细胞克隆分型。

## 检查

### 基本项目：<sup>d</sup>

- 病史和体检，包括完整的皮肤检查
- CBC、白细胞分类、生化常规
- LDH
- 如果拟用利妥昔单抗，行乙型肝炎检查<sup>e</sup>
- 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
- 如为PCMZL，行SPEP/免疫球蛋白定量检测

[见原发皮肤边缘区淋巴瘤初始治疗（CUTB-2）](#)

[见原发皮肤滤泡中心性淋巴瘤初始治疗（CUTB-2）](#)

[见原发皮肤弥漫性大B细胞淋巴瘤（腿型）初始治疗（CUTB-4）](#)

PCMZL：原发皮肤边缘区淋巴瘤

PCFCL：原发皮肤滤泡中心淋巴瘤

PC-DLBCL（腿型）：原发皮肤弥漫性大B细胞淋巴瘤（腿型）：

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

a 非皮肤淋巴瘤，见[非胃型MALT淋巴瘤（NGMLT-1）](#)。

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

c 典型免疫表型：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%。

d 排除药物导致的皮肤淋巴样增生。

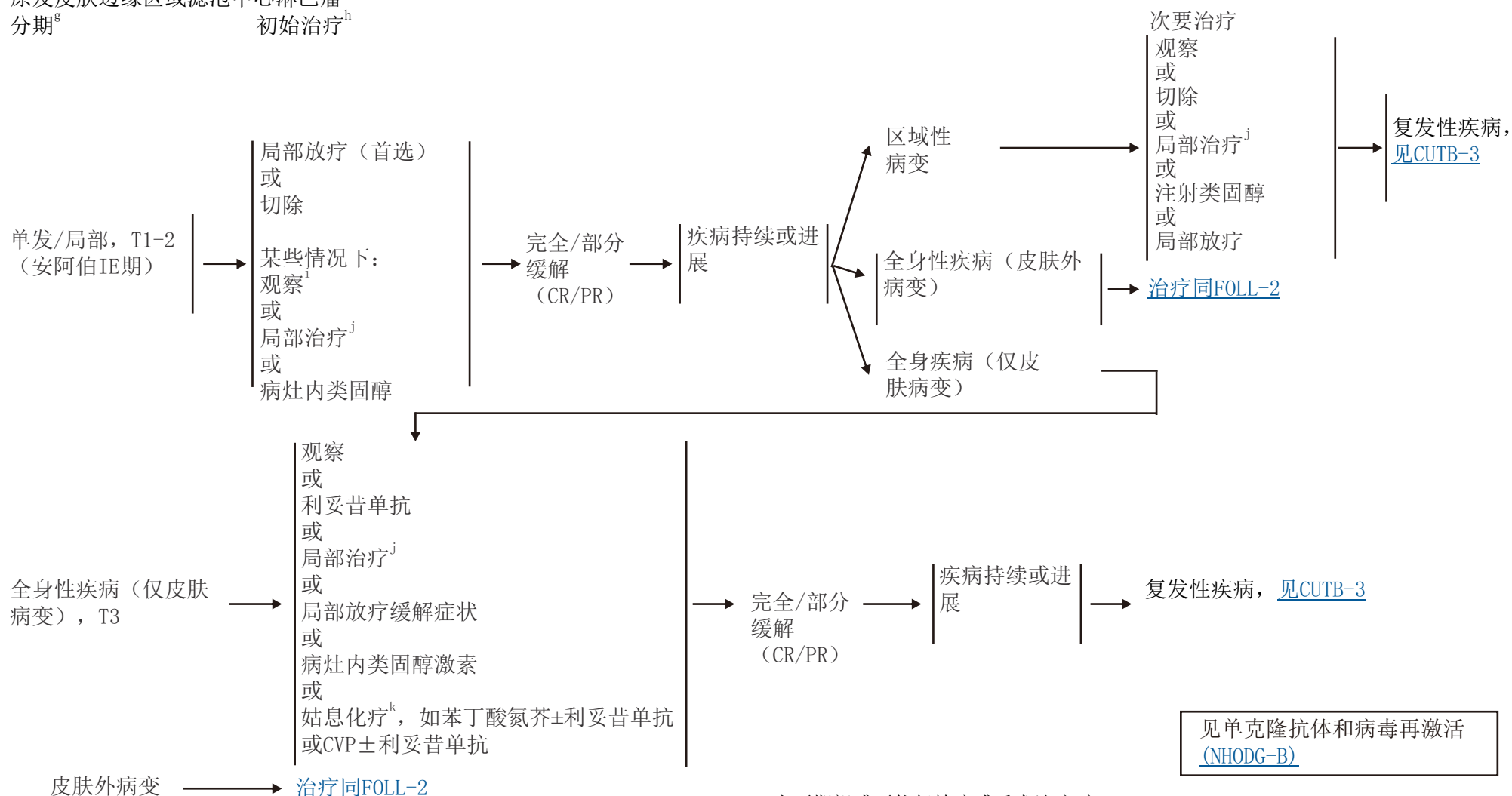
e 要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫治疗+化疗存在发生病毒再激活的危险。无危险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原及核心抗体。有危险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测e抗原。如果呈阳性，则测定病毒载量并咨询消化科医师。

注：除非另有说明，所有建议均为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。



原发皮肤边缘区或滤泡中心淋巴瘤<sup>f</sup>  
分期<sup>g</sup> 初始治疗<sup>h</sup>



<sup>f</sup> 除非有临床指征, 治疗期间不需要额外的影像学检查。

<sup>g</sup> 见皮肤淋巴瘤TNM分期(MF/SS除外)(CUTB-A)。

<sup>h</sup> 见治疗参考文献(CUTB-B)。

<sup>i</sup> 当不期望或不能行放疗或手术治疗时。

<sup>j</sup> 类固醇、咪喹莫特、氮芥和贝沙罗汀等局部治疗的疗效已经有病例报告。

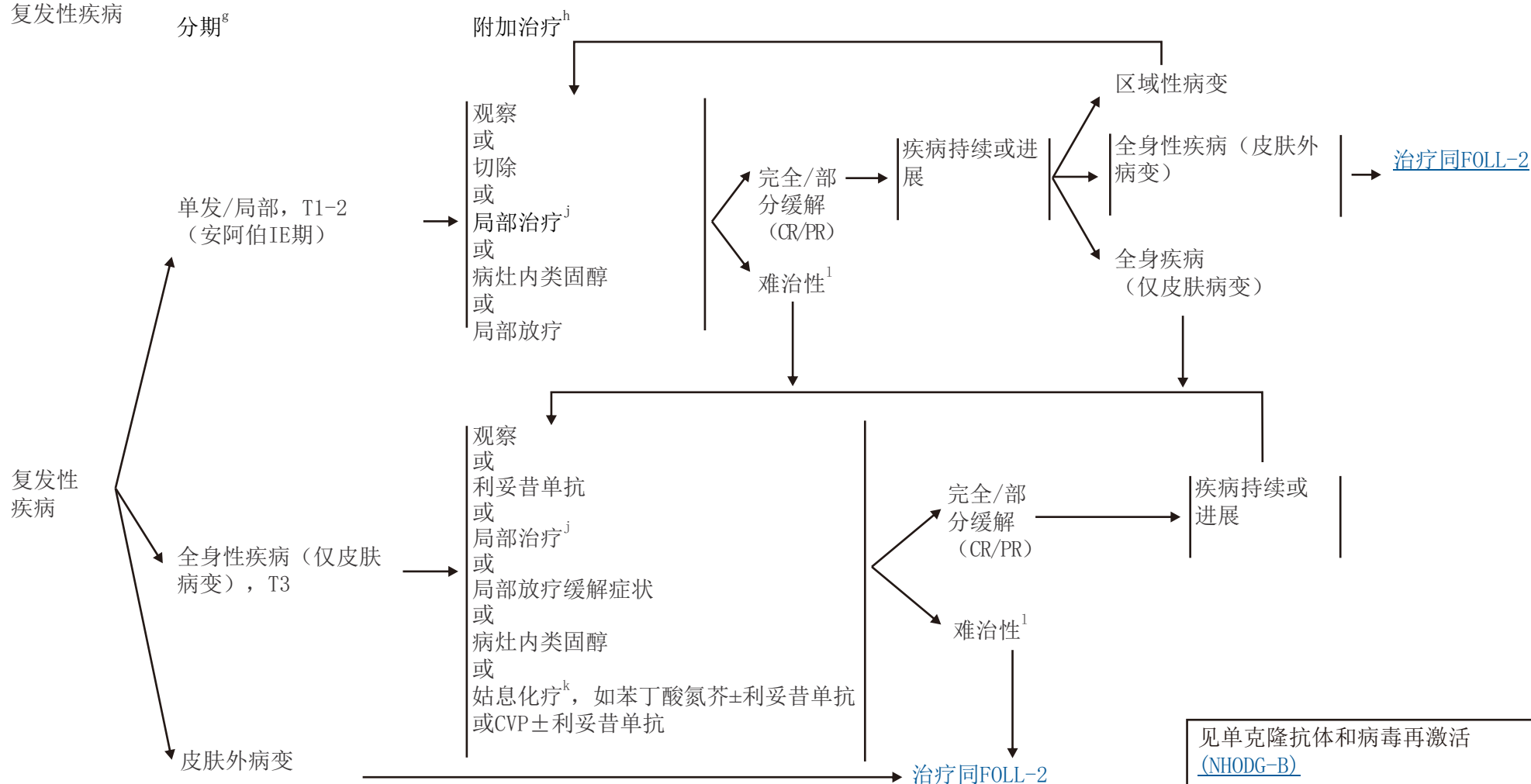
<sup>k</sup> 在少见的极度广泛病变的情况下, 采用其他联合化疗方案, 见FOLL-B。

注: 除非另有说明, 所有建议均为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。



原发皮肤边缘区或滤泡中心淋巴瘤<sup>f</sup>  
复发性疾病 分期<sup>g</sup>



f 除非有临床指征，治疗期间不需要额外的影像学检查。

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

h [见治疗参考文献 \(CUTB-B\)](#)。

j 类固醇、咪喹莫特、氮芥和贝沙罗汀等局部治疗的疗效已经有病例报告。

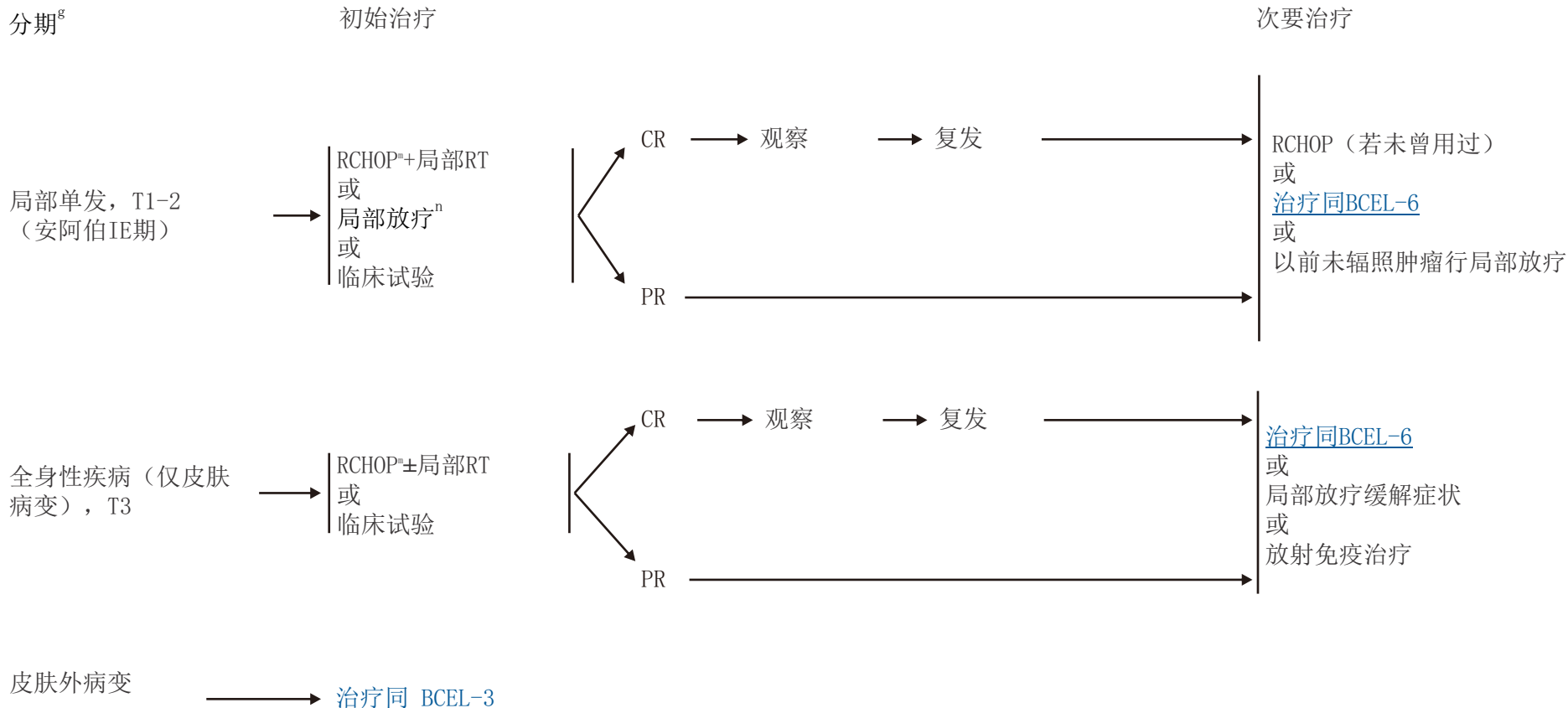
k 在少见的极度广泛病变的情况下，采用其他联合化疗方案，[见FOLL-B](#)。

l 对所有先前治疗无效。

注：除非另有说明，所有建议均为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。

原发皮肤弥漫大B细胞淋巴瘤（腿型）



注意预防肿瘤溶解综合征  
(见NHODG-B)

见单克隆抗体和病毒再激活  
(NHODG-B)

<sup>g</sup> 见皮肤淋巴瘤TNM分期(MF/SS除外)(CUTB-A)。  
<sup>m</sup> 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。  
<sup>n</sup> 用于不能耐受化疗的患者。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。  
临床试验: NCCN认为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（MF/SS除外）<sup>a, b</sup>

T	孤立性皮肤病变
T1	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个毗邻体区 <sup>b</sup> T2a: 所有病灶位于直径<15cm的圆圈内 T2b: 所有病灶位于15cm>直径<30cm的圆圈内 T2c: 所有病灶位于直径>30cm的圆圈内
T3	皮肤广泛性病变 T3a: 多发病灶, 累及2个非毗邻的体区 <sup>b</sup> T3b: 多发病灶, 累及≥3个体区 <sup>b</sup>
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 <sup>c</sup> , 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 <sup>c</sup> , 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, for the ISCL and the EORTC. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary 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. © The American Society of Hematology.

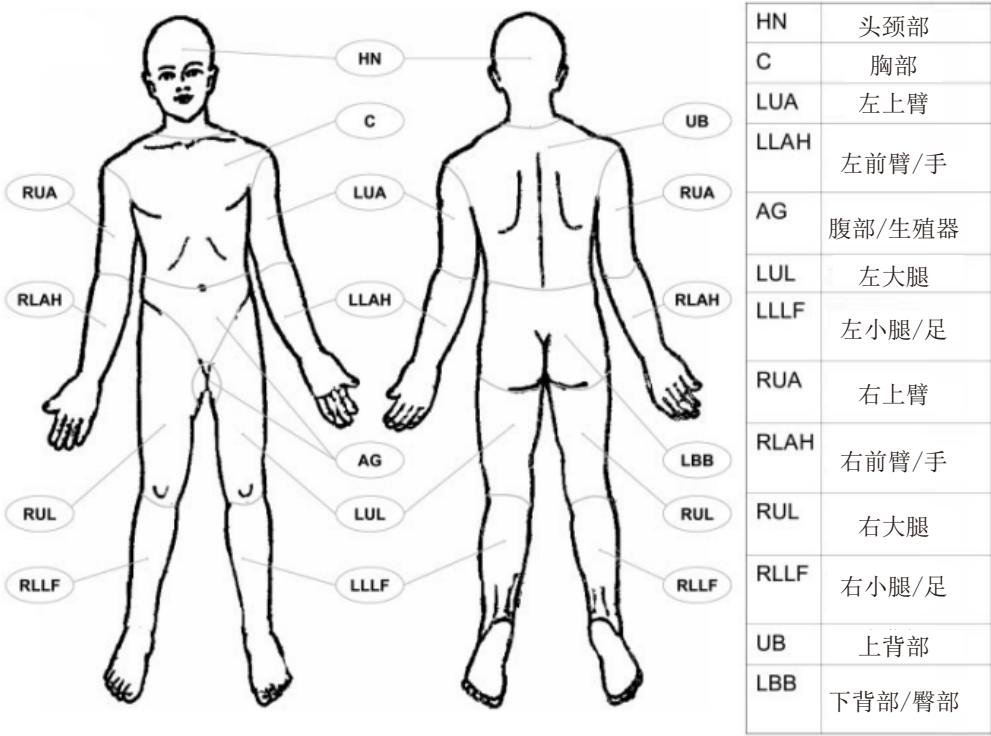
b 体区的划分见T分期（皮肤受累）的体区分布（CUTB-A第2/2页）。

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

注：除非另有说明，所有建议均为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<sup>a, b, c</sup>



- a Kim YH, Willemze R, Pimpinell Ni, et al, for the ISCL and the EORTC. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood 2007;110:479-484.
- b 左、右肢端为2个独立体区。体区分布根据淋巴结引流部位而划分。
- c 体区分布：头颈部：下缘—锁骨上缘、T1 棘突。胸部：上缘—锁骨上缘；下缘—胸廓下缘；侧缘—腋中线、肩关节（包括腋窝）。腹部/生殖器：上缘—胸廓下缘；下缘—腹股沟、会阴前；侧缘—腋中线。上背部：上缘—T1棘突；下缘—胸廓下缘；侧缘—腋中线。下背部/臀部：上缘—胸廓下缘；下缘—腹股沟、会阴前（包括会阴）；侧缘—腋中线。每一上臂：上缘—肩关节（不包括腋窝）；下缘—肘关节。每一前臂/手：上缘—肘关节。每一大腿：上缘—腹股沟；下缘—髌骨中部、腘窝中部。每一小腿/足：上缘—髌骨中部、腘窝中部。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。  
临床试验：NCCN认为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

#### 利妥昔单抗

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

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

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

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

Heinzerling L, Dummer R, Kempf W, Schmid MH, Burg G. Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary cutaneous B-cell lymphoma. Arch 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. Treatment of multifocal primary cutaneous B-cell lymphoma: a clinical follow-up study of 29 patients. J Clin Oncol 1999;17:2471-2478.

局部氮芥治疗

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

局部贝沙罗汀治疗

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

局部咪喹莫特治疗

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

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

#### 化疗

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

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

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

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

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

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

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

注：除非另有说明，所有建议均为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

## 亚型

### 基本项目：

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

### 某些情况下有助于诊断的检查：

- 分子学分析检测：抗原受体基因重排；t(2;5)及变异型
- 进一步免疫组化检查，确定淋巴瘤亚型：β F1、CD279/PD1、CXCL-13
- 细胞遗传检查以进行克隆性分析
- 对危险人群进行HTLV-1血清学检查<sup>c</sup>若血清学检查不能确定行HTLV-1 PCR测定

### 亚型包括：

- 外周T细胞淋巴瘤（PTCL），非特异性
- 血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤（AITL）<sup>d</sup>
- 间变性大细胞淋巴瘤（ALCL），ALK阳性
- ALCL，ALK阴性
- 肠病相关性T细胞淋巴瘤（EATL）

### 不包括的亚型：

- 原发皮肤ALCL
- 所有其他T细胞淋巴瘤

结外NK/T细胞淋巴瘤（鼻型）[（见NKTL-1）](#)

[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 [见免疫分型和基因检测在成熟B细胞和NK/T细胞淋巴瘤的鉴别诊断中的应用（NHODG-A）](#)。
- c 见HTLV-1流行地理区域地图
- d AITL偶尔合并存在DLBCL。应进行EBV检测及适当的免疫组化检查。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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：<sup>e</sup>

- 体检：完整皮肤检查；注意带有淋巴结的区域，包括韦氏环，以及肝脾大小和鼻咽检查
- 体能状态
- B症状
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- 骨髓活检
- LDH
- 生化常规
- 尿酸
- 胸/腹/盆腔具有诊断质量的增强CT和/或PET-CT
- 计算国际预后指数（IPI）<sup>f</sup>
- 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）

→ [见诱导治疗（TCEL-3）](#)

### 对于选定的病例有助于诊断的检查：

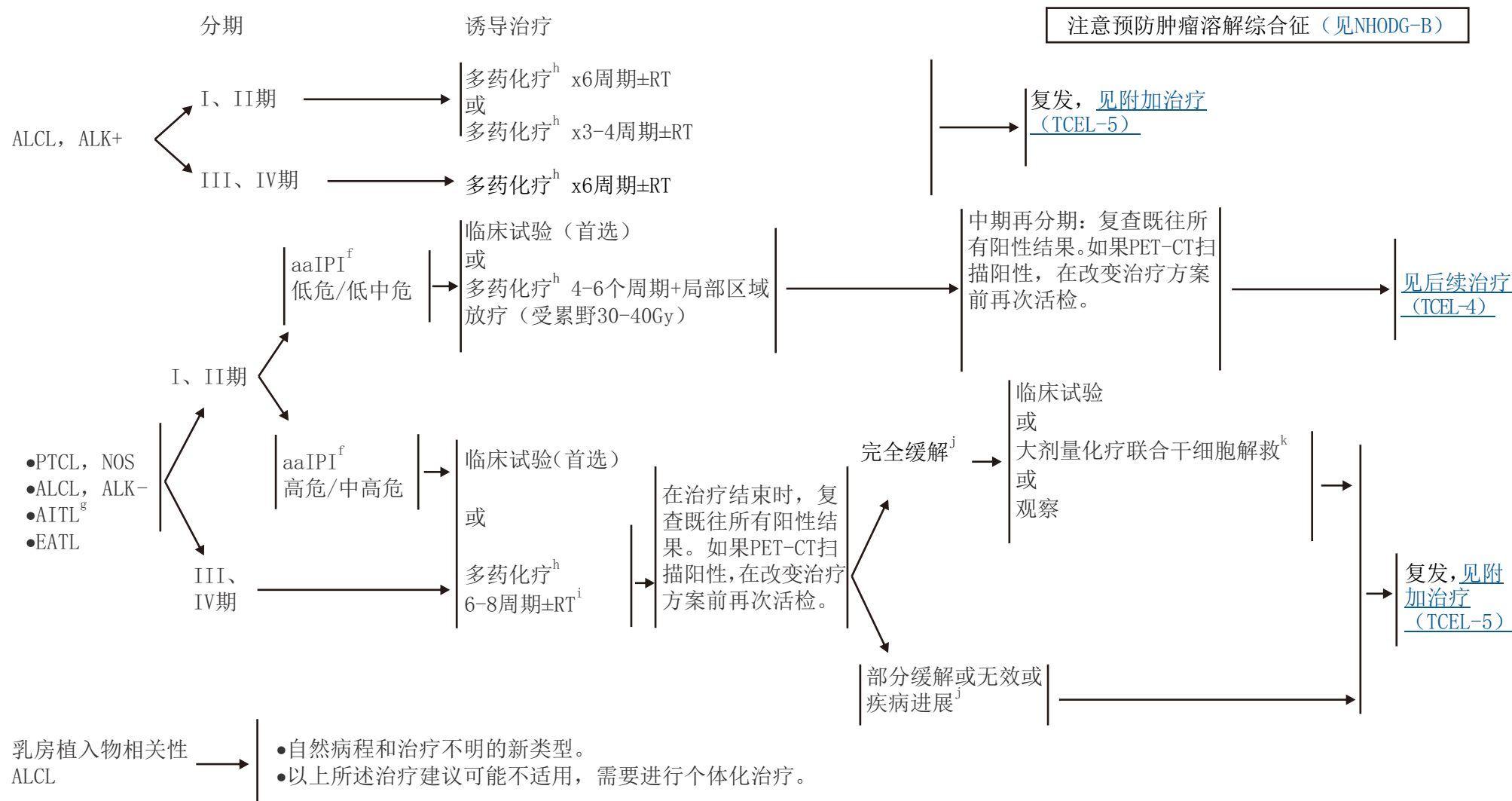
- 颈部CT
- 头部CT或MRI
- 皮肤活检
- 讨论生育问题和精子储存
- HIV检查

<sup>e</sup> 鞘内预防性注射在PTCL中的作用尚不清楚。

<sup>f</sup> [见国际预后指数（TCEL-A）](#)。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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 见国际预后指数 (TCEL-A)。

g 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。

n 见推荐治疗方案 (TCEL-B)。

i 病灶局限者进行放疗。

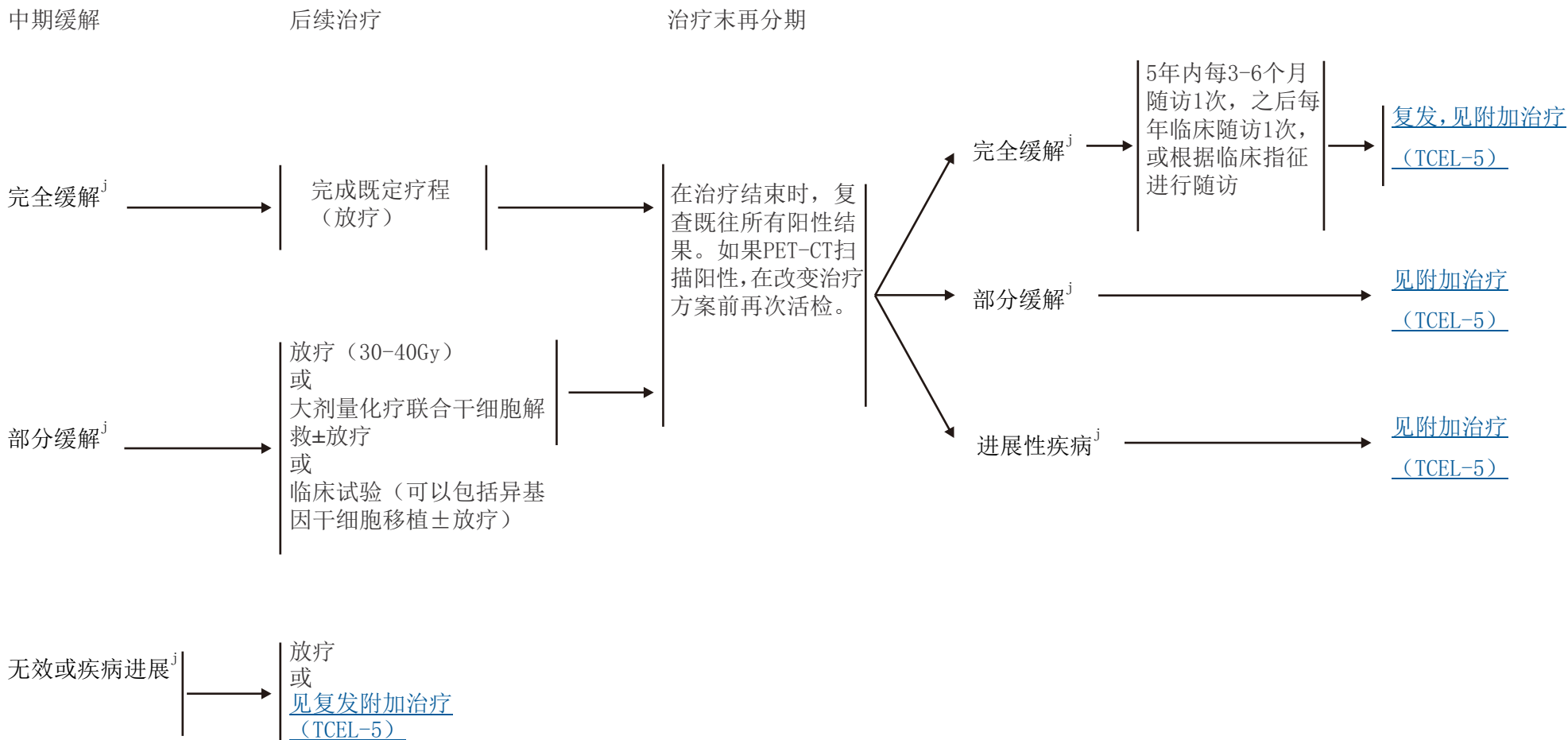
j 见非霍奇金淋巴瘤缓解标准 (NHODG-C)。

k 局部区域在大剂量化疗前后可行放疗。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为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



j 见非霍奇金淋巴瘤缓解标准(NHODG-C)。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

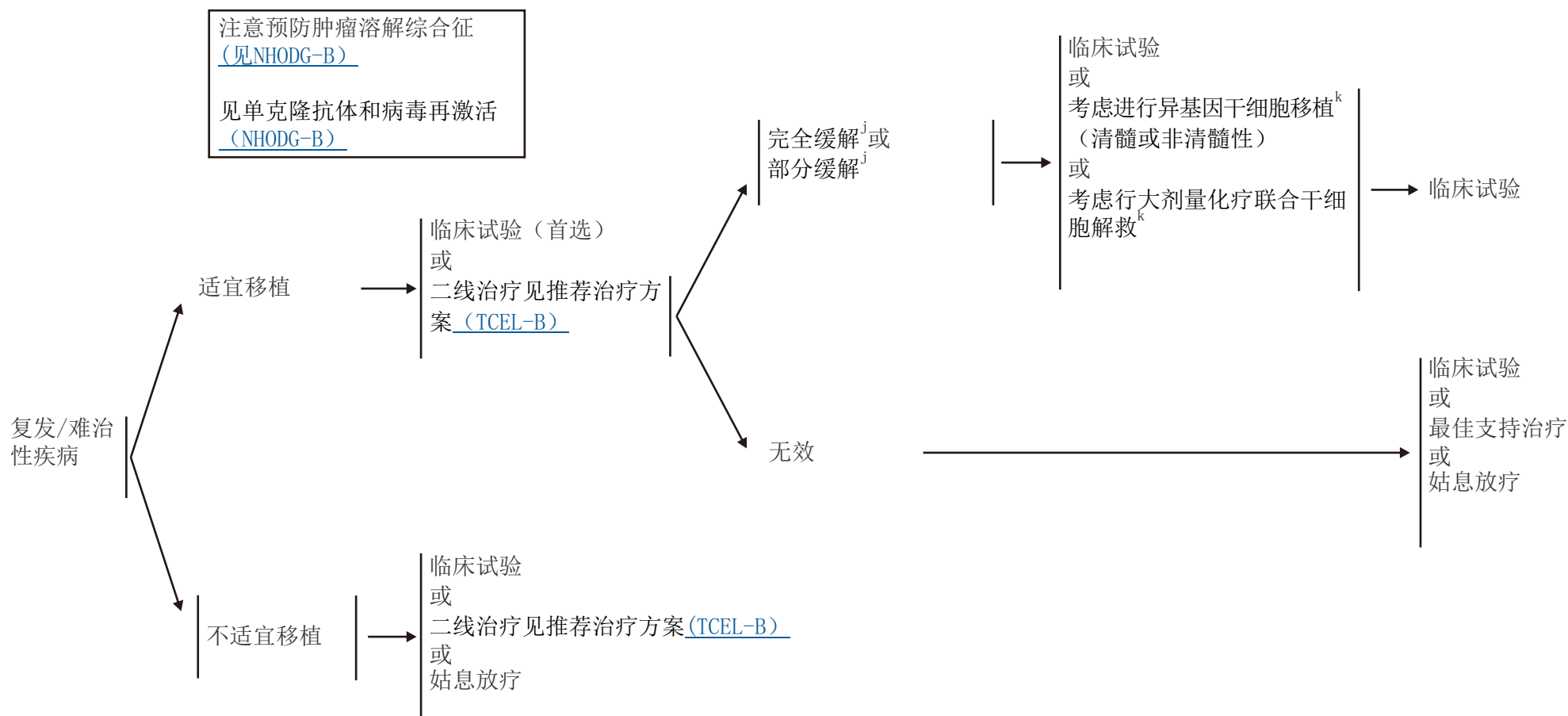
临床试验：NCCN认为癌症患者在临床试验中可以得到最佳治疗，因此特别鼓励癌症患者参加临床试验。

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



j 见非霍奇金淋巴瘤缓解标准(NHODG-C)。

k 局部区域在大剂量化疗前后可行放疗。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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<sup>a</sup>

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)<sup>b</sup> 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<sup>a</sup>

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侵袭性非霍奇金淋巴瘤的预测模型。N Engl J Med 1993;329:987-994。

b Gallamini A, Stelitano C, Calvi R等人。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，所有建议均为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<sup>a</sup>  
(按英文字母顺序排列)

一线治疗方案:

- 临床试验<sup>b</sup>
- ALCL, ALK+组织学类型
  - >CHOP-21 (环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松)
  - >CHOEP-21 (环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、依托泊苷、强的松)
- 其他组织学类型 (ALCL, ALK-; PTCL, NOS; AITL; EATL), 可采用的方案包括:
  - >CHOEP (环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、依托泊苷、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 [New Castle方案]
  - >剂量调整的 EPOCH (依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素)
  - >HyperCVAD (环磷酰胺、长春新碱、阿霉素和地塞米松), 与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替

一线巩固治疗:

- 除低危患者外所有患者 (根据 aaIPI) 考虑以大剂量化疗联合干细胞解救来巩固治疗。(ALCL、ALK阳性亚型预后良好, 在缓解期不需要巩固性移植治疗。)

二线治疗 (适宜移植患者):

- 首选临床试验
- Brentuximab vedotin仅用于全身型ALCL (不包括原发皮肤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)
- 剂量调整的 EPOCH (依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素)
- 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<sup>c</sup>
- 罗米地辛

二线治疗 (不适宜移植的患者):

- 首选临床试验
- 阿仑单抗<sup>d</sup>
- 硼替佐米<sup>d</sup>
- Brentuximab vedotin仅用于全身型ALCL (不包括原发皮肤ALCL)
- 环孢素仅用于AITL患者<sup>e</sup>
- 剂量调整的 EPOCH (依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素)
- 吉西他滨
- 普拉曲沙<sup>c</sup>
- 放疗
- 罗米地辛

注意预防肿瘤溶解综合征  
(见NHODG-B)

见单克隆抗体和病毒再激活  
(NHODG-B)

a 方案的参考文献见TCEL-B第2/2页。

b 尽管ALCL, ALK+采用CHOP-21和CHOEP-21方案有良好预后, 但其他PTCL组织学类型采用这些方案对并不能达到相同的良好预后; 因此, 这些其他组织学类型的治疗首选临床试验。

c 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, 所有建议均为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. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. *Ann Oncol* 2004;15:1467-1475.

##### CHOP或CHOP-14加或不加依托泊苷

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

Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, et al. German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: Results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104:634-41. Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2010;116:3418-3425.

##### CHOP方案治疗后使用ICE方案

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.

##### CHOP方案治疗后使用IVE方案

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:Abstract1660.

##### 剂量调整的EPOCH

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

Wilson WH, Bryant G, Bates S, et al. EPOCH chemotherapy: toxicity and efficacy in relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1993;11:1573-582. Peng YL, Huang HQ, Lin XB, et al. [Clinical outcomes of patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) treated by EPOCH regimen]. *Ai Zheng* 2004;23:943-946.

##### HyperCVAD与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替治疗

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

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

#### 二线治疗方案

##### 阿仑单抗

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

##### Brentuximab

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

##### 环孢素用于AILT

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

##### DHAP（地塞米松、顺铂、阿糖胞苷）

Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood* 1988;71:117-122.

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

##### ESHAP（依托泊苷、甲泼尼龙、阿糖胞苷、顺铂）

Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP - an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994;12:1169-1176.

##### 吉西他滨

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

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

##### GDP（吉西他滨、地塞米松、顺铂）

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

##### GemOx（吉西他滨、奥沙利铂）

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

##### ICE（异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷）

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

##### 普拉曲沙

O'Connor 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.

##### Romdepsin

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:Abstract114.

注：除非另有说明，所有建议均为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IHC检查<sup>a,b,c</sup> (CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD20、CD30、CD25、CD56、TIA1、颗粒酶B、βF1)
- 皮肤活检分子学检查TCR基因重排 (检测克隆性)<sup>d</sup>；PCR法<sup>d</sup>
- 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)
- 对危险人群进行HTLV-1血清学检查<sup>e</sup> 若血清学检查不能确定行HTLV-1 PCR测定

## 检查

### 基本项目：

- 完整的体检
  - >全身皮肤检查：病变面积占体表面积 (%BSA) 比例评估 (手掌+手指≈1% BSA) 和皮损类型 (斑片/斑块、肿瘤、红皮病) 外周淋巴结触诊
  - >外周淋巴结触诊
  - >触诊肿大的脏器和包块
- 实验室检查：<sup>f</sup>
  - >CBC、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)；评估CD3、CD4、CD7、CD8、CD26，以评价伴随CD4/CD8增高或免疫表型异常 (包括CD7或CD26表达缺失) 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 LN 2-3)，或疑有皮肤外病变部位活检
- 如果怀疑大细胞转化则再次活检
- 颈部CT

>若怀疑血液受累，则检测外周血淋巴细胞TCR基因重排  
>生化常规  
>LDH

- 影像学研究
  - >颈/胸/腹/盆腔增强CT或全身PET-CT (≥T2，大细胞转化型或亲毛囊性蕈样肉芽肿，或有淋巴结肿大或实验室检查异常)
- 育龄期妇女进行妊娠试验<sup>g</sup>

## 分期

(MFSS-2和MFSS-3)

IA期 → 见主要治疗 (MFSS-4)

IB-  
IIA期 → 见主要治疗 (MFSS-5)

IIB期 → 见主要治疗 (MFSS-6)

III期 → 见主要治疗 (MFSS-7)

IV期 → 见主要治疗 (MFSS-8)

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

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

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

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

e 见HTLV-1流行地理区域地图。

f Sezary综合征 (B2期) 定义见MFSS-2。

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

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

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

h Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Blood 2007;110:1713-1722 and k Olsen E, Whittaker S, Kim YH, et al. J Clin Oncol 2011;29:2598-2607.  
i Sezary综合征 (B2) 的定义为: 血液中TCR基因克隆性重排 (克隆应与皮肤中的克隆相关), CD4或CD3细胞的密度增加到大干1000/mcL, 伴CD4/CD8≥10, 或者异常表型 CD4细胞增加 (CD4+/CD7-≥40%或CD4+/CD26-≥30%, 占总淋巴细胞计数)。  
j 斑片: 无显著凸起或硬化的任何大小的皮肤病灶。应注意有无色素减退或色素沉着、鳞屑、结痂和/或皮肤异色。

斑块=任何大小的皮肤病灶凸起或硬化。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成大细胞转化型 (大细胞≥25%), CD30+或CD30-, 以及临床特征如皮肤溃疡。  
l 肿瘤=至少有1个直径>1cm的实体或结节样皮损, 隆起或向深部浸润生长。记录皮损的数量、皮损的总体积、最大的皮损大小、以及身体受累的区域。如果有大细胞转化的组织学证据也应当记录。鼓励做CD30表型检查。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为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。

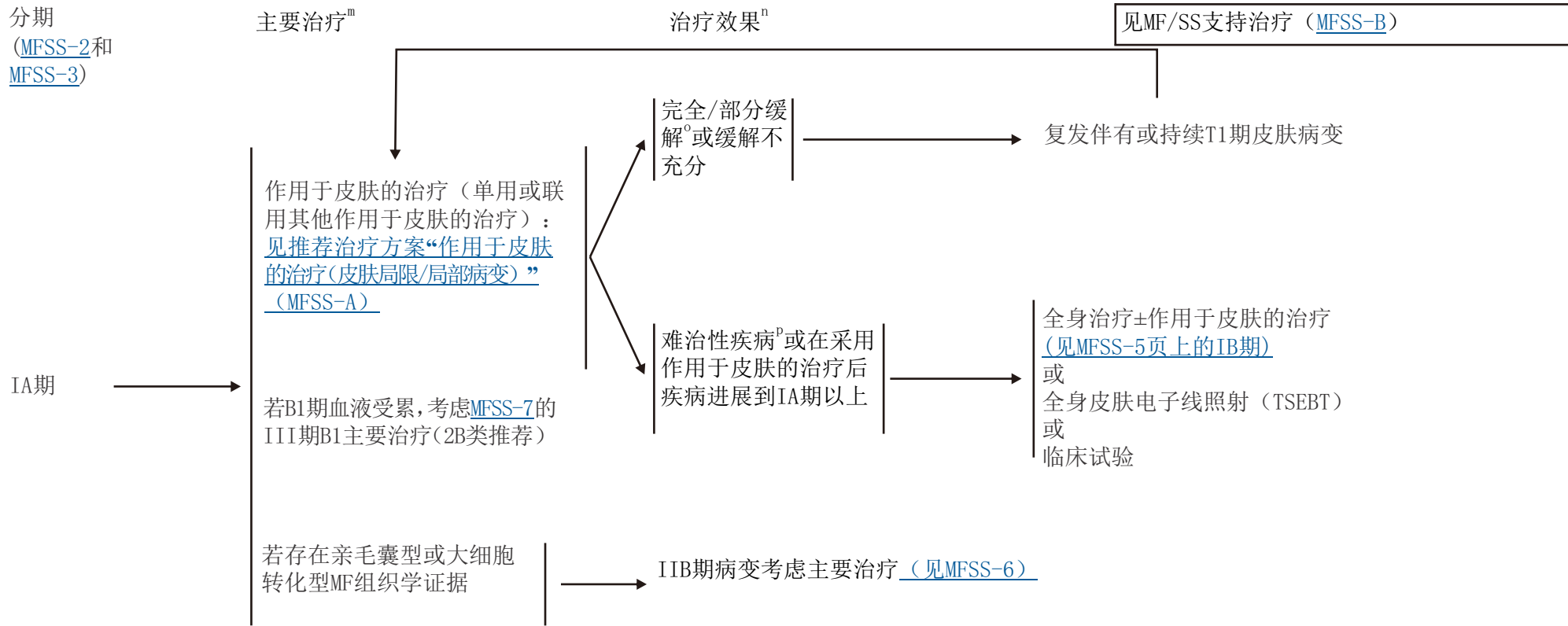
MF和SS临床分期<sup>h</sup>

	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 <sub>1</sub> IVA <sub>2</sub> IVB	1-4 1-4 1-4	0-2 3 0-3	0 0 1	2 0-2 0-2

<sup>h</sup> Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Blood 2007;110:1713-1722.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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。



<sup>m</sup> 首选在专科治疗中心接受治疗。

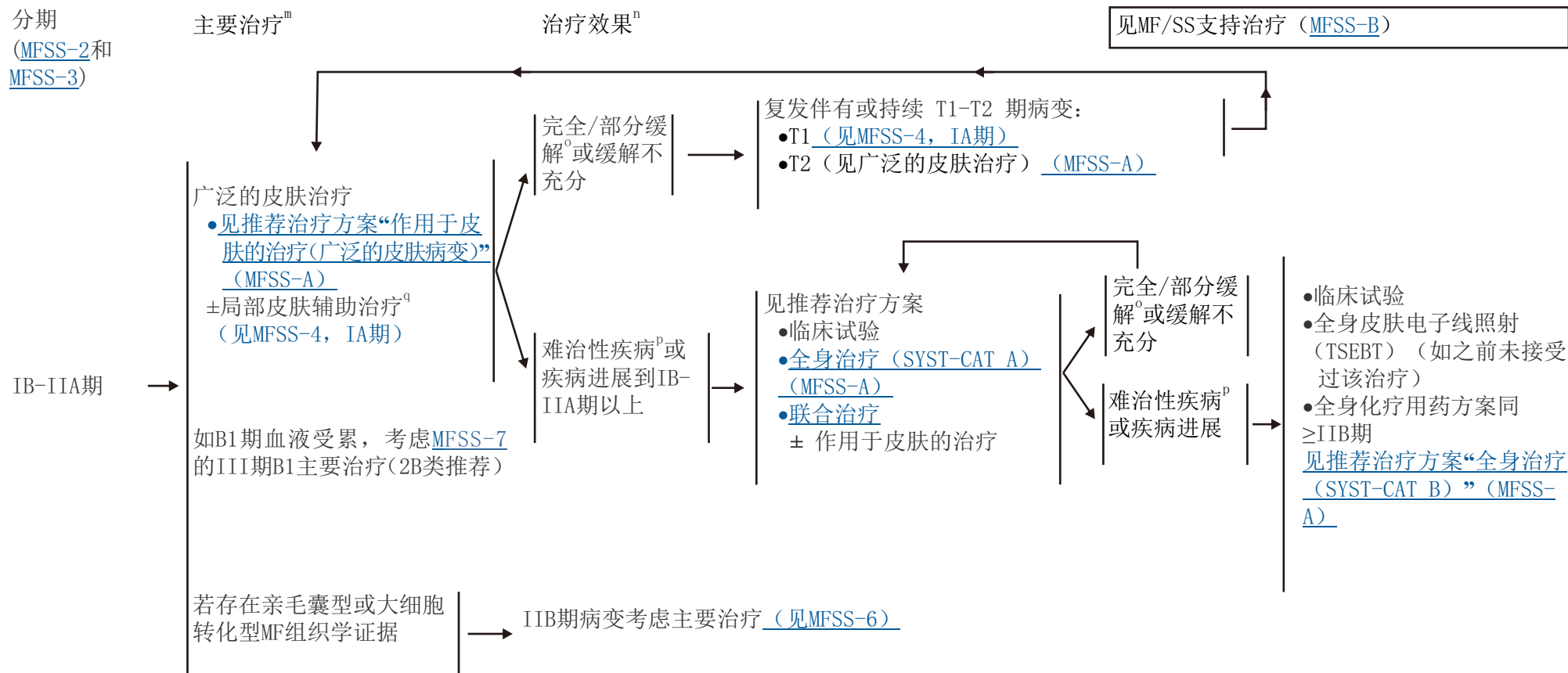
<sup>n</sup> 与其他NHL亚型不同，MF/SS缓解标准未被证实与其预后相关。通常情况下，根据临床状况决定继续或转换治疗方法。然而，一份详细的缓解标准提案已被公布(Olisen E, Whittaker S, Kim YH, et al. J Clin Oncol 2011;29:2598-2607)。

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

<sup>p</sup> 对先前的多种方案耐药或不耐受。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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。



<sup>m</sup> 首选在专科治疗中心接受治疗。

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

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

<sup>p</sup> 对先前的多种方案耐药或不耐受。

<sup>q</sup> 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, 所有建议均为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和  
MFSS-3)

IIB<sup>r</sup>期和/或具备  
亲毛囊性蕈样肉  
芽肿或大细胞转  
化型 (LCT) 的组织学证据

见MF/SS支持治疗 (MFSS-B)

局限的肿瘤病变  
±斑片/斑块病变

广泛的肿瘤病变、转  
化、和/或亲毛囊性  
蕈样肉芽肿<sup>s,t</sup>

主要治疗<sup>m</sup>

•对局限性肿瘤、转化、和/或  
亲毛囊性病变进行局部放疗<sup>u</sup>  
•全身治疗 (SYST-CAT A)  
(MFSS-A) ±作用于皮肤的治疗  
v ±放疗

•TSEBT<sup>w</sup>  
•见推荐的治疗方案<sup>s,t</sup>  
>全身治疗 (SYST-CAT A)  
(MFSS-A)  
>全身治疗 (SYST-CAT B)  
(MFSS-A)  
>全身治疗 (SYST-CAT C)  
(MFSS-A)  
>联合治疗  
±作用于皮肤的治疗

治疗效果<sup>n</sup>

完全/部分缓  
解<sup>o</sup>或缓解不  
充分

难治性疾病<sup>p</sup>  
或疾病进展

完全/部分缓  
解<sup>o</sup>或缓解不  
充分

难治性疾病<sup>p</sup>  
或疾病进展

复发伴有或持续T1-T3期局限性病  
变:  
•T1-2 (见MFSS-4中IA期或MFSS-  
5中IB-IIA期)  
•T3局限病变

复发伴有或持续T1-T3期病变:  
•T1-2 (见MFSS-4中IA期或MFSS-5中  
IB-IIA期)  
•T3

•多药化疗<sup>x</sup>  
•考虑异基因移植<sup>y</sup>  
•临床试验

m 首选在专科治疗中心接受治疗。

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

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

p 对先前的多种方案耐药或不耐受。

r 如果怀疑大细胞转化, 则再次活检。

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

t 惰性/斑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。

u 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)。

v 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。

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

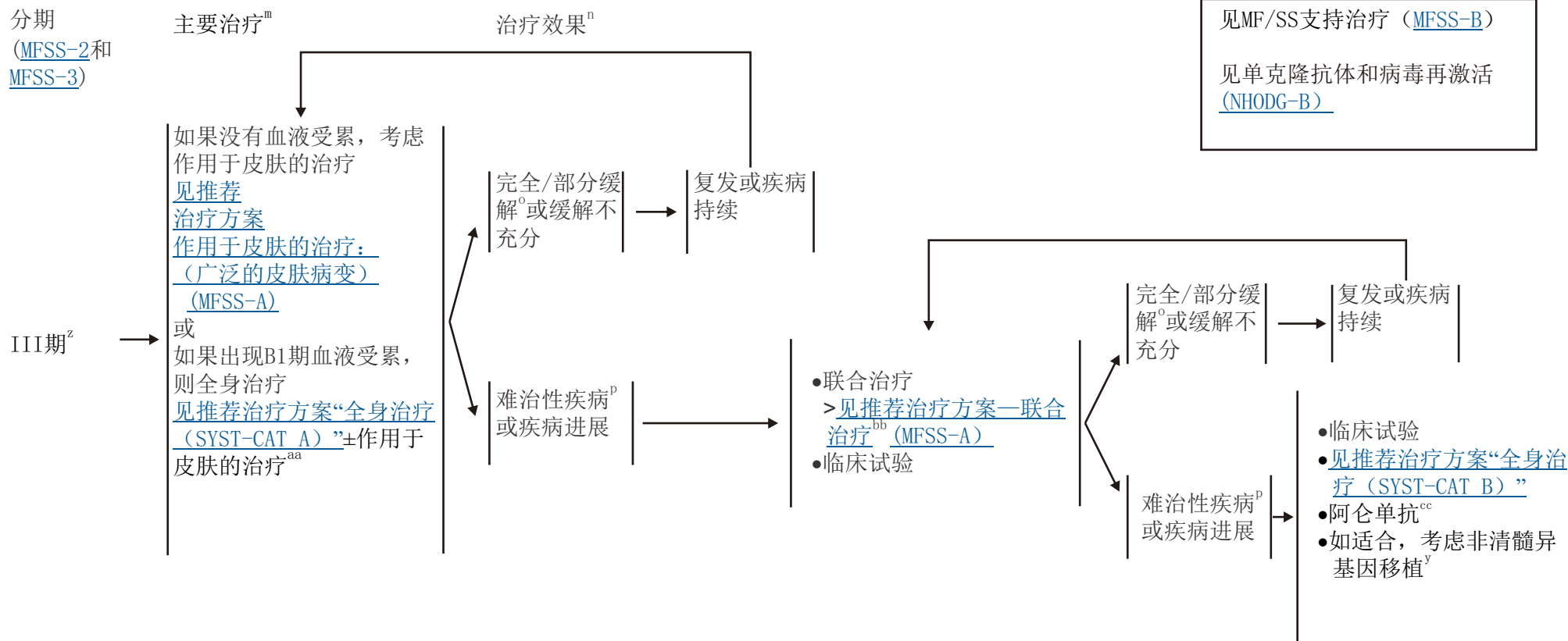
x 大多数患者在接受多药化疗之前已接受过多种治疗

(SYST-CAT A/B)或联合治疗。

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

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为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。



<sup>m</sup> 首选在专科治疗中心接受治疗。

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

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

<sup>p</sup> 对先前的多种方案耐药或不耐受。

<sup>y</sup> 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。

<sup>z</sup> 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)，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。

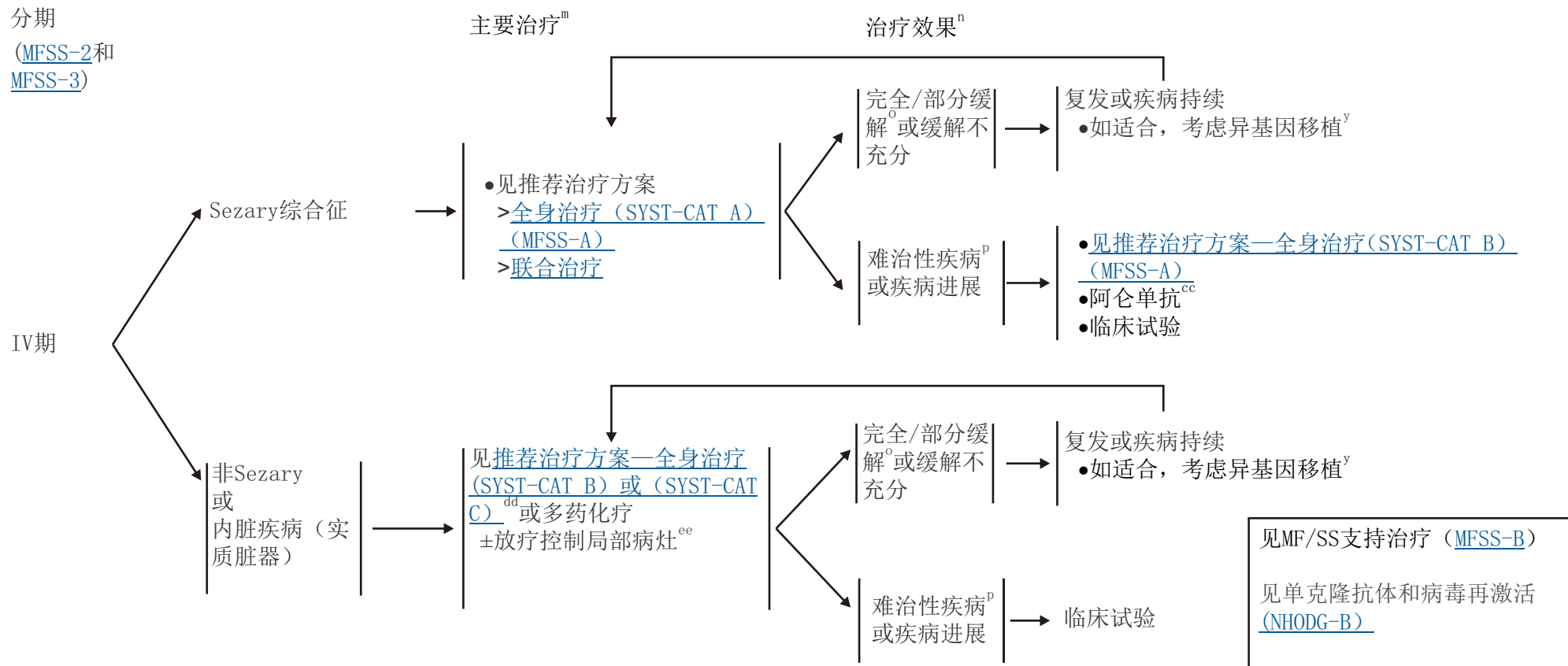
<sup>aa</sup> 中强度局部使用类固醇(±闭合给药模式)联合使用任何一种初始治疗方法来减轻皮肤症状。红皮病样患者继发皮肤病原菌感染的危险性增高，应当考虑全身抗生素治疗。

<sup>bb</sup> 根据治疗的可行性和症状的严重性，可在更早期(初始治疗)考虑联合治疗。

<sup>cc</sup> 低剂量皮下注射引起感染等并发症的几率较低。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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。



<sup>m</sup> 首选在专科治疗中心接受治疗。

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

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

<sup>p</sup> 对先前的多种方案耐药或不耐受。

<sup>y</sup> 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。

<sup>cc</sup> 低剂量皮下注射引起感染等并发症的几率较低。

<sup>dd</sup> IV期的非Sezary/内脏病变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。

<sup>ee</sup> 考虑化疗后辅助全身生物治疗（SYST-CAT A）以提高缓解持续时间。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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。

## 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<sup>b</sup>
- 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）<sup>c</sup>
- 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<sup>b</sup>
- 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）<sup>c</sup>
- 全身皮肤电子线照射（TSEBT）（12-36Gy）<sup>d</sup>（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）

## 推荐治疗方案<sup>a</sup>

### 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）<sup>e</sup>
- 体外光分离置换疗法<sup>f</sup>
- 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
  - >小剂量普拉曲沙

### 全身治疗（续）

#### C类（SYST-CAT C）<sup>g</sup>

- 脂质体阿霉素
- 吉西他滨
- 罗米地辛
- 低剂量或标准剂量普拉曲沙
- 见列于TCEL-B的方案<sup>h</sup>

### 联合治疗

#### 作用于皮肤的治疗+全身治疗

- 光疗+类视黄醇<sup>e</sup>
- 光疗+干扰素（IFN）
- 光疗+光分离置换<sup>f</sup>
- 全身皮肤电子束照射+光分离置换<sup>f</sup>

#### 全身治疗+全身治疗

- 类视黄醇+IFN
- 光分离置换<sup>f</sup>+类视黄醇
- 光分离置换<sup>f</sup>+IFN
- 光分离置换<sup>f</sup>+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可能伴随皮肤萎缩和/或紫纹。这种风险随着类固醇剂量的增加而加大。在大面积皮肤表面使用大剂量类固醇可能引起全身性吸收。

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

d TSEBT后采用干扰素或贝沙罗汀全身治疗以维持缓解是一种通行的做法。

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

f 光分离置换可能更适合做为血液受累（B1或B2）患者的全身治疗。

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

h 联合治疗方案通常只用于复发/难治性患者或皮肤外病变患者。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. Arch Dermatol 1998;134(8):949-954.  
Zackheim HS. Treatment of patch stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. Dermatol Ther 2003;16:283-287.

**卡莫司汀**

Zackheim HS. Topical carmustine (carmustine) in the treatment of mycosis fungoides. 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. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: Update of the Stanford experience. Arch Dermatol 2003;139:165-173.

**局部区域放疗**

Wilson LD, Kacinski BM, Jones GW. Local superficial radiotherapy in the management of minimal stage IA cutaneous T-cell lymphoma (Mycosis Fungoides). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40:109-115.

**局部贝沙罗汀治疗**

Breneman D, Duvic M, Kuzel T, et al. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin directed treatment of patients with cutaneous T cell lymphoma. Arch Dermatol 2002;138:325-332.

Heald P, Mehlmauer M, Martin AG, et al. Topical bexarotene therapy for patients with refractory or persistent early stage cutaneous T cell lymphoma: results of the phase III clinical trial. J Am Acad Dermatol 2003;49:801-815.

**他扎罗汀凝胶**

Apisarnthanarax N, Talpur R, Ward S, Ni X, Kim HW, Duvic M. Tazarotene 0.1% gel for refractory mycosis fungoides lesions: an open-label pilot study. J Am Acad Dermatol 2004;50:600-607.

**局部咪喹莫特治疗**

Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP, Zeng C, Aeling JL. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. J Am Acad Dermatol 2005;52:275-280.

**光疗（UVB及PUVA）**

Gathers RC, Scherschun L, Malick F, Fivenson DP, Lim HW. Narrowband UVB phototherapy for early stage mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 2002;47:191-197.

Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, et al. Long term follow up of patients with early stage cutaneous T cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV A monotherapy. Arch Dermatol 2005;141:305-311.

**全身皮肤电子线照射（TSEBT）**

Chinn DM, Chow S, Kim YH, Hoppe RT. Total skin electron beam therapy with or without adjuvant topical nitrogen mustard or nitrogen mustard alone as initial treatment of T2 and T3 mycosis fungoides. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;43:951-958.

Ysebaert L, Truc G, Dalac S et al. Ultimate results of radiation therapy for T1-T2 mycosis fungoides. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:1128-1134.

**全身治疗****阿仑单抗（适用于Sezary综合征±淋巴结病变）**

Lundin J, Hagberg H, Repp R, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. Blood 2003;101:4267-4272.

Bernengo MG, Quaglini P, Comessatti A, et al. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sezary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. Haematologica 2007;92:784-794.

Gautschi O, Blumenthal N, Streit M, et al. Successful treatment of chemotherapy-refractory Sezary syndrome with alemtuzumab (Campath-1H). Eur J Haematol 2004;72:61-63.

**类视黄醇**

Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. Dermatol Ther 2006;19:264-271.

Duvic M, Martin AG, Kim Y, et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol 2001;137:581-593.

Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. J Clin Oncol 2001;19:2456-2471.

**干扰素**

Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Dermatol Ther 2003;16:311-321.

Kaplan EH, Rosen ST, Norris DB, et al. Phase II study of recombinant human interferon gamma for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J Natl Cancer Inst 1990;82:208-212.

[转下页](#)

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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, Ni X, et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood* 2007;109:31-39.

Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:3109-3115.

Duvic M, Olsen EA, Breneman D, et al. Evaluation of the long-term tolerability and clinical benefit of vorinostat in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:412-416.

### 罗米地辛

Piekarz RL, Frye R, Turner M, et al. Phase II Multi-Institutional Trial of the Histone Deacetylase Inhibitor Romidepsin As Monotherapy for Patients With Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5410-5417.

Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28:4485-4491.

### 体外光分离置换法（ECP）

Edelson R, Berger C, Gasparro F, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med* 1987;316:297-303.

Zic JA, Stricklin GP, Greer JP, et al. Long-term follow-up of patients with cutaneous T-cell lymphoma treated with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:935-945.

### 甲氨蝶呤

Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Hwang ST. Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in twenty-nine patients. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:626-631.

Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:873-878.

### 脂质体阿霉素

Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2003;98:993-1001.

Quereux G, Marques S, Nguyen J-M, et al. Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sezary syndrome. *Arch Dermatol* 2008;144:727-733.

### 吉西他滨

Duvic M, Talpur R, Wen S, Kurzrock R, David CL, Apisarnthanarax N. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;7(1):51-58.

Marchi E, Alinari L, Tani M, et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. *Cancer* 2005;104:2437-2441.

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

Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. *Ann Oncol* 2010;21:860-863.

Awar O, Duvic M. Treatment of transformed mycosis fungoides with intermittent low-dose gemcitabine. *Oncology* 2007;73:130-135.

### 喷司他丁

Cummings FJ, Kim K, Neiman RS, et al. Phase II trial of pentostatin in refractory lymphomas and cutaneous T-cell disease. *J Clin Oncol* 1991;9:565-571.

### 替莫唑胺

Tani M, Fina M, Alinari L, Stefoni V, Baccarani M, Zinzani PL. Phase II trial of temozolomide in patients with pretreated cutaneous T-cell lymphoma. *Haematologica* 2005;90(9):1283-1284.

Querfeld C, Rosen ST, Guitart J, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in mycosis fungoides/sezary syndrome: correlation with O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase and mismatch repair proteins. *Clin Cancer Res* 2011;17:5748-5754.

### 硼替佐米

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.

### 小剂量普拉曲沙

Horwitz SM, Duvic M, Kim Y, et al. Pralatrexate is active in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): Results of a multicenter, dose-finding trial [abstract]. *Blood* 2009;114:Abstract 910.

### 普拉曲沙

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.

[转下页](#)

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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

## 联合治疗

作用于皮肤的治疗+全身治疗

Rupoli S, Goteri G, Pulini S, et al. Long term experience with low dose interferon alpha and PUVA in the management of early mycosis fungoides. Eur J Haematol 2005;75:136-145.

Kuzel TM, Roenigk HH Jr, Samuelson E, et al. Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the Sézary syndrome. J Clin Oncol 1995;13:257-263.

McGinnis KS, Shapiro M, Vittorio CC, et al. Psoralen plus long wave UV A (PUVA) and bexarotene therapy: An effective and synergistic combined adjunct to therapy for patients with advanced cutaneous T cell lymphoma. Arch Dermatol 2003;139:771-775.

Wilson LD, Jones GW, Kim D, et al. Experience with total skin electron beam therapy in combination with extracorporeal photopheresis in the management of patients with erythrodermic (T4) mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 2000;43:54-60.

Stadler R, Otte H-G, Luger T, et al. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon alpha -2a plus acitretin versus interferon alpha -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. Blood 1998;92:3578-3581.

全身治疗+全身治疗

Foss F, Demierre MF, DiVenuti G. A phase I trial of bexarotene and denileukin diftitox in patients with relapsed or refractory cutaneous T cell lymphoma. Blood 2005;106:454-457.

Straus DJ, Duvic M, Kuzel T, et al. Results of a phase II trial of oral bexarotene (Targretin) combined with interferon alfa 2b (Intron A) for patients with cutaneous T cell lymphoma. Cancer 2007;109:1799-1803.

Talpur R, Ward S, Apisarnthanarax N, Breuer Mcham J, Duvic M. Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 2002;47:672-684.

Suchin KR, Cucchiara AJ, Gottleib SL, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with combined immunomodulatory therapy: a 14-year experience at a single institution. Arch Dermatol. 2002;138:1054-1060.

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.

## 异基因干细胞移植

Duarte RF, Canals C, Onida F, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: A retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol 2010;28:4492-4499.

Duarte RF, Schmitz N, Servitje O, Sureda A. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. Bone Marrow Transplant 2008;41:597-604.

Duvic M, Donato M, Dabaja B, et al. Total skin electron beam and non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome. J Clin Oncol 2010;28:2365-2372.

Molina A, Zain J, Arber DA, et al. Durable clinical, cytogenetic, and molecular remissions after allogeneic hematopoietic cell transplantation for refractory Sezary syndrome and mycosis fungoides. J Clin Oncol 2005;23:6163-6171.

Wu PA, Kim YH, Lavori PW, Hoppe RT, Stockerl-Goldstein KE. A meta-analysis of patients receiving allogeneic or autologous hematopoietic stem cell transplant in mycosis fungoides and Sezary syndrome. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15:982-990.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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。

## MF/SS支持治疗

瘙痒症

## ●评估

- >对于瘙痒症患者，应在每次就诊时采用相同检测手段进行评估
- >应鉴别全身性瘙痒和局部瘙痒
- >应注意病变部位和局部瘙痒间的关系
- >应排除可引起瘙痒的其他潜在原因

## ●治疗

- >保湿剂、润肤剂和屏障保护剂
- >局部类固醇（依身体区域采用合适强度）±闭合给药模式
- >最优化作用于皮肤的治疗或全身治疗
- >局部外用制剂-樟脑/薄荷配方、普莫卡因配方
- >全身性药物
  - ◇ 一线
    - 抗组胺药
    - 多虑平
    - 加巴喷丁
  - ◇ 二线
    - 阿瑞吡坦
    - 米氮平
    - 选择性五羟色胺再摄取抑制剂
  - ◇ 三线
    - 纳曲酮

感染

## ●存在或怀疑存在感染

## &gt;红皮病：

- ◇ 采用皮肤拭子和鼻腔细菌培养检测金黄色葡萄球菌（金葡菌）感染和定植
  - ◇ 鼻内应用莫匹罗星
  - ◇ 口服双氯西林或头孢氨苄
  - ◇ 若怀疑MRSA感染，给予磺胺甲恶唑/甲氧苄氨嘧啶，强力霉素
  - ◇ 若无改善或发生脓毒血症，给予万古霉素
  - ◇ 漂白浴或浸泡（若感染区域局限）
- >溃疡性和坏死性肿瘤：
- ◇ 坏死性肿瘤中常见的革兰阴性杆菌（GNR）可导致菌血症和脓毒血症
  - ◇ 若高度怀疑感染，进行血液培养，即使无发热也应开始使用抗生素
  - ◇ 由于定植，伤口培养的作用尚不明确
  - ◇ 对于GNR和革兰氏阳性球菌感染，初始均需给予经验性治疗

## ●预防

- >皮肤屏障保护最大化
- >金黄色葡萄球菌定植采用莫匹罗星
- >漂白浴或浸泡（若感染区域局限）
- >避免使用中央静脉导管（尤其红皮病患者）
- >对于接受阿仑单抗患者，[见NHODG-B](#)

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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：<sup>a</sup>

- HTLV-1血清学检查：<sup>b</sup>酶联免疫吸附试验(ELISA)，如ELISA阳性，行Western印迹试验以确证。若Western免疫印迹无法确定，可行HTLV-1 PCR。
- 对非典细胞CBC和外周血涂片分析：<sup>c</sup>急性与慢性亚型均有淋巴细胞增多（成人淋巴细胞绝对值[ALC] > 4000/μL<sup>d</sup>）
- 外周血细胞流式细胞术检测<sup>e</sup>

### 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<sup>f</sup>：
  - >外周血检查不能确诊，或
  - >为排除潜在的感染（结核、组织胞浆菌、弓形体感染等）
  - >若进行活检，推荐应用以下石蜡切片免疫组织化学抗体谱<sup>g, h</sup> CD3、CD4、CD7、CD8、CD25

## 检查

### 基本项目：

- 完整H&P检查，包括完整皮肤检查
- 电解质、BUN、肌酐、血钙、血清LDH
- 胸/腹部/盆腔/颈部CT扫描
- 育龄期妇女进行妊娠试验（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

## 诊断分类

（见ATLL-A）

[见慢性/沉闷亚型一线治疗（ATLL-2）](#)

[见急性亚型一线治疗（ATLL-3）](#)

[见淋巴瘤一线治疗（ATLL-3）](#)

a 诊断ATLL需要对肿瘤组织进行组织病理学检查与免疫分型，或进行外周血形态学检查及免疫分型，及HTLV-1血清学检查。

b 见HTLV-1流行地理区域[地图](#)。

c 典型的ATL细胞（“花细胞”）具有明显的多分叶核，染色质均匀凝集，核仁小或无核仁，无颗粒及胞浆嗜碱，可见多形态细胞。无其他标准时，外周血形态不典型细胞应≥5%为诊断必需。

d [见ATLL临床亚型诊断标准（ATLL-A）](#)。

e 典型免疫表型：CD2+ CD3+ CD4+ CD5+ CD7- CD8- CD25+ CD30-/ + TCR αβ +。外周血免疫表型异常的T淋巴细胞≥5%为诊断必需。

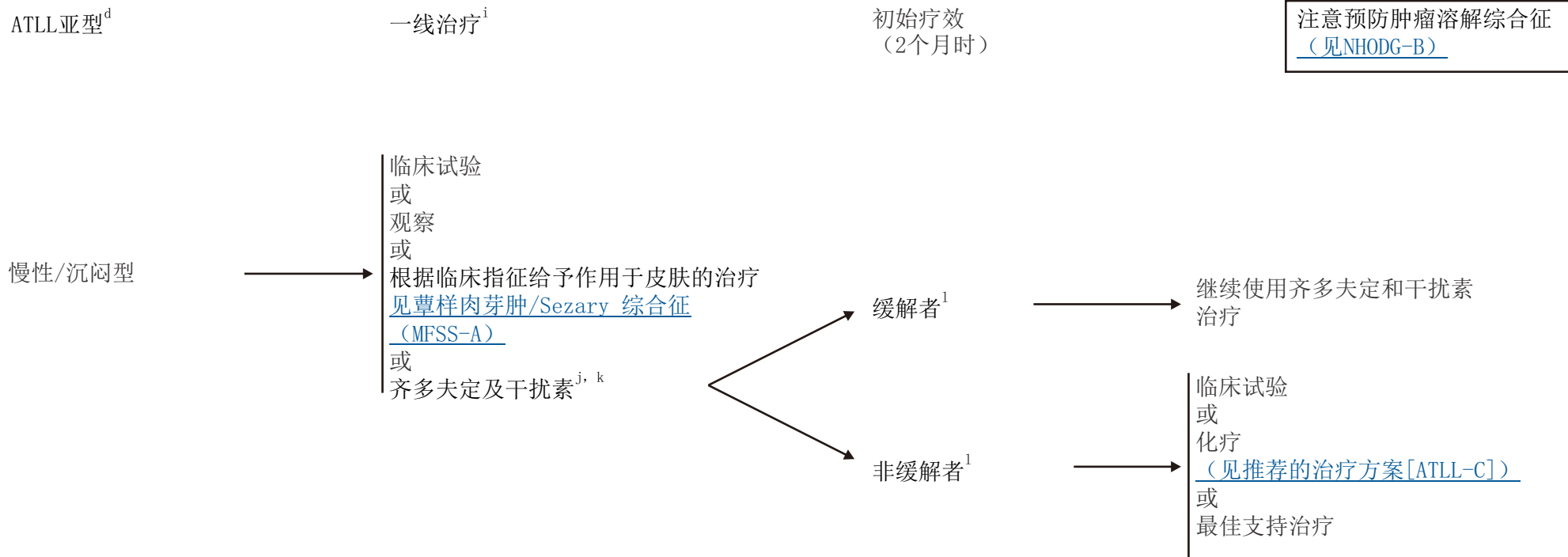
f 骨髓受累是独立的不良预后因素。

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

h CD4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，所有建议均为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。



<sup>d</sup> 见ATLL临床亚型诊断标准 (ATLL-A)。

<sup>i</sup> 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。

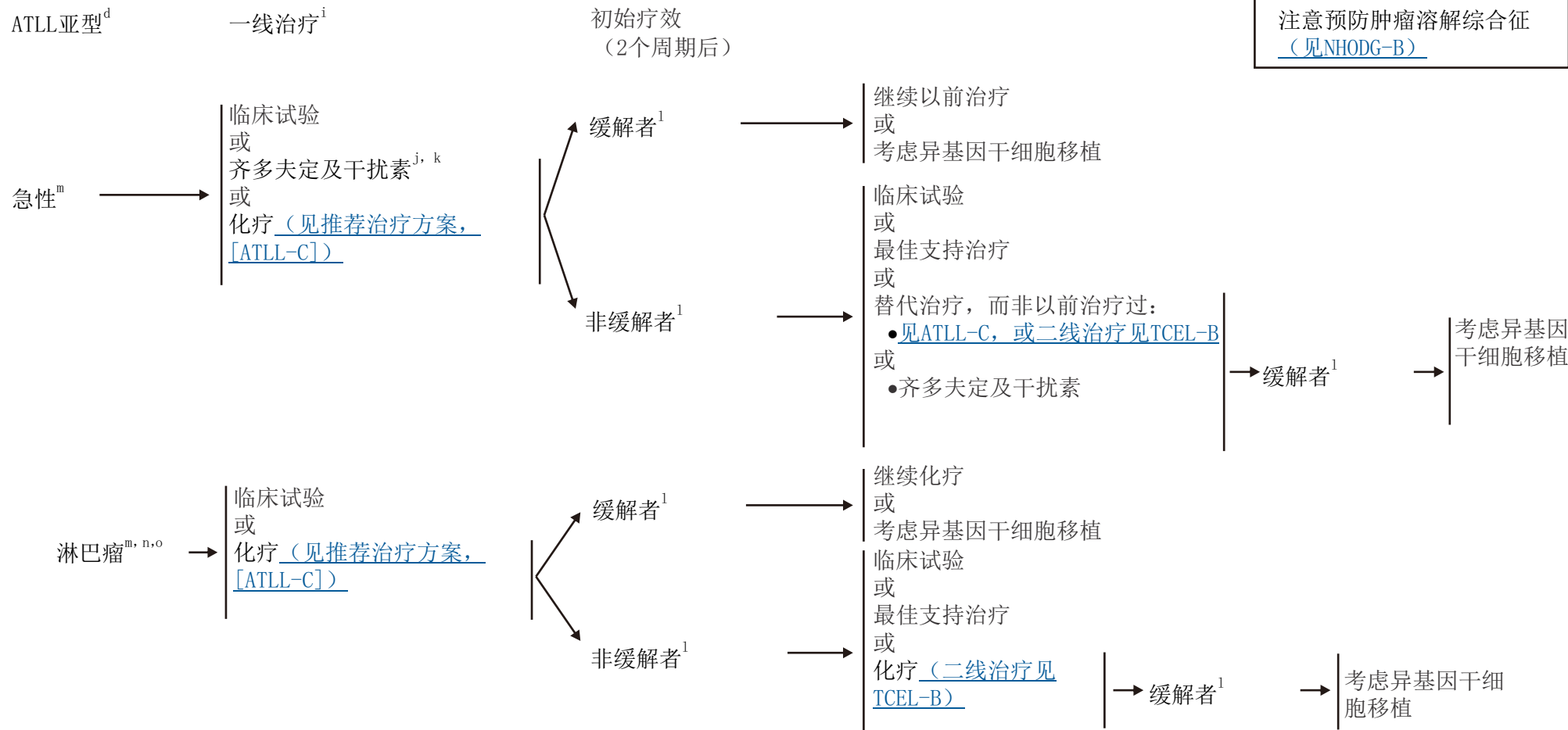
<sup>j</sup> 如果患者在临床试验之外对齐多夫定及干扰素治疗无反应或出现疾病进展，应停止齐多夫定与干扰素的治疗。如果有证据显示临床获益，则应继续治疗直至获得最佳缓解。如果出现危及生命的表现，可以在治疗不足2个月时停药。

<sup>k</sup> 见齐多夫定与干扰素参考文献 (ATLL-D)。

<sup>1</sup> 见ATLL缓解标准 (ATLL-B)。缓解者包括CR、不确定PR和PR。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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 见ATLL临床亚型诊断标准 (ATLL-A)。

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

j 如果患者在临床试验之外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。

k 见齐多夫定与干扰素参考文献 (ATLL-D)。

l 见ATLL缓解标准 (ATLL-B)。缓解者包括CR、不确定PR和PR。

m 长期治疗的疗效有限。小型系列研究显示移植有效。目前尚无明确的治疗模式。

n 抗病毒治疗无效。

o CNS预防: 推荐鞘内化疗 (甲氨蝶呤、阿糖胞苷及皮质类固醇)。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为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临床亚型诊断标准和分类<sup>a</sup>

	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Shimoyama M和The Lymphoma Study Group的成员。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.

注：除非另有说明，所有建议均为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<sup>a</sup>

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*	所有疾病消失	正常	正常	正常	正常	正常†	正常
不确定的完全缓解*	肿块病变中的残留病灶稳定	下降≥75%‡	下降≥75%‡	正常	正常	正常†	正常
部分缓解*	疾病消退	下降≥50%‡	下降≥50%‡	无增加	下降≥50%	下降≥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	新病灶或原有病灶增多	新或增加≥50%§	新或增加≥50%§	新或增加≥50%	增加≥50%	新或增加≥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 $<4 \times 10^9/L$ 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乘积之和计算。

§定义为可测量病灶的乘积从最低值增加 $\geq 50\%$ 。

#定义为花细胞计数从最低值增加 $\geq 50\%$ ，淋巴细胞（包括花细胞）绝对值 $>4 \times 10^9/L$ 。

a Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: A proposal from an international consensus meeting. J Clin Oncol 2009;27:453-459.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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)●化疗<sup>a</sup>

- >CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）
- >CHOEP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、依托泊苷和强的松）
- >剂量调整的 EPOCH（依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素）
- >HyperCVAD（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素和地塞米松），与大剂量甲氨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各成员机构使用这些方案治疗ATLL。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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. Treatment with a combination of zidovudine and alpha-interferon in naive and pretreated adult T-cell leukemia/lymphoma patients. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1996;13 Suppl 1:S186-190.

Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, et al. Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. J Clin Oncol 2010;28:4177-4183.

Hermine O, Allard I, Levy V, Arnulf B, Gessain A, Bazarbachi A. A prospective phase II clinical trial with the use of zidovudine and interferon-alpha in the acute and lymphoma forms of adult T-cell leukemia/lymphoma. Hematol J 2002;3:276-282.

Hodson A, Crichton S, Montoto S, et al. Use of zidovudine and interferon alfa with chemotherapy improves survival in both acute and lymphoma subtypes of adult T-cell leukemia/lymphoma. J Clin Oncol 2011;29:4696-4701.

White JD, Wharfe G, Stewart DM, et al. The combination of zidovudine and interferon alpha-2B in the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. Leuk Lymphoma 2001;40:287-294.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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<sup>a</sup>

### 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。<sup>b</sup>
- 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。
- 确诊必须依赖于充分的免疫表型分型<sup>c,d</sup>
  - >IHC抗原谱：对于临床上高度怀疑NKTL者，第一表型分析应包括：cCD3<sup>e</sup>、CD56、EBER-ISH<sup>e</sup>
  - >B细胞系：CD20
  - >T细胞系：CD2、CD7、CD8、CD4、CD5
  - >NK细胞系：CD56;Ki-67

### 某些情况下有助于诊断的检查

- 分子学分析检测：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<sup>f</sup>
- 胸/腹/盆腔诊断质量增强CT
- PET检查
- 鼻腔、硬腭、颅前窝或鼻咽部专用CT或MRI
- 计算NK/T细胞增生指数（PI）<sup>g</sup>
- 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<sup>h</sup>

### 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。即使是在没有明显累及的区域，多次鼻咽活检也有可能有效的检查方法。

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

d 经典NK细胞免疫表型：CD20-、CD2+、cCD3<sup>e</sup>+（表面CD3-）、CD4-、CD5-、CD7-/+、CD8-/+、CD43+、CD45RO+、CD56+、T细胞受体（TCR）αβ-、TCRγδ-、EBV- EBER+。TCR和Ig基因通常是生殖细胞系（NK细胞谱系）。通常表达细胞毒性颗粒蛋白（TIA1、穿孔素、颗粒酶B）。经典T细胞免疫表型：CD2+ sCD3+ cCD3<sup>e</sup>+, CD4, 5, 7, 8 变异型, CD56+/-、EBV-EBER+、TCR αβ 或γδ+, 细胞毒性颗粒蛋白+。TCR基因通常呈克隆重排。

e 如果结果为阴性，则提示应进行病理鉴别诊断。

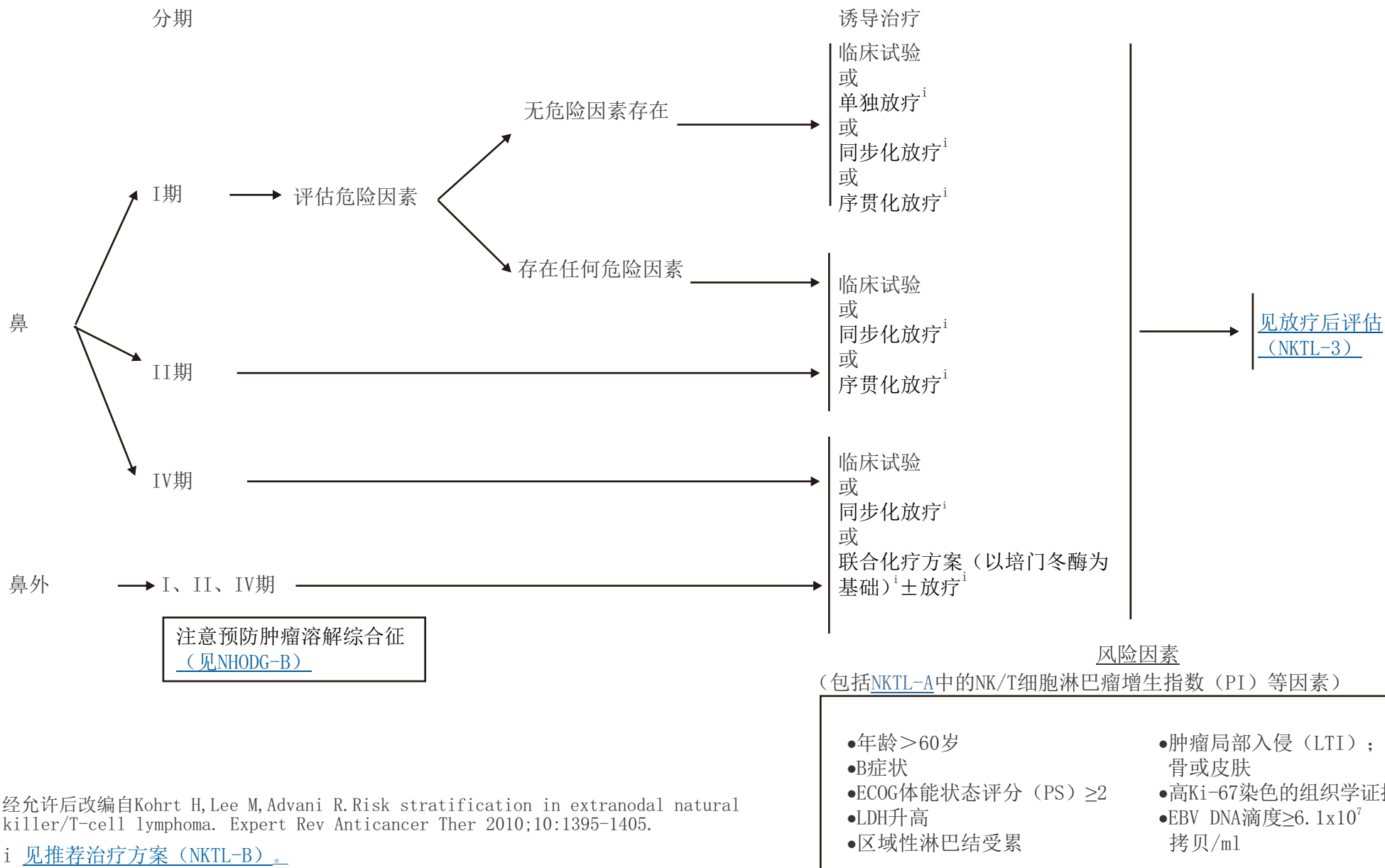
f 骨髓穿刺涂片—淋巴聚集罕见，如果EBER-1阳性，则认为受累，可能存在血球吞噬现象。

g 见NK/T细胞淋巴瘤预后指数（NKTL-A）。

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

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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。



经允许后改编自 Kohrt H, Lee M, Advani R. Risk stratification in extranodal natural killer/T-cell lymphoma. Expert Rev Anticancer Ther 2010;10:1395-1405.

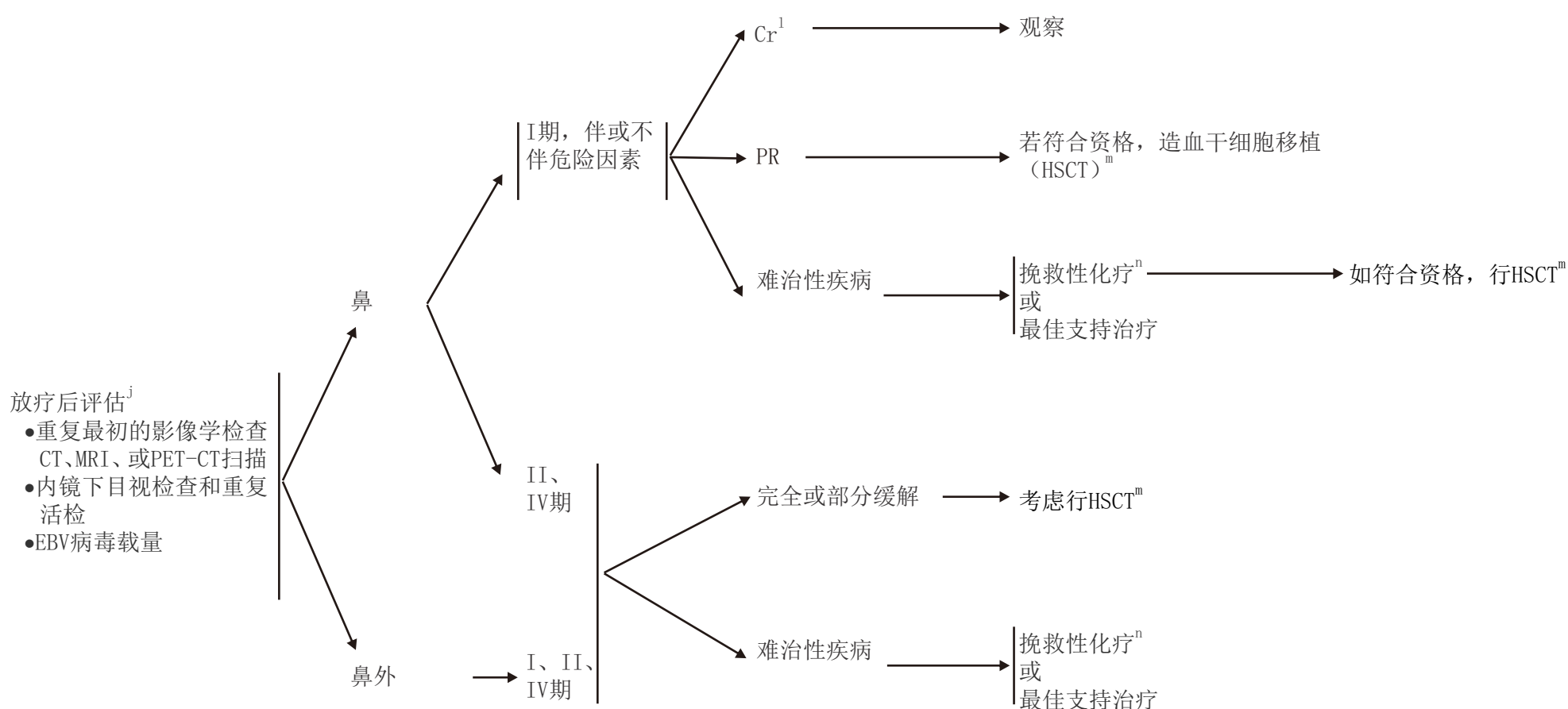
注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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

疗效<sup>k</sup>

其它治疗



放疗后评估<sup>j</sup>

- 重复最初的影像学检查CT、MRI、或PET-CT扫描
- 内镜下目视检查和重复活检
- EBV病毒载量

j 尚未充分确定PET扫描在该病中的作用。

k 见[非霍奇金淋巴瘤缓解标准\(NHODG-C\)](#)。

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（以培门冬酶为基础），见[推荐治疗方案\(NKTL-B\)](#)。

经允许后改编自Kohrt H, Lee M, Advani R. Risk stratification in extranodal natural killer/T-cell lymphoma. Expert Rev Anticancer Ther 2010;10:1395-1405.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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<sup>a</sup>

所有患者

血清LDH水平>正常

B症状

淋巴结，N1到N3期，未达M1期

安阿伯IV期

危险因素的数目

低危	0
低/中危	1
高/中危	2
高危	3或4

a Lee J, Suh C, Park YH, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: A prognostic model from a retrospective multicenter study. J Clin Oncol 2006;24:612-618.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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<sup>a</sup>  
(按英文字母顺序排列)

联合化疗方案（以培门冬酶为基础）

- AspaMetDex方案（培门冬酶，甲氨喋呤，和地塞米松）（作为二线治疗方案报告）
- SMILE（类固醇[地塞米松]、甲氨喋呤、异环磷酰胺、培门冬酶、依托泊苷）

同步化放疗（CCRT）

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

序贯化放疗

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

单纯放疗

- 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（位于上呼吸消化道）患者的总生存期（OS）和无病生存期（DFS）有着重要作用。
  - > 对于I期患者，前期放疗可能对生存期更有益。

a 方案的参考文献见[NKTL-B第2/2页](#)。

注：除非另有说明，所有建议均为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

Jaccard A GN, Coppo P, Morschhauser F, et al. A prospective phase II trial of an L-asparaginase containing regimen in patients with refractory or relapsing extra nodal NK/T-cell lymphoma [abstract]. Blood 2008;112:Abstract 79.

Yamaguchi M, Suzuki R, Kwong YL, et al. Phase I study of dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide (SMILE) chemotherapy for advanced-stage, relapsed or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma and leukemia. Cancer Sci 2008;99:1016-1020.

Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: The NK-Cell Tumor Study Group Study. J Clin Oncol 2011;29:4410-4416.

Jaccard A, Gachard N, Marin B, et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. Blood 2011;117:1834-1839.

## 同步化放疗

Yamaguchi M TK, Oguchi M, Isobe Y, et al, Japan Clinical Oncology Group Lymphoma Study Group (JCOG-LSG). Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal NK/T-cell lymphoma: Final results of JCOG0211 [abstract]. J Clin Oncol 2009;27:Abstract 8549.

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.

## 单纯放疗

Huang MJ, Jiang Y, Liu WP, et al. Early or up-front radiotherapy improved survival of localized extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type in the upper aerodigestive tract. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:166-174.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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抗原谱：CD3、CD5、CD10、BCL6、BCL2、IRF4/MUM1、CD20、CD79a、PAX5、Ki-67、κ/λ
- >流式细胞术应做的细胞表面标记物：CD3、CD5、CD7、CD4、CD8、CD19、CD20、CD10、κ/λ
- EBV-LMP1或EBER-ISH评测（如果EBV-LMP1阴性，推荐使用EBER-ISH）

### 某些情况下有助于诊断的检查：

- 附加免疫表型检测
- >IHC抗原谱：CD15、CD30、CD45、CD7、CD4、CD8、ALK、TIA-1、颗粒酶B、CD57、CD56、CD138
- >流式细胞术应做的细胞表面标记物：CD138、细胞质κ和λ、CD30、CD57、CD56、CD16、CD25、CD52
- 分子学分析检测：IgH基因重排
- BCL6基因突变分析<sup>a</sup>
- 采用Southern blot分析检测EBV

## 检查

### 基本项目：

- 体能状态
- 白蛋白
- 免疫抑制方案
- LDH、电解质、BUN、肌酐
- CBC、白细胞分类
- 乙肝检查<sup>b</sup>
- 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酮方案，行MUGA扫描/超声心动图
- 骨髓评估
- PET-CT扫描
- 脑MRI检查
- EBV PCR
- CMV PCR
- 原发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

[见一线治疗  
\(PTLD-2\)](#)

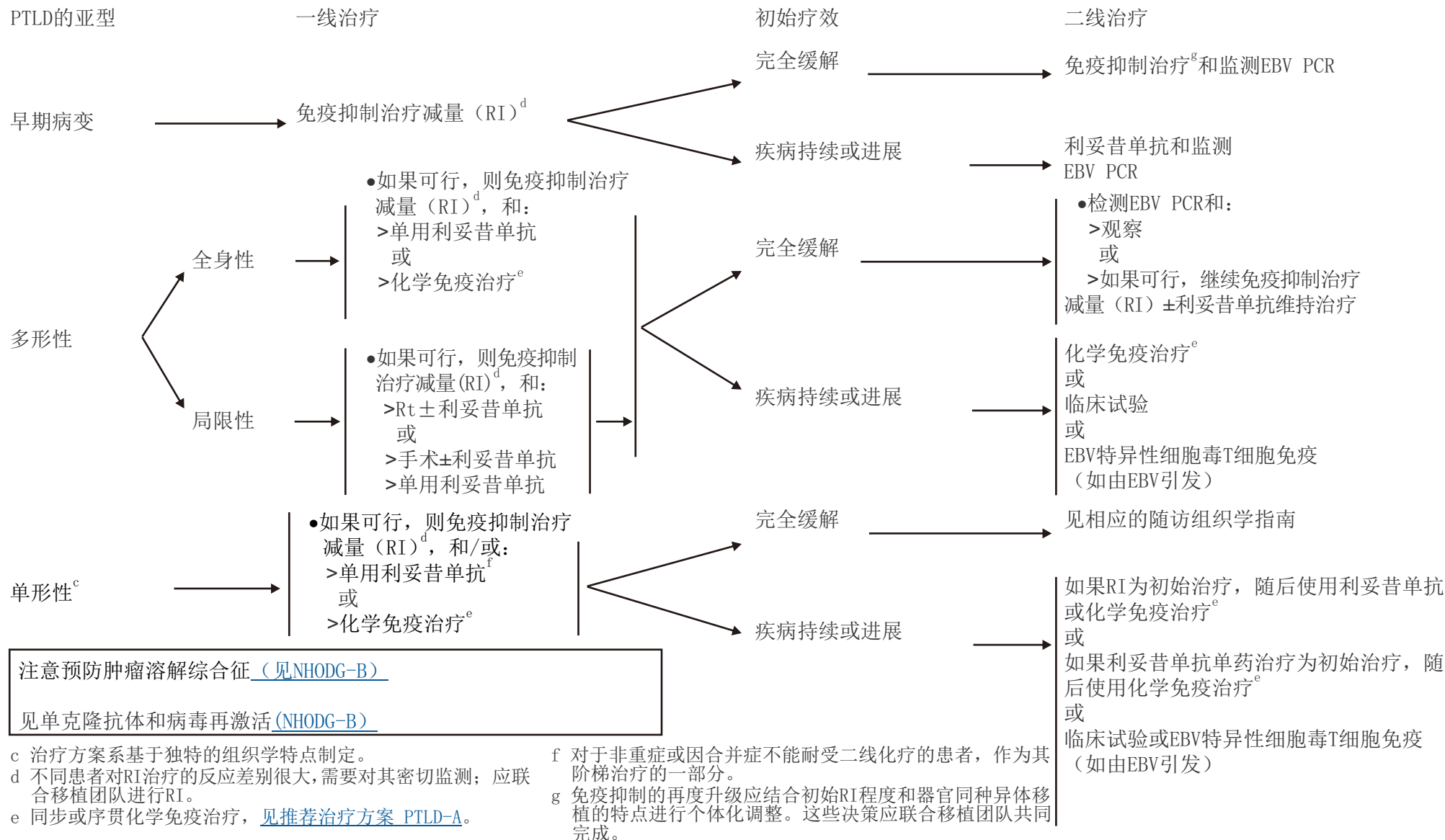
[治疗同霍奇金淋巴瘤（见  
NCCN霍奇金淋巴瘤指南）](#)

<sup>a</sup> BCL6阳性与对免疫抑制治疗减量的治疗反应不佳相关。

<sup>b</sup> 要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫治疗+化疗存在发生病毒再激活的危险。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，所有建议均为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, 所有建议均为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)同步化放疗

- RCHOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松)
- RCHOEP (利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松、依托泊苷)
- 对不能耐受蒽环类的体弱的患者，尚未确定具体方案，但治疗选择可包括：
  - > RCVP (利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、强的松)
  - > RCEPP (利妥昔单抗、环磷酰胺、依托泊苷、强的松、丙卡巴肼)
  - > RCEOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱、强的松)

序贯化学免疫治疗

- 利妥昔单抗375mg/m<sup>2</sup>每周一次x4周，继以CHOP-21±利妥昔单抗x4周期（从第9周第1天起）

注意预防肿瘤溶解综合征 ([见NHODG-B](#))

见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))

注：除非另有说明，所有建议均为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
- 采用外周血流式细胞术以明确诊断<sup>a</sup>
  - >TdT、CD1a、CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD52、TCR αβ
- 细胞遗传：inv(14)(q11;q32)；t(14;14)(q11;q32)；t(X;14)(q28;q11)；8号三体

### 某些情况下有助于诊断的检查：

- 分子学分析检测：TCR β、TCR γ 基因重排；MTCPI1基因重排；ATM突变；TCL1过度表达
- 骨髓活检
  - >IHC抗原谱：CD1a、TdT、CD2、CD3、CD5、TCL1

## 检查

### 基本项目：

- 完整H&P检查，包括完整皮肤检查，及淋巴结、肝脾的评估
- 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<sup>b</sup>

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 典型免疫表型：CD1a-、TdT-、CD2+、sCD3+/-、cCD3+/-、CD5+、CD7++、CD52++、TCRαβ+、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，所有建议均为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。

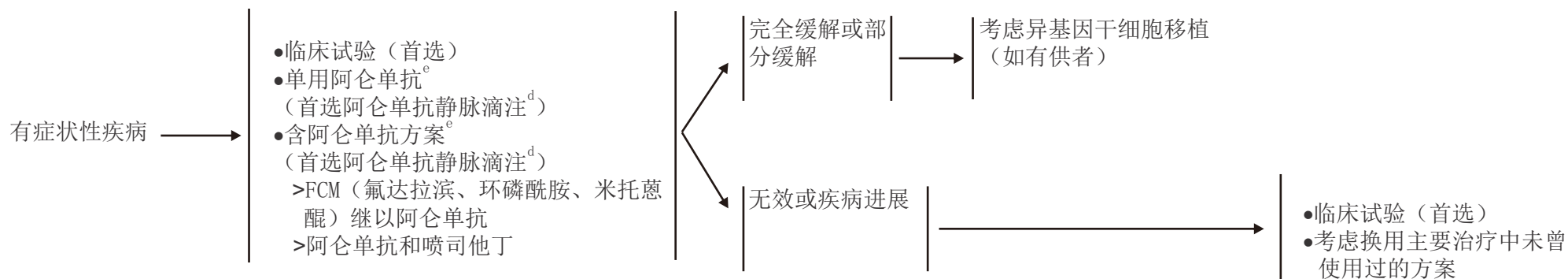
有症状性疾病

主要治疗<sup>c</sup>

初始疗效

巩固治疗<sup>c</sup>

补救性治疗/  
二线治疗<sup>c</sup>



注意预防肿瘤溶解综合征  
(见NHODG-B)

见单克隆抗体和病毒再激活  
(NHODG-B)

<sup>c</sup> 见治疗参考文献 (TPLL-A)。

<sup>d</sup> 根据资料显示, 阿仑单抗皮下给药方式可降低药物活性, T-PLL患者应优选静脉给药方式而非皮下给药。(Dearden CE, Khot A, Else M, et al. Alemtuzumab therapy in T-cell prolymphocytic leukaemia: Comparing efficacy in a series treated intravenously and a study piloting the subcutaneous route. Blood 2011;118:5799-5802)。

<sup>e</sup> 当采用阿仑单抗±嘌呤类似物治疗时, 建议检测CMV再激活情况; 针对疱疹病毒和卡氏肺囊虫肺炎行抗感染预防性治疗。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为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. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. *Blood* 2001;98:1721-1726.

Keating MJ, Cazin B, Coutre S, et al. Campath-1H treatment of T-cell prolymphocytic leukemia in patients for whom at least one prior chemotherapy regimen has failed. *J Clin Oncol* 2002;20:205-213.

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 (UKCLLO5) [abstract]. *Blood* 2008;112:Abstract 4204.

Dearden CE, Khot A, Else M, et al. Alemtuzumab therapy in T-cell prolymphocytic leukaemia: Comparing efficacy in a series treated intravenously and a study piloting the subcutaneous route. *Blood* 2011;118:5799-5802.

## 阿仑单抗+喷司他丁

Ravandi F, Aribi A, O'Brien S, et al. Phase II study of alemtuzumab in combination with pentostatin in patients with T-cell neoplasms. *J Clin Oncol* 2009;27:5425-5430.

## FMC（氟达拉滨、米托蒽醌、环磷酰胺）继以阿仑单抗。

Hopfinger G, Busch R, 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.

## 异基因干细胞移植

Castagna L, Nozza A, Bertuzzi A, Siracusano L, Timofeeva I, Santoro A. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced intensity conditioning in primary refractory prolymphocytic leukemia: graft-versus-leukemia effect without graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:1155-1156.

Kalaycio ME, Kukreja M, Woolfrey AE, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant for prolymphocytic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:543-547.

Murase K, Matsunaga T, Sato T, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in a patient with T-prolymphocytic leukemia with small-intestinal involvement. *Int J Clin Oncol* 2003;8:391-394.

Wiktor-Jedrzejczak W, Dearden C, de Wreede L, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in T-prolymphocytic leukemia: A retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the Royal Marsden Consortium. *Leukemia* 2012;26:972-972.

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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<sup>a</sup>

### 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。<sup>b</sup>
- 确诊必须依赖于充分的免疫表型分型<sup>c,d</sup>
  - >IHC抗原谱：CD20、CD25、CD123、细胞周期蛋白D1或
  - >流式细胞术应做的细胞表面标记物：CD3、CD5、CD10、CD11c、CD19、CD20、CD22、CD25、CD103

### 某些情况下有助于诊断的检查：

- 分子学分析检测：IGHV突变情况
- BRAF测序以检查V600E突变
- 膜联蛋白A1

## 检查

### 基本项目：

- 体检：脾大和/或肝大表现；外周淋巴结肿大（不常见）
- 体能状态
- 外周血检查
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- 生化常规并特别注意肾功能状况
- LDH
- 骨髓活检±穿刺涂片
- 如果拟用利妥昔单抗，行乙型肝炎检查
- 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
- 讨论生育问题和精子储存

[见初始治疗  
\(HCL-2\)](#)

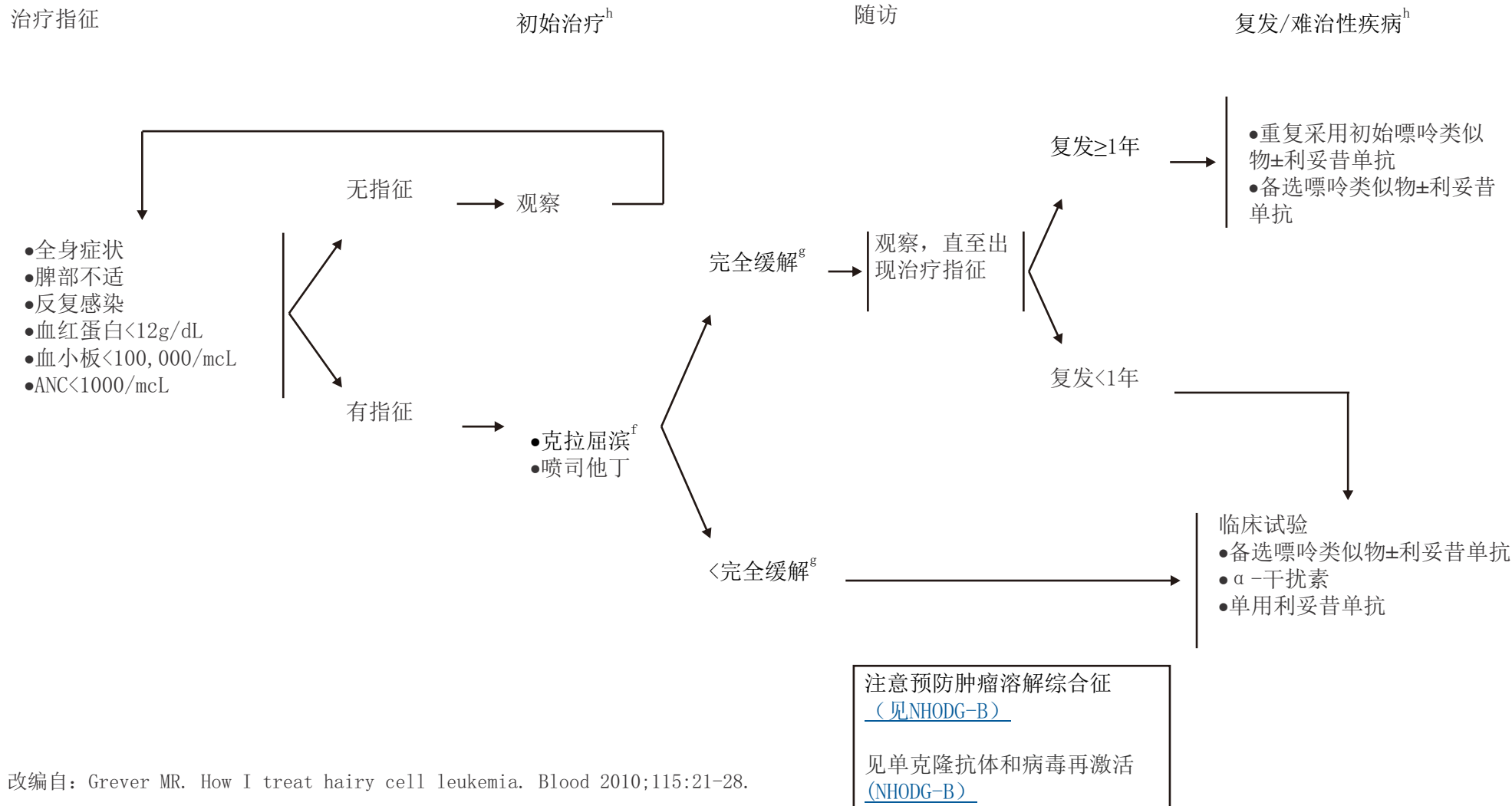
- a 此项GL适用于毛细胞白血病，而非毛细胞变异。对毛细胞变异的治疗资料尚不充足。
- b 毛细胞变异的特点为CD25-、CD123-、膜联蛋白A1-。这有助于区分变异型和典型的HCL。
- c 典型免疫表型：CD5-、CD10-、CD11c+、CD20+（亮）、CD22+、CD25+、CD103+、CD123+、细胞周期蛋白D1+、膜联蛋白A1+。以单核细胞减少为特征。

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

- e 要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫治疗+化疗存在发生病毒再激活的危险。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，所有建议均为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。



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

<sup>f</sup> 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。

<sup>g</sup> 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。

<sup>h</sup> 见治疗参考文献 (HCL-A)。

注: 除非另有说明, 所有建议均为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. Long-term follow-up of remission duration, mortality, and second malignancies in hairy cell leukemia patients treated with pentostatin. *Blood* 2000;96:2981-2986.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 利妥昔单抗

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

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

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

## 嘌呤类似物加利妥昔单抗

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

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

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

## α-干扰素

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

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

注：除非另有说明，所有建议均为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<sup>a</sup> (使用时联合临床和形态学表现)

### 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抗原谱。
- 根据初始结果在附加抗原谱中增加抗原。
- 根据需要继以基因学研究。
- 如果免疫表型和形态学特点并不特殊，把注意力返回到临床表现上来。

[转下页 \(NHODG-A 第2/11页\)](#)

注：除非另有说明，所有建议均为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<sup>a</sup>  
(使用时联合临床和形态学表现)**B细胞抗原阳性<sup>b,c</sup>** (CD19、CD20、CD79a、PAX5)

- 形态学
  - >细胞学
    - ◇小细胞
    - ◇中等细胞
    - ◇大细胞
  - >样式
    - ◇弥漫性
    - ◇结节性、滤泡性、套状、边缘区
    - ◇鼻窦
- 临床
  - >年龄 (儿童, 成人)
  - >位置
    - ◇淋巴结
    - ◇结外, 特定部位
- 免疫表型
  - >幼稚的B细胞: CD5、CD23
  - >GCB细胞: CD10、BCL6、FDC (CD21、CD23)
  - >后GCB细胞: IRF4/MUM1、CD138
  - >免疫球蛋白重链和轻链 (表面型、细胞质型、类别转换、轻链型)
  - >原癌基因产物: BCL2、细胞周期蛋白D1、MYC、BCL6、ALK
  - >病毒: EBV、HHV8
  - >其他: CD43、Ki-67
- 基因检测
  - >BCL2、BCL6、CCND1、MYC、ALK、MYD88、BRAF、IG重排

**T或NK/T细胞抗原阳性<sup>b,c</sup>** (CD2、CD3、CD5、CD7) (且B细胞抗原阴性)

- 形态学
  - >间变性对非间变性
  - >亲表皮性
- 临床
  - >年龄 (儿童, 成人)
  - >位置
    - ◇皮肤
    - ◇结外非皮肤型 (特定部位)
    - ◇淋巴结
- 免疫表型
  - >CD30、ALK\*、CD56、 $\beta$ F1、细胞毒性颗粒蛋白
  - >CD4、CD8、CD5、CD7、TCR  $\alpha\beta$ 、TCR  $\gamma\delta$ 、CD1a、TdT
  - >滤泡性T细胞: CD10、BCL6、CD57、CD279 (PD1)
  - >病毒: EBV、HTLV1 (克隆)
- 基因检测
  - >ALK、TCR、HTLV1

\*CD30若呈阳性, 无例外地行ALK检查

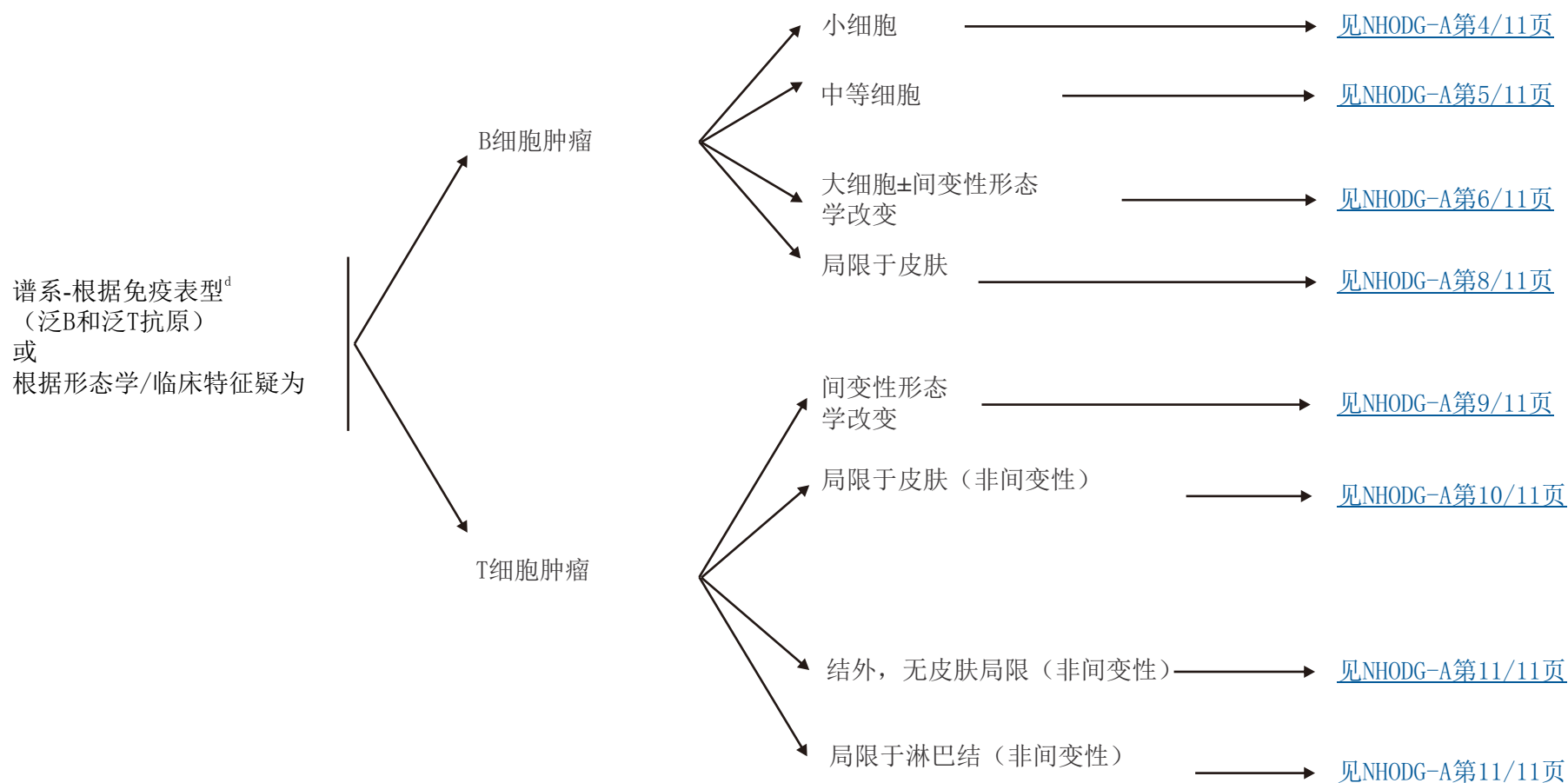
[见初步形态学、临床以及免疫表型分析 \(NHODG-A 第3/11页\)](#)<sup>a</sup> 这些是一般指导原则。结果判读应根据患者个人情况而定。并非每位患者均须完成所有检查。<sup>b</sup> 某些淋巴瘤可缺乏泛白细胞 (CD45)、泛B及泛T细胞抗原。额外抗体的选定应基于鉴别诊断 (根据形态学和临床特征所得) (如浆细胞骨髓瘤、ALK+ DLBCL、浆母细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、NK细胞淋巴瘤)。<sup>c</sup> 通常制作1个泛B (CD20) 和1个泛T (CD3) 标记物, 除非怀疑为终末分化B细胞或特异型PTCL时。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为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<sup>a</sup>  
(使用时联合临床和形态学表现)

初始形态学、临床以及免疫表型分析



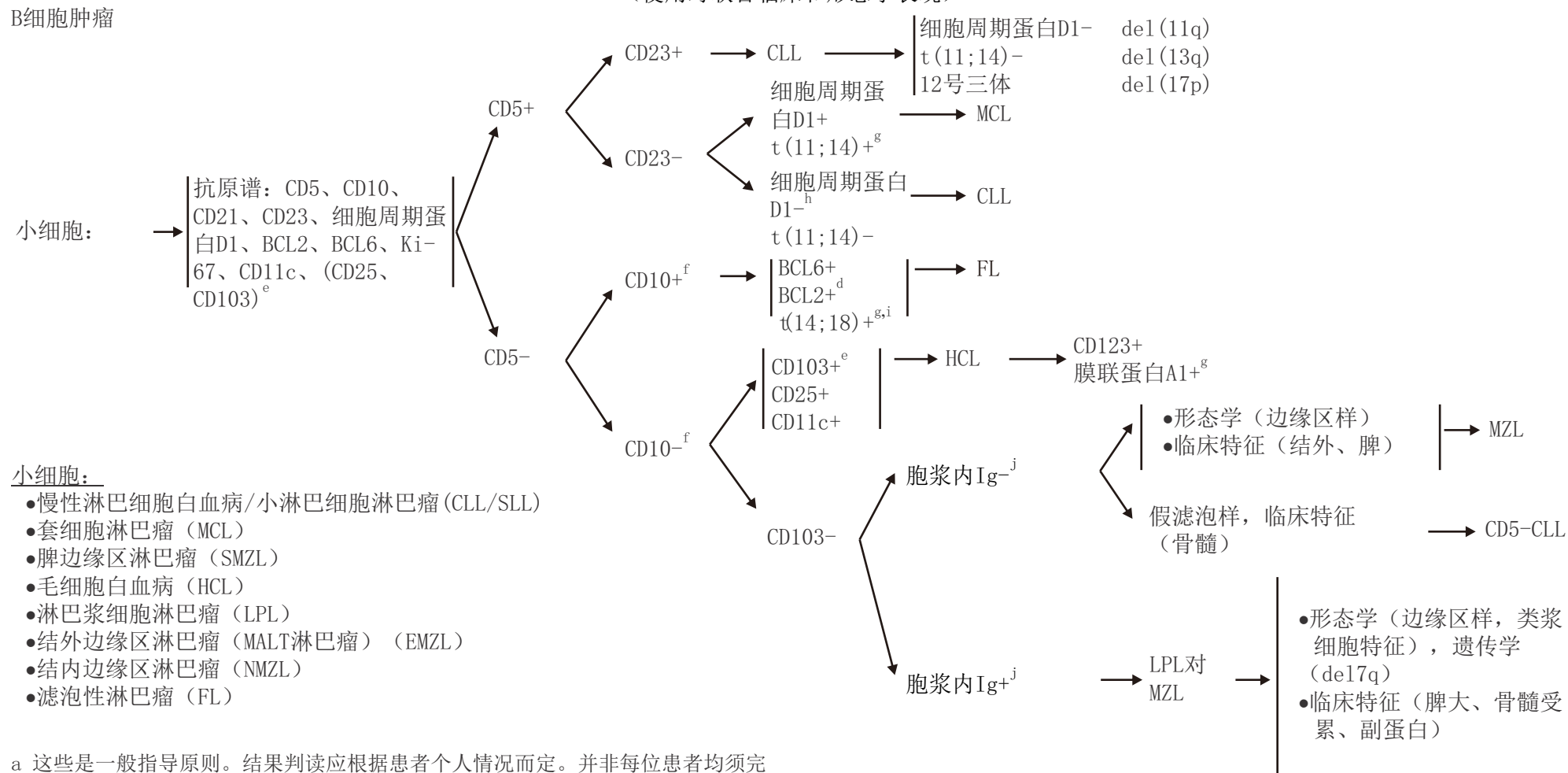
<sup>a</sup> 这些是一般指导原则。结果判读应根据患者个人情况而定。并非每位患者均须完成所有检查。

<sup>d</sup> 初始抗原谱分析常包括附加标记物 (根据形态学鉴别诊断和临床特征确定)。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为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<sup>a</sup>  
(使用时联合临床和形态学表现)



小细胞:

- 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL)
- 套细胞淋巴瘤 (MCL)
- 脾边缘区淋巴瘤 (SMZL)
- 毛细胞白血病 (HCL)
- 淋巴浆细胞淋巴瘤 (LPL)
- 结外边缘区淋巴瘤 (MALT淋巴瘤) (EMZL)
- 结内边缘区淋巴瘤 (NMZL)
- 滤泡性淋巴瘤 (FL)

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

e 仅在HCL需行形态学鉴别诊断时, 采用流式细胞术进行血或骨髓检查。

f 极少HCL病例可为CD10+或CD5+, 某些FL病例为CD10-。如有需要, BCL6可帮助判定(极少)。极少MCL病例呈CD5-。

g 需要时可采用予以确认。

h 细胞周期蛋白D1和t(11;14)均为阴性的MCL罕见病例已有报道。作出这种诊断时应非常谨慎, 并向专家咨询。

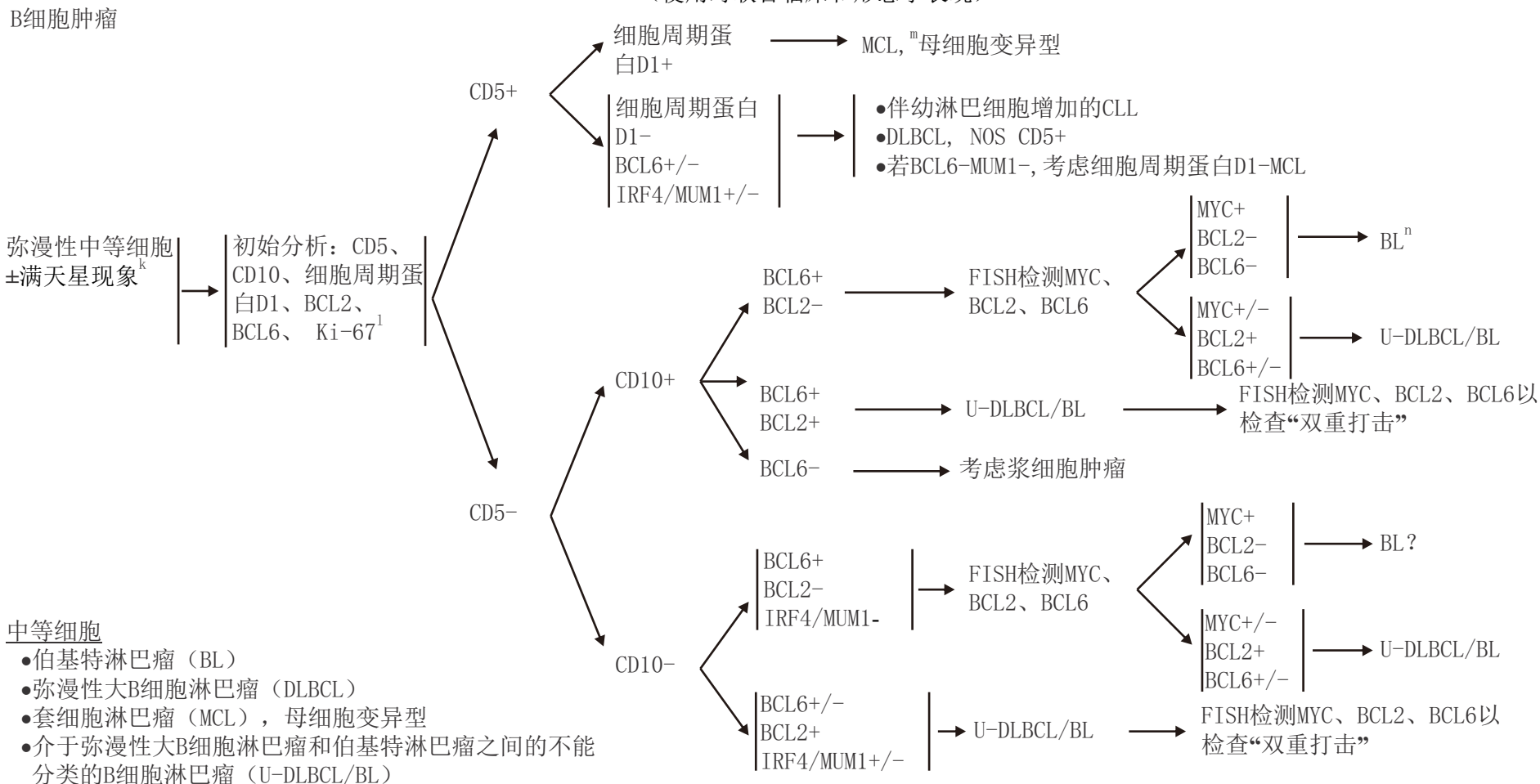
i 85%的滤泡性淋巴瘤为BCL2+或t(14;18)+。

j κ和λ轻链; IgG、IgM和IgA可能会有帮助。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为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<sup>a</sup>  
(使用时联合临床和形态学表现)



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

k 满天星现象通常存在于伯基特淋巴瘤, 也频繁存在于U-DLBCL/BL。

l Ki-67是某些淋巴瘤的预后因素。(如, 套细胞, 以及在伯基特淋巴瘤中常>90%。)对预测是否存在MYC重排或分类无帮助。

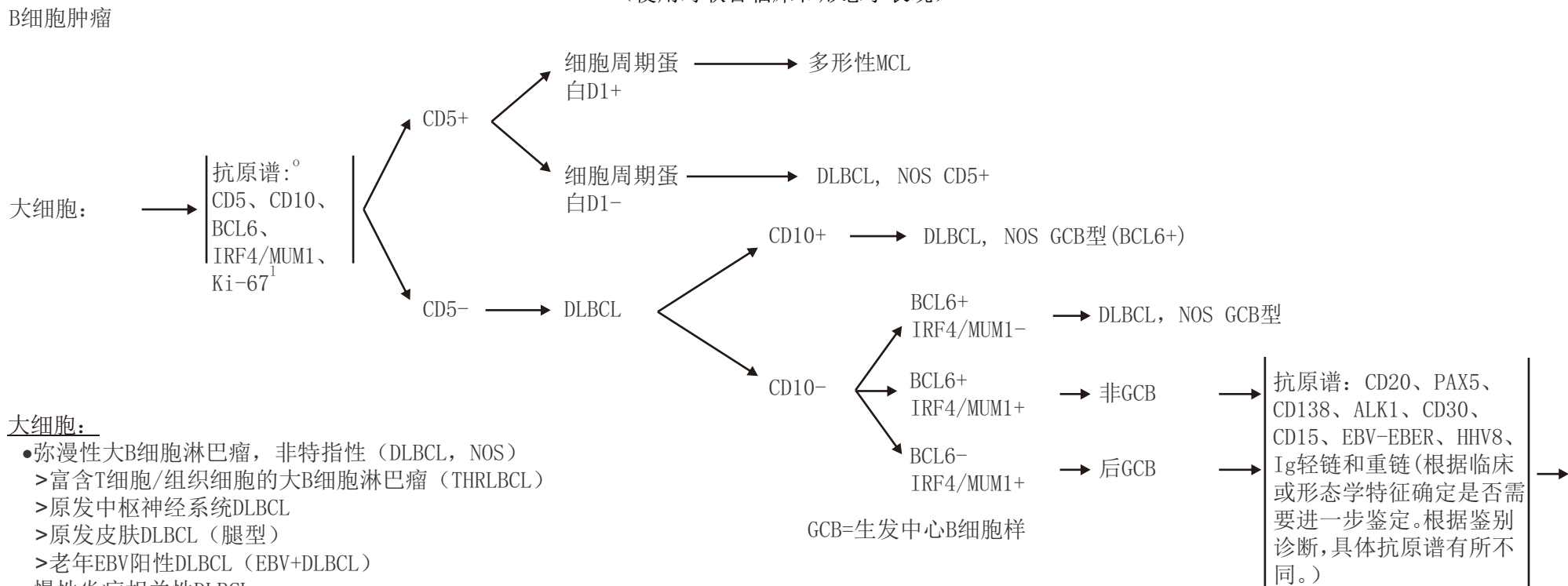
m 极少MCL可呈细胞周期蛋白D1-。

n 极少BL可检查不出MYC基因重排。联系形态和临床特征非常重要。

注: 除非另有说明, 所有建议均为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<sup>a</sup>  
(使用时联合临床和形态学表现)



大细胞:

- 弥漫性大B细胞淋巴瘤, 非特指性(DLBCL, NOS)
  - >富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤(THRLBCL)
  - >原发中枢神经系统DLBCL
  - >原发皮肤DLBCL(腿型)
  - >老年EBV阳性DLBCL(EBV+DLBCL)
- 慢性炎症相关性DLBCL
- 淋巴瘤样肉芽肿
- 原发纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤(PMBL)
- 血管内大B细胞淋巴瘤
- ALK阳性大B细胞淋巴瘤
- 浆母细胞淋巴瘤
- 起源于HHV8相关多中心性Castleman病的大B细胞淋巴瘤(HHV8+MCD LBCL)
- 原发渗出性淋巴瘤
- 介于DLBCL(U-DLBCL)和经典霍奇金淋巴瘤(CHL)之间的不能分类的B细胞淋巴瘤
- 套细胞淋巴瘤(MCL), 多形性变异型

[转下页](#)

- a 这些是一般指导原则。结果判读应根据患者个人情况而定。并非每位患者均须完成所有检查。
- 1 Ki-67是某些淋巴瘤的预后因素。(如套细胞, 以及在伯基特淋巴瘤中常>90%。)对预测是否存在MYC重排或分类无帮助。
- o 纳入CD5是用以识别多形性MCL; 若CD5呈阳性, 行细胞周期蛋白D1染色以证实或排除MCL。

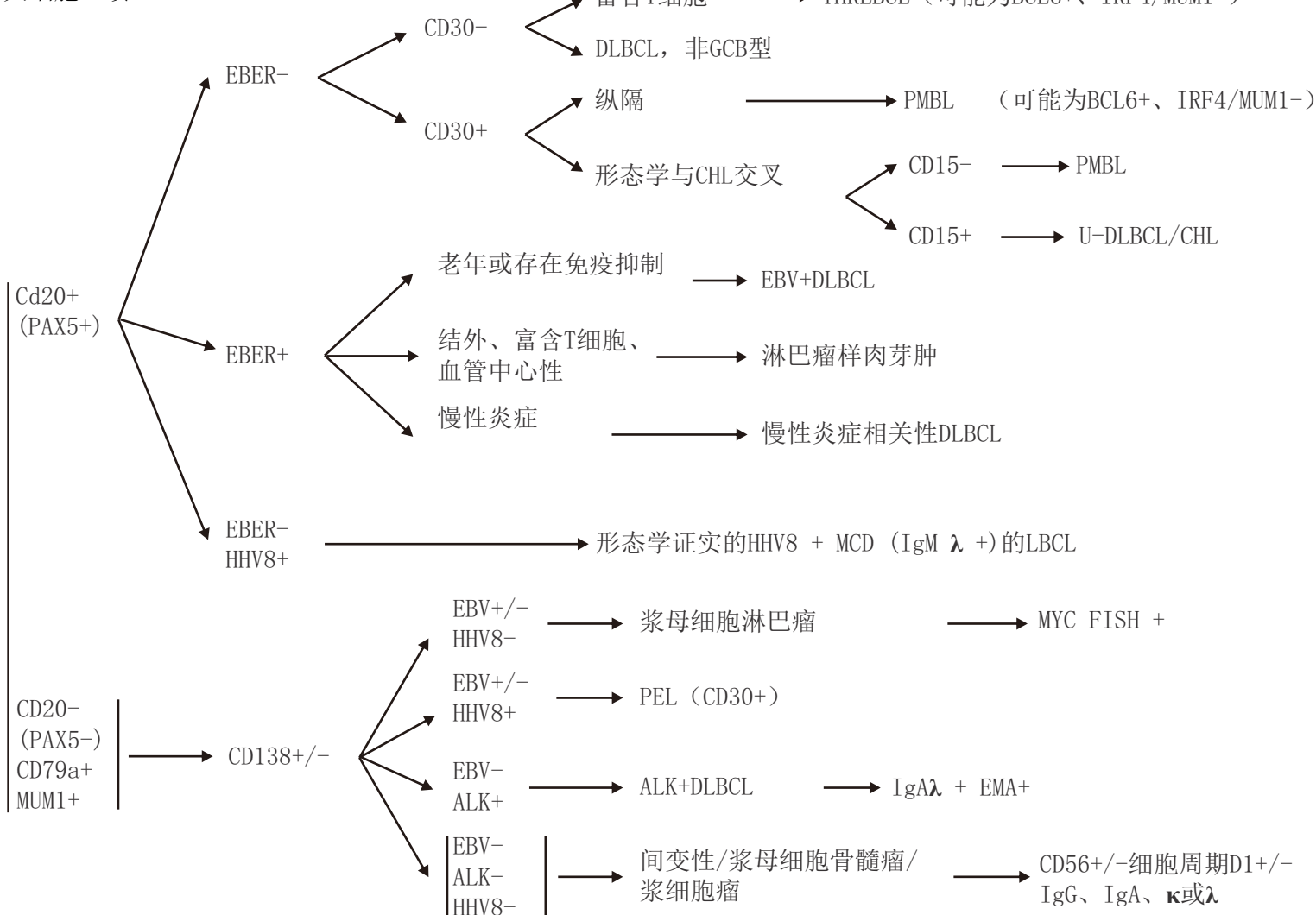
注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为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<sup>a</sup>  
(使用时联合临床和形态学表现)

大细胞 (续)



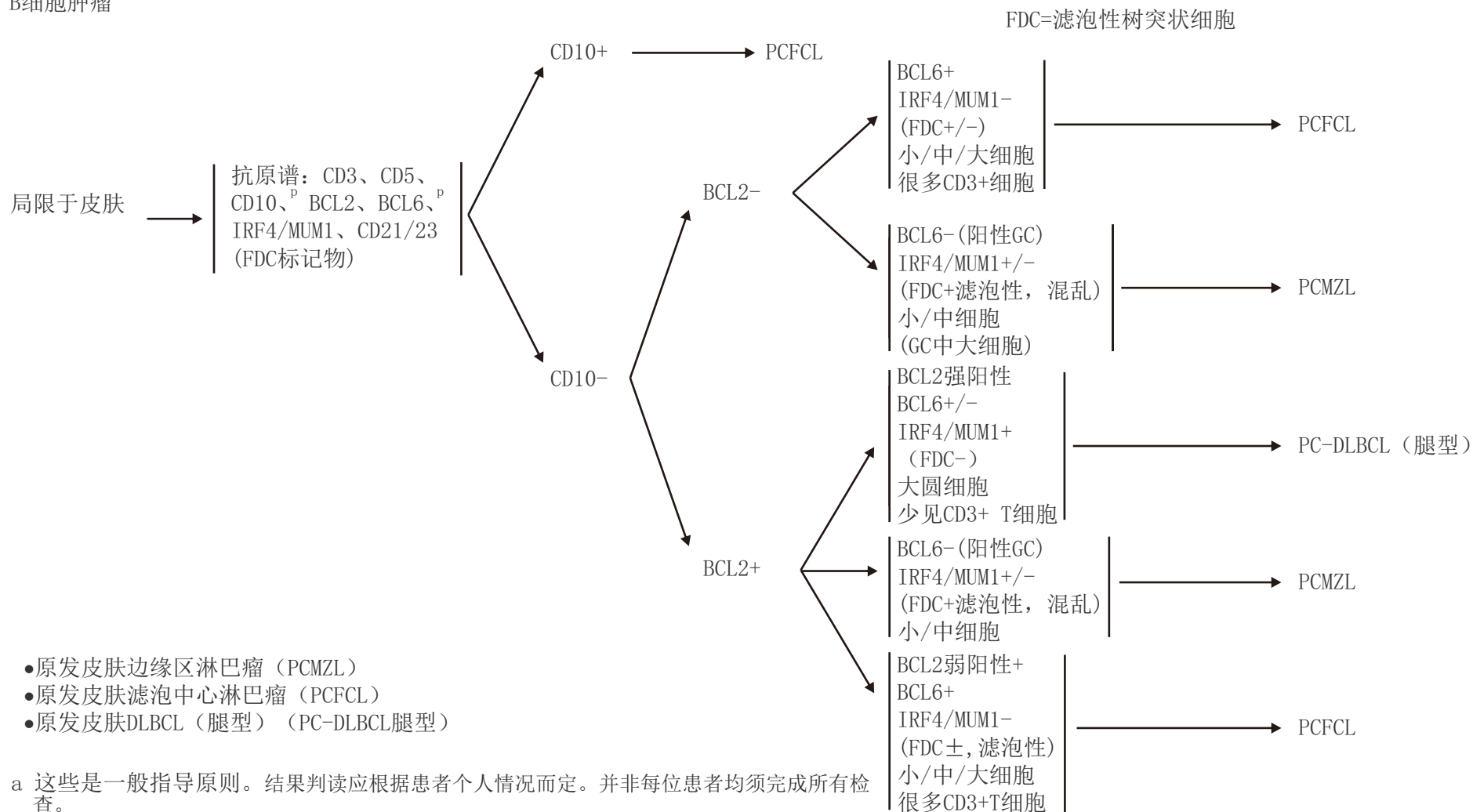
a 这些是一般指导原则。结果判读应根据患者个人情况而定。并非每位患者均须完成所有检查。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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<sup>a</sup>  
(使用时联合临床和形态学表现)

B细胞肿瘤



- 原发皮肤边缘区淋巴瘤 (PCMZL)
- 原发皮肤滤泡中心淋巴瘤 (PCFCL)
- 原发皮肤DLBCL (腿型) (PC-DLBCL腿型)

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

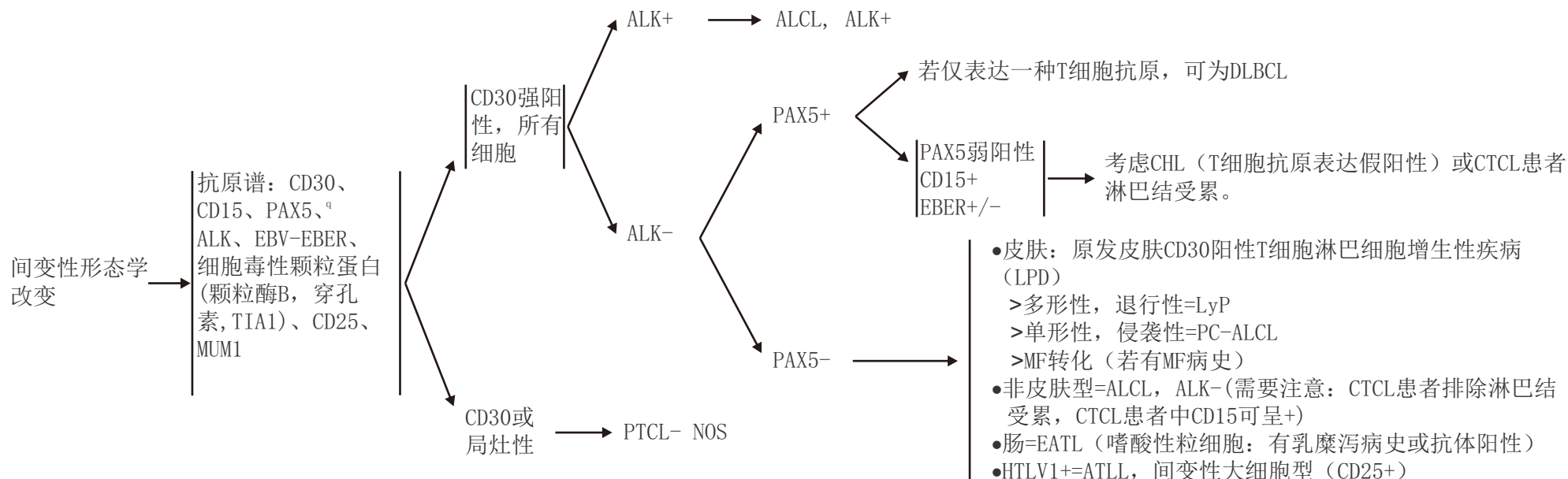
p 在滤泡 (若存在) 和滤泡内/弥漫区域均进行这些评估。CD10+ BCL6+生发中心存在于PCMZL, 而PCFCL中滤泡和滤泡内/弥漫区域 (肿瘤细胞) 均呈BCL6+/- CD10阳性。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为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<sup>a</sup>  
(使用时联合临床和形态学表现)

T细胞肿瘤

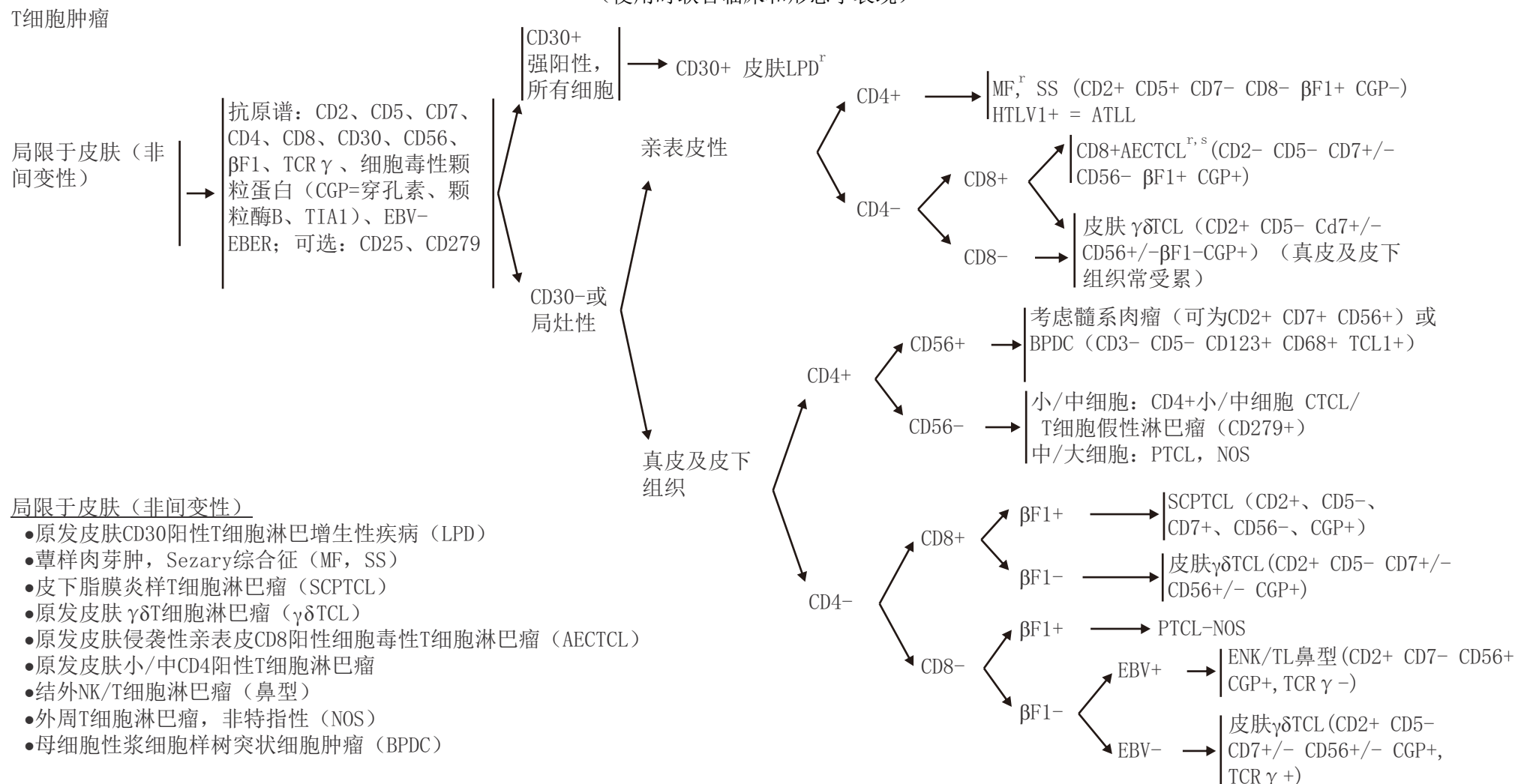


<sup>a</sup> 这些是一般指导原则。结果判读应根据患者个人情况而定。并非每例患者均须完成所有检查。

<sup>q</sup> 极少T细胞淋巴瘤表现为CD20+或PAX5+。对其他泛T和泛B细胞标记物的评估是非常重要的。1个谱系多种标记物的表达, 和其他谱系中仅1种标记物表达, 可支持谱系分配 (指定)。这些病例中可能需要PCR分析以确定谱系。

注: 除非另有说明, 所有建议均为2A类。

临床试验: NCCN认为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<sup>a</sup>  
(使用时联合临床和形态学表现)

<sup>a</sup> 这些是一般指导原则。结果判读应根据患者个人情况而定。并非每位患者均须完成所有检查。

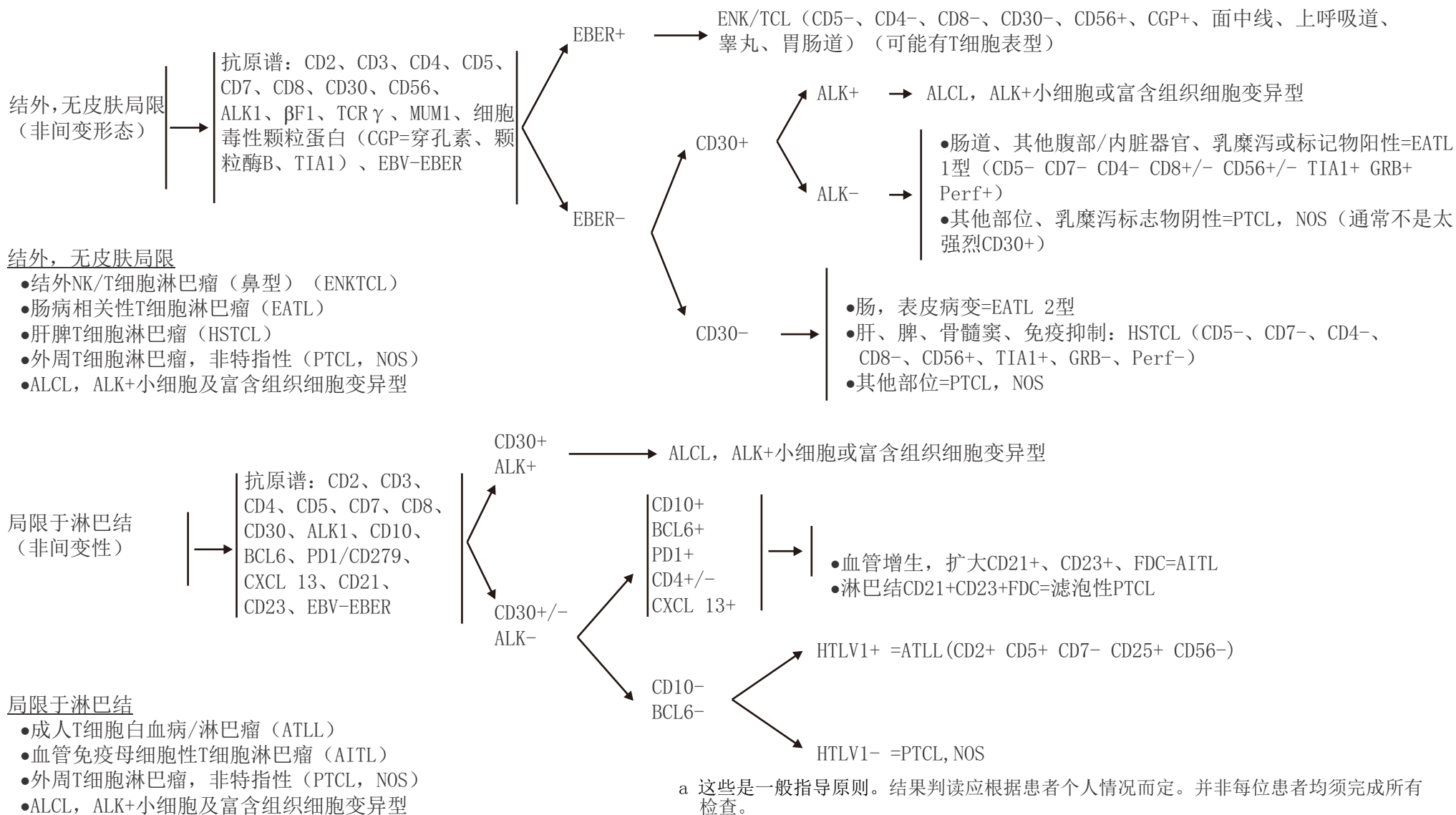
<sup>r</sup> 少数MF病例可为CD30+、CD4-、及CD8+/-、TIA1+。ATLL也可呈CD30+。

<sup>s</sup> AECTCL有特殊的形态学特征及临床表现。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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<sup>a</sup>  
(使用时联合临床和形态学表现)



注: 除非另有说明, 所有建议均为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。

## NHL支持治疗

肿瘤溶解综合征（TLS）

## ●TLS的实验室特点：

- >高钾
- >高尿酸
- >高磷
- >低钙

## ●TLS的症状：

- >恶心呕吐、呼吸短促、心律不齐、尿液混浊、嗜睡和/或关节不适。

## ●高危特征

- >组织学类型为伯基特淋巴瘤和淋巴母细胞淋巴瘤，偶尔出现于DLBCL和CLL患者
- >自发性TLS
- >WBC升高
- >骨髓受累
- >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

## &gt;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

## &gt;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：

- 有任何高危特征存在
- 大肿块病人迫切需要开始治疗
- 充分输液可能很困难或不可能的情况下
- 急性肾衰竭

- ◇一个剂量的拉布立酶通常就足够了。3-6mg剂量通常是有效的。再次给药要遵循个体化原则。

- >TLS如未得到治疗，可进一步发展成急性肾功能衰竭、心律失常、癫痫、肌肉失控以及死亡。

[转下页](#)

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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。



## NHL支持治疗

### 单克隆抗体治疗和病毒再激活

#### 抗CD20抗体治疗

##### 乙型肝炎病毒（HBV）：

- 所有接受抗CD20抗体治疗的患者均应进行乙肝表面抗原（HBsAg）和核心抗体（HBcAb）检测
  - >患者筛查试验若呈阳性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：接受静脉注射免疫球蛋白（IVIG）的患者可能由于IVIG治疗而成为HBcAb阳性。
- 建议所有HBsAg阳性及接受淋巴瘤治疗的患者采用预防性抗病毒治疗。如果HBcAb阳性，首选预防性抗病毒治疗；然而，若同时存在高水平乙肝表面抗体，可进行乙肝病毒载量连续监测。
  - >避免使用拉米夫定，因为存在耐药风险。
  - >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12个月
    - ◇乙肝病毒仍处于激活状态的患者，治疗的持续时间应咨询肝病科医生

##### 丙肝病毒（HCV）：

- 大型流行病学研究、分子生物学研究、以及临床观察资料的新证据，支持HCV与B细胞NHL有关。最近批准的针对基因1型丙型肝炎病毒慢性携带者的直接作用抗病毒药物（DAA）表现出很高的持续病毒应答率。
  - >低分级B细胞非霍奇金淋巴瘤
    - ◇根据美国肝病研究协会，伴HCV基因1型无症状患者应考虑采用含DAA联合治疗，因为该治疗可引起淋巴瘤消退。
  - >侵袭性B细胞非霍奇金淋巴瘤
    - ◇根据NCCN非霍奇金淋巴瘤指南，患者应初始采用化学免疫治疗方案。
    - ◇在化学免疫治疗当中及之后应严密监测肝功能和血清HCV RNA水平，以检测肝毒性状况。
    - ◇淋巴瘤治疗结束后达完全缓解的患者，应考虑给予抗病毒治疗。

#### 抗CD20抗体治疗和Brentuximab Vedotin

##### 进行性多灶性脑白质病（PML）：

- 多瘤病毒（JC病毒）感染所致，常为致命性
  - >诊断有赖于脑脊液（CSF）PCR检测，部分患者需要进行脑组织活检
- 无已知有效治疗手段
- 临床指征可包括行为改变，如精神混乱、头晕或失去平衡感、言语或行走困难、视觉障碍。

[转下页](#)

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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。

## NHL支持治疗

单克隆抗体治疗和病毒再激活（续）

抗CD52抗体治疗：阿仑单抗

巨细胞病毒（CMV）的再活化：

- 目前对何种治疗更合适有争议；一些NCCN成员机构在病毒血症存在时便预防性使用更昔洛韦（口服或静脉注射），而另一些机构仅在病毒载量增加时才这么做。
- CMV病毒血症应该使用定量PCR方法至少每2-3周检测一次。
- 必要时，请传染病专家协助诊治。[见NCCN肿瘤相关感染的预防和治疗指南](#)。

利妥昔单抗快速输注

- 如果以前采用利妥昔单抗疗程中未出现输注反应，可采用快速输注治疗（超过90分钟）。

甲氨蝶呤和谷卡匹酶

- 若出现明显肾功能不全以及甲氨蝶呤水平 $>10\text{microM}$ 超过42-48h，考虑采用谷卡匹酶。亚叶酸钙仍然是治疗甲氨蝶呤毒性的组成药物，应在给予谷卡匹酶后继续使用2天以上。然而，考虑到亚叶酸钙是谷卡匹酶的酶作用物，因此在采用谷卡匹酶前后2小时内不应给予亚叶酸钙。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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。

非霍奇金淋巴瘤的缓解标准  
(不包括PET)

疗效分类	体检	淋巴结	淋巴结肿块	骨髓
CR	正常	正常	正常	正常
CRu (未证实的 CR)	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 $\geq$ 50%	缩小 $\geq$ 50%	无关
	肝/脾缩小	缩小 $\geq$ 50%	缩小 $\geq$ 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: Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol 1999; 17:1244. Reprinted with permission from the American Society of Clinical Oncology.

[见疗效评价及PET显像](#)  
(NHODG-C第2/2页)

注: 除非另有说明, 所有建议均为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。

经修订的非霍奇金淋巴瘤缓解标准  
(包括PET)<sup>a</sup>

治疗反应	定义	淋巴结肿块	脾、肝	骨髓
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
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直径乘积之和（SPD）缩小 $\geq 50\%$ ，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） $\geq 50\%$ ；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
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 $\geq 50\%$	任何轴出现最大径 $> 1.5\text{cm}$ 的新病灶、1个以上病灶SPD增大 $\geq 50\%$ 、或治疗前最小径 $> 1\text{cm}$ 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. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007;25(5):579-586. Reprinted with permission from the American Society of Clinical Oncology.

a 推荐用于弥漫大B细胞淋巴瘤及霍奇金淋巴瘤。

注：除非另有说明，所有建议均为2A类。

临床试验：NCCN认为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<sup>a</sup>

## 照射野：

- 根据临床状况，采用光子、电子或质子治疗都可能是合适的。
- 对淋巴结部位进行受累野放疗（ISRT）
  - >建议对NHL合适部位采取ISRT。计划行ISRT时需要现代CT模拟和规划。结合其他现代影像检查如PET和MRI常可帮助确定放射野。
  - >ISRT的目标为原发受累淋巴结部位。放射野包括化疗或手术前原始可疑体积。然而，在化疗后淋巴结肿大消退时，它可以使附近未受累器官免受辐射（如肺、骨、肌肉或肾脏）。
  - >化疗前或活检前大体肿瘤体积（GTV）为确定临床靶体积（CTV）提供了基础。对可疑亚临床病变和在原始成像精度或局部定位方面的不确定性的担心，可造成CTV范围扩大，应根据临床状况个体化确定。呼吸运动可能引起的目标范围移动（由4D-CT或透视确定）（内靶体积ITV）也可影响最终CTV
  - >计划治疗体积（PTV）是对CTV的额外扩展，仅用于设置变动时（见ICRU定义）。
  - >应对危及器官（OAR）进行勾画，以优化治疗计划决策。
  - >质量计划的设计需使用传统3-D适形或调强放疗（IMRT）技术，使临床治疗计划既考虑照射范围还要减少危及器官所受剂量。
- 用于结外病变的ISRT
  - >治疗原则与淋巴结病变ISRT治疗原则相似（见上文）。
  - >大多数器官，尤其对于惰性病变，CTV为整个器官（如胃、唾液腺、眼眶、甲状腺、乳腺、睾丸）。
  - >对于骨/脊柱、局部皮肤，只对器官的受累部位进行照射（保证足够范围）。
  - >对于大多数NHL亚型，不需对未受累淋巴结进行放射治疗。

常用剂量指南：

- 局灶性CLL/SLL：24-30Gy
- 滤泡性淋巴瘤：24-30Gy
- 边缘区淋巴瘤：
  - >胃：30Gy
  - >其他结外部位：24-30Gy
  - >淋巴结MZL：24-30Gy
- 早期套细胞淋巴瘤：30-36Gy
- 最小剂量放疗（2GyX2 可重复）用于FL、MZL、SLL、MCL姑息治疗/局部控制
- 弥漫性大细胞淋巴瘤或PTCL
  - >化疗后巩固行治疗CR：30-36Gy
  - >PR后补充：40-50Gy
  - >难治或不适合化疗患者以放疗作为主要治疗：45-55Gy
  - >干细胞移植前或后补救性放疗：30-40Gy

a方案的参考文献见[NHODG-D第2/2页](#)。

注：除非另有说明，所有建议均为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<sup>a</sup>参考文献

- 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.
- Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1998;339:21-26.
- Haas RL, Poortmans P, de Jong D, et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. J Clin Oncol 2003;21: 2474-2480.
- 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.
- Lowry L, Smith P, Qian W, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. Radiother Oncol 2011;100:86-92.
- 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.
- Phan J, Mazloom A, Medeiros LJ, et al. The benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. J Clin Oncol 2010;28:4170-4176.

注：除非另有说明，所有建议均为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细胞肿瘤WHO分类（2008）

#### 成熟B细胞肿瘤

- 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤
- 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\*
- 原发皮肤滤泡中心淋巴瘤
- 套细胞淋巴瘤

#### 弥漫性大B细胞淋巴瘤，非特指性（DLBCL，NOS）

- >富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤
- >原发中枢神经系统DLBCL
- >原发皮肤DLBCL（腿型）
- >老年EBV阳性DLBCL\*
- 慢性炎症相关性DLBCL
- 淋巴瘤样肉芽肿
- 原发纵隔（胸腺）大B细胞淋巴瘤
- 血管内大B细胞淋巴瘤
- ALK阳性大B细胞淋巴瘤
- 浆母细胞淋巴瘤
- 起源于HHV8相关多中心性Castleman病的大B细胞淋巴瘤
- 原发渗出性淋巴瘤
- 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](#)

\*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

- T细胞幼淋巴细胞白血病
- T细胞大颗粒淋巴细胞白血病
  - > 慢性NK细胞淋巴细胞增生性疾病\*
- 侵袭性NK细胞白血病
- 儿童系统性EBV阳性T细胞淋巴细胞增生性疾病
- 水疱痘疮样淋巴瘤
- 成人T细胞白血病/淋巴瘤
- 结外NK/T细胞淋巴瘤（鼻型）
- 肠病相关性T细胞淋巴瘤
- 肝脾T细胞淋巴瘤
- 皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤
- 蕈样肉芽肿
- Sezary综合征
- 原发皮肤CD30阳性T细胞淋巴细胞增生性疾病
  - > 淋巴瘤样丘疹病
  - > 原发皮肤间变性大细胞淋巴瘤
- 原发皮肤 $\gamma\delta$ T细胞淋巴瘤
- 原发皮肤CD8阳性侵袭性亲表皮细胞毒性T细胞淋巴瘤\*
- 原发皮肤CD4阳性小/中T细胞淋巴瘤\*
- 外周T细胞淋巴瘤，非特异性（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
  - > 富含淋巴细胞的经典霍奇金淋巴瘤
  - > 混合细胞型经典霍奇金淋巴瘤
  - > 淋巴细胞消减型经典霍奇金淋巴瘤

### 移植后淋巴细胞增生性疾病（PTLD）

- 早期病变
  - > 浆细胞过度增生
  - > 传染性单核细胞增多症样 PTLD
- 多形性PTLD
- 单形性PTLD（B细胞及T/NK细胞型）<sup>#</sup>
- 经典霍奇金淋巴瘤型PTLD<sup>#</sup>

摘自 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (Eds): World Health Organization Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon 2008.

\*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。

<sup>#</sup>根据各自对应的白血病或淋巴瘤分类。

## 分期

**表2**

**Cotswolds修订版安阿伯分期系统**

**分期 累及区域**

- I 累及单一淋巴结区
- II 累及横膈同侧多个淋巴结区
- III 累及横膈两侧多个淋巴结区
- 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. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 1989;7:1630-1636.



## 讨论

### NCCN对证据和共识的分类

**1类：**基于高水平证据，NCCN一致认为此项治疗合理。

**2A类：**基于低水平证据，NCCN一致认为此项治疗合理。

**2B类：**基于低水平证据，NCCN基本认为此项治疗合理。

**3类：**基于任何水平证据，NCCN对此项治疗是否合理存在重大分歧。

所有推荐均为2A类，除非另有说明。

## 目录

概述 .....	MS-2
《NCCN指南*》 .....	MS-2
分类 .....	MS-2
缓解标准 .....	MS-6
诊断 .....	MS-6
检查 .....	MS-7
NHL支持治疗.....	MS-8
慢性淋巴细胞白血病（CLL）/小淋巴细胞淋巴瘤（SLL） .....	MS-28
滤泡性淋巴瘤.....	MS-62
边缘区淋巴瘤.....	MS-84
套细胞淋巴瘤.....	MS-100

弥漫性大B细胞淋巴瘤 .....	MS-117
伯基特淋巴瘤 .....	MS-140
AIDS相关B细胞淋巴瘤 .....	MS-148
皮肤B细胞淋巴瘤 .....	MS-156
毛细胞白血病 .....	MS-163
外周T细胞淋巴瘤 .....	MS-171
蕈样肉芽肿和Sezary综合征 .....	MS-188
成人T细胞白血病/淋巴瘤 .....	MS-211
结外NK/T细胞淋巴瘤（鼻型） .....	MS-221
T细胞幼淋巴细胞白血病 .....	MS-231
移植后淋巴细胞增生性疾病 .....	MS-238

## 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，B细胞淋巴瘤约占NHL的80%–85%，而T细胞淋巴瘤约占15%–20%。NK细胞淋巴瘤非常罕见。在2013年，估计将有约69,740例新诊断的NHL病例，并将有19,020例患者死于该病；慢性淋巴细胞白血病（CLL）的估算不算在内<sup>1</sup>。NHL居男性和女性新发癌症病例的第七位，也占新发肿瘤病例的4%和肿瘤相关死亡的3%<sup>1</sup>。

1970年至1995年期间，NHL发病率急剧上升，至90年代中期上升速度有所减慢。NHL发病率增高可部分归咎于人类免疫缺陷病毒（HIV）流行及获得性免疫缺陷综合征（AIDS）相关淋巴瘤的增多。然而观察发现，发病率增高多见于60–70岁患者；很大一部分发病率增高与其他原因导致的死亡率下降相平行。过去20年中，NHL患者的中位年龄有所升高<sup>2</sup>。因此，NHL患者可能患有严重的合并症，使治疗的选择更加复杂。

《美国国家综合癌症网络（NCCN）指南》（NCCN指南®）中的NHL部分，由多学科NHL专家组通过会议讨论进行制定，旨在基于现有证据下提供NHL的标准诊断和治疗方法。针对《NCCN指南》中涉及的每一淋巴瘤亚型，在《NCCN指南》和后述讨论中对其诊断性检查、治疗及监测措施的建议进行了重点描述（参见下文所列的这些指南所涉及的NHL亚型），也对NHL所用的分期系统、免疫表型及NHL患者的支持治疗进行了综合性讨论。

## 《NCCN指南》

《NCCN指南》针对NHL最常见的亚型制定，目前包括关于下列亚型的治疗建议。NHL指南以前版本中含有淋巴母细胞淋巴瘤相关章节。现在淋巴母细胞淋巴瘤病例应查看《NCCN急性淋巴细胞白血病（ALL）指南》。

## • 成熟B细胞淋巴瘤

- 慢性淋巴细胞白血病（CLL）/小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）
- 滤泡性淋巴瘤（FL）
- 边缘区淋巴瘤（MZL）
  - 粘膜相关淋巴组织结外MZL（MALT淋巴瘤）
    - 胃MALT淋巴瘤
    - 非胃MALT淋巴瘤
  - 淋巴结MZL
  - 脾边缘区淋巴瘤
- 套细胞淋巴瘤（MCL）
- 弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）
- 伯基特淋巴瘤（BL）
- AIDS相关B细胞淋巴瘤
- 原发皮肤B细胞淋巴瘤
- 毛细胞白血病（HCL）

## • 成熟T细胞和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）
- T细胞幼淋巴细胞白血病（T-PLL）

## • 移植后淋巴细胞增生性疾病（PTLD）

## 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<sup>3,4</sup>。虽然这种分类方法曾经在



美国被广泛使用，但是由于不同类型淋巴细胞（B、T和NK淋巴细胞）存在的发现而迅速过时。Kiel分类将这些新信息应用于对淋巴瘤的分类，从而成为首个最为重要的分类方法<sup>5-7</sup>。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、中高级别和高级别三大类<sup>8</sup>。这种分类方法将弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）归为中高级别和高级别。但是，这些区别没有重现性。由于这种分类不包括免疫表型，所分类型没有重现性<sup>9</sup>。此外，在发表这种分类方法之后，又发现的许多新的疾病是IWF分类方法没有包括在内的。

### 修订的欧美淋巴瘤系肿瘤分类

在1994年，国际淋巴瘤研究组（ILSG）提出了修订的欧美淋巴瘤系肿瘤分类（REAL），根据细胞起源（B、T或NK细胞）、形态、免疫表型、遗传特征和临床特征将淋巴瘤进行分类和描述<sup>10</sup>。1997年，国际淋巴瘤分类计划在1403例NHL患者队列中对修订的欧美分类（REAL）方法进行了一项临床评价<sup>11,12</sup>。NHL诊断在其中的1378例患者（98.2%）中得到了确认。该研究确定了13种最为常见的组织学类型，这些类型约占美国所有NHL病例的90%。这些结果如下：弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）占31%；滤泡性淋巴瘤（FL）占22%；小淋巴细胞淋巴瘤/慢性淋巴细胞白血病（SLL/CLL）占6%；套细胞淋巴瘤（MCL）占6%；外周T细胞淋巴瘤（PTCL）占6%；粘膜相关淋巴组织（MALT）淋巴瘤占5%。其余亚型中，每种的发生率都不足2%。重要的是，美国超过50%的淋巴瘤病例为DLBCL或FL。研究者总结称，REAL分类方法在临床上可以对NHL各种类型进行准确分型。

### 世界卫生组织分类

在2001年，世界卫生组织（WHO）更新了造血系统和淋巴组织肿瘤分类<sup>13,14</sup>。WHO2001分类采用了REAL分类的原则，代表了对血液系统恶性肿瘤分类的第一个国际共识。REAL/WHO分类增加了多种疾病类型，这些类型在IWF中尚未得到认识<sup>13,14</sup>。考虑到细胞起源（B、T或NK细胞），这种分类方法将淋巴瘤再细分为来源于前体淋巴细胞的淋巴瘤及来源于成熟淋巴细胞的淋巴瘤。该分类还根据免疫表型、遗传和临床特征对分类进行进一步的完善，这些考虑有助于确定具体淋巴瘤亚型的积极治疗。

在2008年，国际T细胞淋巴瘤项目在对1314例PTCL和自然杀伤/T细胞淋巴瘤（NKTCL）患者的队列研究中对T细胞淋巴瘤的WHO分类进行了评价。其中1153例患者的PTCL或NKTCL（88%）诊断被确认。最常见的亚型是外周T细胞淋巴瘤-非特指（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%）<sup>15</sup>。该研究结果证实了WHO对T细胞淋巴瘤的亚型分类是可用的。

2008年9月，WHO分类再次进行更新，加入了过去十年间发现的新的疾病和亚型，并且基于最新进展更好地确定了一些异质性和不明确分类<sup>16,17</sup>。细胞遗传学或荧光原位杂交（FISH）检测的一些遗传学特征在确定特定的NHL亚型中起的作用越来越重要。此外，对病毒，特别是对EB病毒、HHV8和HTLV1的检测，通常是建立特异性诊断所必需的。

### WHO2008年对成熟B细胞淋巴瘤的分类

#### CLL/SLL

更新后的分类包括国际CLL工作组（IWCLL）发布的定义<sup>18</sup>。诊断CLL要求每微升外周血中至少含5000个克隆性B淋巴细胞。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%<sup>19</sup>。

### 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果进行临床预测。2001年WHO分级建议分为3个级别：FL1、FL2 和 FL3；FL3 可以被分级为 3A（中心细胞依然存在）或 3B（大片中心母细胞）。但是，FL1和FL2患者的临床结果没有差别，这种分类被视为不可靠。因此，在2008年更新的WHO分类中，这两者被归为一个级别（FL1-2）。Hans等人报道，3A级和3B级FL的生存率没有区别，但是弥漫部分超过50%的FL3患者的生存率较低，与DLBCL患者的生存率相近<sup>20</sup>。有BCL6（位于3q27染色体）细胞遗传学异常的FL3B在基因方面被认为比FL1-3A更接近于生发中心型DLBCL，并且有着更具侵袭性的临床过程。BCL2易位的FL3B患者，其临床过程好像与FL1-3A患者相似<sup>21</sup>。由于FL3B比较罕见，在大多数研究中，FL3临床行为主要是基于FL3A病例进行研究。2008年WHO分类要求将FL3分为3A或3B。因此，根据中心母细胞的数目，FL依然被分为三种级别（FL1-2、FL3A 和 FL3B）。如果FL的任一弥漫区域符合FL3A或3B标准，那么应该对其进行单独的DLBCL诊断。

儿童FL、原发性肠道FL、其他结外FL和滤泡内肿瘤（“原位”FL）是FL所包括的其他变异型。

**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FL病史，或身体其他部位发现有FL，有些则没有发现过FL的证据<sup>22</sup>。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，但是缺少发生淋巴瘤进展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，并且建议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患有淋巴瘤进行治疗。

### 原发皮肤滤泡中心淋巴瘤（PC-FCL）

在2008年分类中，这是一种新的类别，被定义为滤泡中心细胞的肿瘤，包括中心细胞和数量不等的中心母细胞，生长模式有滤泡性、滤泡和弥漫混合性、弥漫性生长三种。PC-FCL是最常见的皮肤B细胞淋巴瘤，在EORTC皮肤淋巴瘤分类中是一种独特的类型<sup>23</sup>。基因表达谱研究也提供了支持这种分类的证据<sup>24</sup>。PC-FCL表现为头皮、前额或躯干部位的一种孤立性或局限性皮肤病灶。其特点为病程进展缓慢，且很少扩散至皮肤以外的部位。PC-FCL患者BCL6一定是阳性的，滤泡性生长模式的患者可能是CD10阳性的。BCL2通常是阴性或弱阳性（主要见于生长模式为滤泡型的患者）。PC-FCL预后很好，5年生存率为95%<sup>23,25</sup>。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<sup>26,27</sup>。

### 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视为不同类型。2008年的分类也包括了HHV8相关多中心性Castleman病引起的大B细胞淋巴瘤这一新的类别。

#### ***DLBCL, 非特指型 (NOS)***

2008年分类中包括了一种新的类别：DLBCL, NOS, 以纳入GCB亚型、ABC亚型以及其他不属于四种特定亚型[富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤、原发性中枢神经系统DLBCL、原发性皮肤DLBCL（腿型）或老年人EBV阳性DLBCL]中任何一种的DLBCL病例。

基因表达谱（GEP）被用于鉴别DLBCL不同亚型：生发中心B细胞（GCB）亚型、活化B细胞样（ABC）亚型和原发纵隔B细胞淋巴瘤（PBML）及不属于GCB或ABC或PBML亚型的病例的3型<sup>28</sup>。目前还不建议将GEP常规用于临床。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<sup>29,30</sup>，GCB患者的结果好像出现好转，但亚型分类不会影响目前的治疗选择<sup>31-33</sup>。

#### ***介于BL和DLBCL之间的B细胞淋巴瘤***

伯基特淋巴瘤（BL）的特点是存在t(8;14)易位，导致8号染色体MYC基因和14号染色体免疫球蛋白重链可变区（IGHV）的并置，以及MYC和免疫球蛋白轻链基因的变异易位<sup>34</sup>。不过，DLBCL也会发生MYC基因的易位。GEP研究证实，根据现有的形态学、免疫表型和基因异常的标准来区分BL和DLBCL的重现性差<sup>35,36</sup>。成熟的侵袭性B细胞淋巴瘤中，当没有BL分子特征（non-mBL），存在MYC重排<sup>36</sup>以及t(8;14)和t(14;18)同时易位时，其预后差<sup>37</sup>。

这种临时类型代替了2001年WHO分类中“非典型伯基特淋巴瘤”这一类别。这种新的类型包括了既有DLBCL特征、又有BL特征的淋巴瘤，但是由于生物学和/或临床原因，不能被诊断为DLBCL或者BL。这种临时类型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。关于双重打击淋巴瘤的进一步讨论被列于本指南讨论内容的DLBCL章节。

#### ***介于PMBL和NSCHL之间的B细胞淋巴瘤***

根据其独特的临床和形态特征，原发性纵隔大B细胞淋巴瘤（PMBL）被认为是DLBCL的一种亚型。结节硬化型经典霍奇金淋巴瘤（NSCHL）是霍奇金淋巴瘤（HL）最常见的类型。这两种肿瘤都发生在纵隔，主要影响青少年和青壮年。GEP研究显示PMBL和CHL的关系密切。PMBL中高表达的基因中大约有三分之一也在经典型霍奇金淋巴瘤（CHL）细胞中特征性表达<sup>38</sup>。有人报告了既有CHL、又有B细胞NHL的生物学和形态学特征的交界性病例，即“纵隔灰区淋巴瘤”<sup>39</sup>。关于纵隔灰区淋巴瘤的进一步讨论被列于本指南讨论内容的DLBCL章节。

这种临时类型包括具有CHL、DLBCL，尤其是PBML重叠特征的淋巴瘤。这些在形态学上类似于NSCHL的病例，具有CD20及其他B细胞相关标记物高表达特点。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果。

#### ***原发皮肤DLBCL（腿型，PC-DLBCL）***

PC-DLBCL（腿型）是DLBCL中一种少见的类型，由大的转化B细胞组成，最常发生于腿部（85-90%），尽管也会发生于其他部位（10-15%）<sup>25</sup>。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<sup>25,40,41</sup>。这些肿瘤能够扩散至皮肤之外的其他部位，特别是中枢神经系统。有研究报告称PC-DLBCL患者发生皮肤外复发的几率在17%-47%<sup>25,42,43</sup>。关于PC-DLBCL患者的一项研究中，CNS是最常见的内脏侵犯部位，占皮肤外复发患者的27%（或占该研究所有

患者的12%)<sup>42</sup>。PC-DLBCL患者的皮肤外高复发率使其预后较其他皮肤B细胞淋巴瘤更差，尤其表现为多处皮肤病变时<sup>42</sup>。

### WHO2008年对成熟T/NK细胞淋巴瘤的分类

2008年WHO关于皮肤T细胞淋巴瘤的分类改编自EOTRC分类<sup>23</sup>。新的分类包括原发皮肤 $\gamma$ - $\delta$  T细胞淋巴瘤、原发皮肤侵袭性亲表皮CD9阳性细胞毒性T细胞淋巴瘤、以及原发皮肤小型/中型CDE4阳性T细胞淋巴瘤。间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)，ALK阴性型现已从PTCL-NOS中划出，作为一种临时类型。

#### ALCL

ALCL的比例低于NHL病例总数的5%。现在公认ALCL有三种不同亚型：ALK阳性ALCL、ALK阴性ALCL以及原发皮肤ALCL。原发皮肤ALCL是成熟T细胞淋巴瘤的一种独特亚型。ALK阳性ALCL最常见于儿童和青壮年。其特点是间变性淋巴瘤激酶(ALK1)蛋白的过量表达，这是t(2;5)易位的结果，占患者总数的40-60%<sup>44,45</sup>。虽然在临床上具有侵袭性，但是通过CHOP化疗治愈的可能性很大。ALK阳性ALCL和ALK阴性ALCL的区别在2001WHO分类中未作要求。现在已经清楚ALK阳性ALCL是定义明确的临床病理学类型。国际外周T细胞淋巴瘤项目报告，ALK阳性ALCL患者比ALK阴性ALCL患者的结果好[5年无失败生存率(FFS)：60%对36%；5年总体生存期(OS)：70%对49%]<sup>46</sup>。与以前的报道相反，ALK阴性ALCL患者比PTCL-NOS患者的结果好。其5年FFS(36%对20%)以及OS(49%对32%)均优于PTCL-NOS。GELA研究的一项最新分析发现，年龄以及 $\beta$ 2微球蛋白，而非ALK1的表达，是ALCL结果的一个重要指标；但是，年龄与ALK1的表达密切相关<sup>47</sup>。虽然ALK1为阴性，但患有原发皮肤ALCL的患者拥有很好的5年OS(90%)；5年FFS率为55%。该研究中的发现证实，应该将ALK阴性ALCL与ALK阳性ALCL以及PTCL-NOS相区分。

基于最近的发现，2008年WHO分类中已经包括了ALK阴性ALCL临时类型。它与ALK阳性ALCL在形态学上一致，ALK阴性ALCL能够弥漫性高表达CD30，但不表达B细胞抗原，并且存在ALK1表达缺失。其预后处于ALK阳性ALCL和PTCL-NOS之间。

### 缓解标准

国际工作组(IWG)在1999年发表了淋巴瘤缓解标准指南。这一缓解标准的依据是CT扫描测量的肿大淋巴结体积的缩小，以及骨髓穿刺涂片和活检确定的骨髓受累程度<sup>48</sup>。2007年，国际协调项目对此指南进行了修订，在淋巴瘤缓解的定义中纳入了IHC、流式细胞术以及18-氟脱氧葡萄糖(FDG)-正电子发射计算机断层(PET)扫描<sup>49</sup>。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不确定的完全缓解(CRu)的概念。应用该修订后的指南，淋巴瘤缓解程度分为完全缓解、部分缓解、稳定(SD)和疾病复发或进展(PD)。然而，PET在判断缓解方面的应用局限于特定组织，活性肿瘤需要具有可靠的FDG摄取。然而，修订的缓解标准迄今只用于DLBCL及霍奇金淋巴瘤，在其他组织学的应用尚需进行验证，其缓解标准目前还应使用原版IWG指南。值得注意的是，IWG缓解标准可能不适用NCCN指南中的某些肿瘤亚型(尤其白血病亚型)。CLL/SLL、蕈样肉芽肿/Sezary综合征、成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、毛细胞白血病及T幼淋巴细胞白血病(T-PLL)指南中含有每种肿瘤的特异性缓解标准信息。

### 诊断

对NHL所有病例，最重要的第一步是做出准确的病理学诊断。基本病理学评估在每种指南(按肿瘤类型)中均相同，尽管某些情况下需要进行一些进一步评估以明确特定诊断；具体内容将在各指南的病理学评估部分单独叙述。



诊断NHL，推荐采用淋巴结切取或切除活检术。不推荐使用空芯针活检，除非在特定的临床情况下空芯针活检是获取受检组织的唯一安全手段。细针穿刺（FNA）活检在恶性肿瘤诊断中广泛应用，但在淋巴瘤诊断中FNA的作用仍存在争议<sup>50,51</sup>。修订的REAL/WHO分类不仅基于形态学，也依据免疫表型，因此单独的FNA无法作为诊断NHL的可靠工具。然而，在严格选择的条件下，FNA联合其他辅助技术就能够提供准确诊断，从而避免进行更具创伤性的活检。最近的研究显示，FNA与免疫组化法（IHC）、流式细胞术相结合的诊断，其准确性显著提高<sup>52-54</sup>。

《NCCN指南》中，单用FNA不适于NHL的初始诊断，不过这一方法也许足以确定复发。然而，在特定的情况下，当淋巴结不易获得时，空芯针活检和FNA联合适当的辅助技术[PCR法检测IGHV和/或T细胞受体（TCR）基因重排；FISH检测主要的染色体易位；免疫表型分析]可能为诊断提供足够的信息。该方法尤其可用于诊断CLL。在其他类型如FL或MCL表现为白血病期时，依然倾向于采用活检确定组织学亚型。

对于区分NHL各种亚型，确定正确的诊断，进行免疫表型分析是十分必要的。可通过流式细胞术和/或免疫组化法（IHC）分析免疫表型，具体选择那种方式取决于抗原、血液病理医师的专业技能和已有资源。对于某些病例，流式细胞术和免疫组化法是互补的诊断工具<sup>55</sup>。某些情况下，有必要采用细胞遗传学或分子遗传学分析，以确定某些NHL亚型中的特异性染色体易位或进行克隆性分析。

2008年WHO分类公布之后，NHL指南专家组开发了一系列用于诊断成熟淋巴瘤免疫表型的算法（参见指南免疫表型/基因测试章节）。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。

## 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，骨髓活检涂片是必需的；但是在有些情况下可能会被推迟进行（见下文）。由于存在乙型肝炎病毒再活化的风险，专家组建议，对所有将接受抗CD20单克隆抗体为基础药物治疗的患者进行乙型肝炎病毒检测（乙型肝炎病毒表面抗原以及乙型肝炎病毒核心抗体），这应包括在治疗开始前的基本检查内。此外，有报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查。

可选程序（取决于具体的淋巴瘤类型）包括β2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<sup>56</sup>。

当流式细胞术显示克隆性淋巴细胞增多时，所有NHL患者的检查通常都应包括骨髓活检，但SLL/CLL患者除外。低级别淋巴瘤的骨髓受累发生的比例为39%；中级别淋巴瘤为36%；高级别淋巴瘤为18%。在中级别或高级别淋巴瘤患者中，骨髓受累者生存期显著缩短<sup>57</sup>。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<sup>58</sup>。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DLB

CL病例，省去骨髓活检是安全的<sup>58</sup>。在皮肤B细胞淋巴瘤中，对于PC-DLBCL，腿型来说骨髓活检是必须的，因为该肿瘤是一类可能需要全身性治疗的侵袭性非常强的淋巴瘤，但是骨髓活检在PC-FCL和PC-MZL检查中的作用并不明确。最近的研究已经表明骨髓活检在首发表现于皮肤上的PC-FCL患者的肿瘤分期中是必须的，但是在首发表现于皮肤上的MZL患者的肿瘤分期中发挥的作用有限，并且被认为只可用于选定病例<sup>59,60</sup>。

在《NCCN指南》中，骨髓活检±穿刺涂片包括在所有淋巴瘤的基本检查内。但是，对于肿块较小、惰性且影像学分期为临床III期的患者，如果建议进行观察，初始分期骨髓检查由于不会改变临床建议可以推迟进行。但是，在对潜在的早期惰性淋巴瘤（I期或II期）进行检查时，骨髓活检是必须的；一些专家组成员主张在这种情况下进行双侧空芯针活检<sup>61</sup>。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<sup>62</sup>。最近的荟萃分析表明，PET扫描用于淋巴瘤的疾病分期以及再分期时显示出很高的诊断敏感性及特异性<sup>63</sup>。在进行霍奇金淋巴瘤、DLBCL以及滤泡性淋巴瘤的诊断时，FDG-PET几乎普遍呈阳性结果<sup>64</sup>，在大约90%的T细胞淋巴瘤<sup>65</sup>以及结内MZL中呈阳性，但对结外MZL的敏感性较差<sup>66</sup>。然而，包括结节病、感染以及炎症在内的许多良性疾病能够导致PET扫描的假阳性，增加了解读难度。用PET扫描检测小于1cm的病灶不能可靠显示。目前，PET扫描是霍奇金淋巴瘤以及DLBCL治疗前评估的一部分，并且对其他组织学病变的选定患者可能也有助于诊治。根据新的缓解标准（见上文），治疗前PET在对疗效评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，联合PET-CT在很大程度上取代了专用CT扫描。与单独使用全剂量诊断CT或PET相比，该诊断检测方法在疾病分期和再分期过程中有明确

的优势<sup>67,68</sup>。在一项回顾性研究中，在对霍奇金病或高级别NHL患者的淋巴结和器官受累的检查中，发现与常规增强CT相比，使用低剂量非增强CT完成的PET-CT有更强的敏感性和特异性<sup>68</sup>。另一项近期前瞻性研究（47名患者；之前进行了CT诊断的患者除外）的初步结果显示，在对淋巴瘤中的淋巴结和结外病变进行评价时，低剂量非增强PET-CT与全剂量增强PET-CT相关性好<sup>67</sup>。但是，不进行静脉注射造影以及分辨率降低使得对一些患者的解剖定位及FDG高亲和性区域的解读变得困难。在进行淋巴瘤的初始分期以及疗效评价时，PET-CT扫描是否能够取代CT扫描诊断尚需要进行更深入的研究。专家组已经将PET-CT扫描作为一种对选定患者的可选检查程序。

## NHL支持治疗

支持治疗仍然是治疗NHL患者的重要组成部分，尤其在动态治疗期间。NHL支持治疗措施可包括（但并不仅限于）感染性并发症的治疗，肿瘤溶解综合征治疗，以及骨髓生长因子或血制品的使用。这些措施可通过增加患者耐受力、减少治疗相关毒性以及确保所计划的疗程准时实施，以使得NHL治疗利益最大化。由于骨髓移植治疗和/或基础的恶性肿瘤可导致严重的免疫抑制，血液系统恶性肿瘤患者发生感染性并发症的风险增加。例如，潜伏病毒的激活可发生于伴明显免疫抑制的NHL患者。

## 病毒再激活和感染

### 乙型肝炎病毒再激活

已报告称接受化疗±免疫制剂的患者中，发生乙型肝炎病毒（HBV）再激活<sup>69-75</sup>。伴淋巴恶性肿瘤的HBV携带者发生HBV激活和乙肝的风险较高<sup>76</sup>，尤其对于那些采用抗CD20单克隆抗体的患者（如利妥昔单抗和ofatumumab）<sup>77,78</sup>。采用含利妥昔单抗方案的患者中已有病例发生与HBV激活相关的肝衰竭和死亡<sup>77,79-82</sup>。

乙肝表面抗原（HBsAg）和核心抗体（HBcAb）检测可确定个人的HBV感染状况。由于乙肝疫苗的广泛使用，乙肝表面抗体（HBsAb）阳性的价值有限；然而，在一些少见的情况下，HBsAb水平可助于指导治疗。HBsAg或HBcAb呈阳性的恶性肿瘤患者在接受细胞毒性化疗时存在HBV激活的风险；大约20%–50%的HBsAg阳性患者和3%–45%的HBcAb阳性患者会发生HBV激活<sup>69, 70, 72, 75, 83–90</sup>。HBsAg假阴性结果可发生于慢性肝病者；因此，伴有肝炎病史且需行化疗的患者应进行病毒载量测量<sup>91</sup>。HBsAb阳性大体相当于保护性免疫，尽管HBcAb阳性患者在伴有明显免疫抑制时可能发生HBV再激活性疾病<sup>70, 92</sup>。采用含利妥昔单抗方案治疗的B细胞淋巴瘤组织恶性肿瘤的患者中，HBV再激活可发生于HBcAb阳性患者（伴或不伴HBsAb阳性），即便在治疗前HBsAg呈阴性的患者<sup>72, 85, 90</sup>。一项关于淋巴增殖性疾病患者HBV再激活的FDA安全报告的荟萃分析和评估称，HBcAb阳性时发生利妥昔单抗相关性HBV再激活几率增加<sup>84</sup>。对于HBV阴性患者（即HBsAg、HBsAb及HBcAb阴性）应强烈考虑接种HBV疫苗<sup>70, 93</sup>。

对于正在接受免疫抑制治疗的恶性血液病患者，治疗HBV再激活的推荐策略包括前期抗病毒预防或先驱性治疗。预防性方法包括给予HBsAg阳性或HBcAb阳性患者预防性抗病毒治疗，而不管病毒载量高低或是否出现HBV再激活的临床表现。先驱性治疗的另一种策略为采用高灵敏度定量测定HBV进行密切监测，并在HBV DNA载量增高时进行抗病毒治疗<sup>70</sup>。已发现使用拉米夫定进行抗病毒预防可降低采用免疫抑制细胞毒性制剂治疗的伴恶性血液病的HBsAg阳性患者发生HBV再激活的风险<sup>76, 94–97</sup>。关于HBsAg阳性淋巴瘤患者（N=30）的一项小型随机研究表明，拉米夫定抗病毒预防优于延迟的先驱性治疗（即根据血清样品中病毒DNA水平提示存在HBV再激活的血清学证据时给予抗病毒药物）<sup>94</sup>。延迟治疗组患者有53%发生HBV再激活，而预防组为0。对评估接受免疫抑制方案的HBsAg阳性淋巴瘤患者采用拉米夫定预防性治疗后受益情况的临床试验的一项荟萃分析表明，与未行预防性治疗患者相比，接受预防性治疗可显著降低HBV再激活几率（风险比=0.

21；95%CI，0.13–0.35），及降低HBV相关死亡率（趋势（风险比=0.68；95% CI，0.19–2.49）<sup>97</sup>。在治疗末次给药后，监测和抗病毒预防性治疗（或先驱性治疗）应至少持续6–12个月<sup>70</sup>。

尽管已经在接受免疫抑制抗肿瘤治疗的情况下评估了拉米夫定预防性治疗的疗效（如上文所述），最佳的抗病毒策略仍未确定。存在发生拉米夫定耐药的顾虑<sup>98–102</sup>。已经评估了阿德福韦联用拉米夫定对拉米夫定耐药的HBV感染患者的疗效<sup>103, 104</sup>。随机双盲III期研究已证实泰诺福韦对伴慢性HBV感染患者的抗病毒效果优于阿德福韦，在这种情况下是可作为首选药物的<sup>105</sup>；然而，关于该药用于癌症患者的资料十分有限。同样已在随机开放标签研究中评估了恩替卡韦和替比夫定对伴慢性HBV感染患者的疗效（与阿德福韦对比），证实两种药物抗病毒活性均优于阿德福韦<sup>106, 107</sup>。

NCCN专家组建议所有计划行含抗CD20单克隆抗体方案的患者进行HBsAg和HBcAb检查。对于HBsAg和/或HBcAb检查阳性的患者，应对HBV DNA进行基线定量PCR测定以确定病毒载量。但是，基线PCR阴性并不能排除病毒再激活的可能性。对于HBV高患病率地区（亚洲、非洲、东欧和南美洲部分地区）或HBV患病率未知地区的患者，对所有接受免疫治疗、化疗或化学免疫治疗的患者均应进行HBsAg和HBcAb检测。接受静脉注射免疫球蛋白（IVIG）的患者可能由于IVIG治疗而变为HBcAb阳性，尽管推荐进行HBV病毒载量监测<sup>108</sup>。建议HBsAg阳性及接受NHL治疗的患者采用预防性抗病毒治疗。对于HBsAg阴性但HBcAb阳性的患者，抗病毒预防性治疗同样为首选方法；然而，若这些患者同时伴有高水平HBsAb，可对其进行HBV病毒载量连续测量监测，并在病毒载量增加时给予先驱性抗病毒治疗。在治疗期间应当通过PCR每月对病毒载量进行监测，并治疗结束后每3个月进行一次。如果病毒载量始终测不到，应继续使用抗病毒药物进行预防。如果治疗后病毒载量未能下降，建议请肝病科医生会诊。如上所述，关于预防性治疗的抗病毒制剂存在几种选择。将根据机构标准或肝病及传染病会诊意见确定最佳



的选择。合适的预防性治疗持续时间还没有确定，但是专家组建议至少持续到抗肿瘤治疗结束之后最多12个月。

### 丙肝病毒相关B细胞NHL

病例对照研究已表明丙肝病毒(HCV)血清学阳性与发生NHL存在很大联系，尤其B细胞淋巴瘤<sup>109-117</sup>。在大规模人群或多中心病例对照研究中，伴B细胞组织学类型（包括弥漫性大B细胞淋巴瘤和边缘灰区淋巴瘤）患者发生丙肝病毒血清学阳性患病率不断增加<sup>111, 112, 115, 117</sup>。一项关于HCV感染患者（N=3209）的回顾性研究表明，持续性丙肝病毒感染患者发展成恶性淋巴瘤的累积发生率显著高于对含干扰素治疗存在持续病毒学应答（SVR）的患者（15年发生率2.6%对0%；P=0.016）<sup>118</sup>。基于多因素分析，持续性丙肝病毒感染仍然是发生恶性淋巴瘤的重大独立相关因素。该研究建议采用以干扰素为基础的治疗获SVR时可能减少HCV感染患者发生恶性淋巴瘤的几率<sup>118</sup>。

一些已发表的报告表明，使用抗病毒制剂（通常为，干扰素加士利巴韦林）治疗可使HCV阳性患者NHL病变消退<sup>119-124</sup>，这是HCV感染对发生淋巴组织增生性疾病的潜在致病作用的另外证据。在一项对大型系列伴惰性NHL的HCV阳性患者的多中心回顾性研究中，抗病毒治疗（干扰素或聚乙二醇干扰素，士利巴韦林）可使78%接受一线抗病毒制剂的患者获SVR（n=76），并可使56%初始治疗失败后以抗病毒制剂作为二线治疗的患者获SVR（n=18）<sup>119</sup>。对于此分析中的患者，不需对其淋巴瘤进行立即治疗。以抗病毒制剂作为一线治疗（47% CR）和作为二线治疗（27% CR）的两个亚组，其总的血液学缓解率为78%。以抗病毒制剂为一线治疗的患者组中，血液学缓解率与获SVR显著相关<sup>119</sup>。因此，对于不需要立即行（化学免疫治疗方案）抗肿瘤治疗的伴惰性NHL的HCV阳性患者，采用干扰素（士利巴韦林）作为初始治疗好像可使很高比例的患者发生淋巴瘤消退。对于采用抗肿瘤治疗后达到消退的HCV阳性NHL患者，抗病毒后续治疗可能会使疾病复发风险降低。一项对化疗后获CR的NHL患者（N=343；惰性和侵袭性组织学类型）的

回顾性研究中，采用抗病毒治疗（干扰素和利巴韦林；n=25）的HCV阳性患者亚组的无病生存率显著高于未接受抗病毒治疗的HCV阳性患者组（n=44）；5年随访的无复发生存率分别为76%和55%<sup>125</sup>。此外，对抗病毒制剂达SVR的患者中无一复发（n=0，共8），而对抗病毒制剂无应答患者中有29%（n=5，共17）复发。

HCV阳性NHL患者的最佳治疗尚有待确定。某些报告所称，伴惰性NHL和HCV血清学阳性患者，会从抗病毒治疗（作为初始治疗）中获益<sup>119, 121, 123, 124, 126</sup>。对于侵袭性NHL患者，一项来自Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA)临床研究（利妥昔单抗时代之前）的较早汇总资料分析表明，DLBCL患者HCV血清学阳性时生存率显著降低—部分由于某些HCV感染患者有严重肝脏中毒<sup>127</sup>。利妥昔单抗治疗时代随后一些研究表明，HCV血清学阳性在PFS或OS方面并不能对DLBCL患者做出解决预测<sup>128, 129</sup>。然而，HCV阳性患者发生化学免疫肝毒性的几率较高，证实了在GELA研究中的观察。

随着新型抗病毒制剂问世，慢性HCV感染的治疗改善，尤其那些针对HCV基因1型携带者的新药。对于HCV基因1型慢性携带者，直接作用抗病毒药物（DAA）联用标准抗病毒制剂（聚乙二醇干扰素和利巴韦林）的SVR率显著高于仅采用标准治疗患者<sup>130-133</sup>。特拉普韦和波塞普韦为最近经FDA许可可用于治疗HCV基因1型感染患者（联用聚乙二醇干扰素和利巴韦林）的DAA。美国肝病研究协会（AASLD）关于HCV感染治疗的更新指南建议将DAA纳入HCV基因1型感染患者的标准抗病毒治疗<sup>134</sup>。

NCCN专家组建议无症状的HCV阳性低分级B细胞NHL患者采用初始抗病毒治疗。按照AASLD指南，对于HCV基因1型患者应考虑采用含DAA的三重抗病毒治疗。根据NCCN的NHL指南，HCV阳性侵袭性B细胞NHL患者应初始采用合适的化学免疫治疗方案。在化学免疫治疗中和之后应严密监测肝功能检查和血清HCV RNA水平，以检测肝毒性状况。化学免疫治疗结束后达完全缓解的患者，应考虑给予抗病毒治疗。

### 巨细胞病毒再激活

巨细胞病毒(CMV)再激活可发生于正在接受阿仑单抗治疗的伴淋巴组织增生性恶性肿瘤患者(最常见为CLL/SLL),并最常发生于开始治疗后3-6周T细胞计数达最低时<sup>135-138</sup>。CMV再激活是应用阿仑单抗患者常见的感染性并发症,发生在多达25%的经治患者中<sup>137,139-143</sup>。当前预防CMV再激活的治疗惯例包括,若先于阿仑单抗治疗前出现CMV病毒血症则采用预防性更昔洛韦治疗(口服或IV)<sup>138</sup>,若在治疗过程中发现病毒载量增加则先驱性使用这些药物<sup>135,144,145</sup>。

CLL患者采用阿仑单抗治疗的一些研究已经证实使用常规CMV监测并联合更昔洛韦先驱性治疗在预防明显CMV疾病中的作用<sup>135-137,146</sup>。一项小型随机试验中淋巴细胞增生性疾病患者采用含阿仑单抗方案治疗(N=40),研究表明与口服万乃洛韦相比,口服缙更昔洛韦前期CMV预防性治疗可显著降低CMV再激活发生率(0%对35%; $P=0.004$ )<sup>138</sup>。

采用含阿仑单抗方案治疗的恶性血液病患者,应密切监测和治疗以防潜在发生CMV再激活。为此,用定量聚合酶链反应(PCR)化验定期监测CMV抗原是CMV再激活治疗中的一个有效措施<sup>144</sup>。NCCN指南专家组推荐阿仑单抗治疗期间和阿仑单抗治疗完成后2月内,常规监测CMV病毒血症(每2-3周1次)。

### 进行性多灶性脑白质病

进行性多灶性脑白质病(PML)是一种由潜伏的JC(John Cunningham)多瘤病毒导致的罕见但严重的、并且通常为致命性的中枢神经系统感染。PML病例通常发生于严重免疫功能低下患者,如艾滋病患者。伴有严重免疫抑制的恶性血液病患者(由于基础疾病和/或免疫抑制治疗)同样有发生PML的风险。在对57例病例(来自药物不良反应和报告项目研究)的一份报告中,有52例淋巴增殖性疾病患者在接受利妥昔单抗和其他治疗(包括造血干细胞移植或应用嘌呤类似物或烷化剂进行化疗)之后出现PML<sup>147</sup>。

利妥昔单抗最后一次给药至诊断出PML的中位时间为5.5个月。诊断出PML后至患者死亡的中位时间为2个月。病死率为90%<sup>147</sup>。利妥昔单抗的使用可使免疫功能低下的淋巴细胞增生性恶性肿瘤患者发生PML风险增加<sup>77</sup>。已有人报告CLL/SLL或其他型NHL患者采用利妥昔单抗(通常联合化疗)治疗后发生PML的病例<sup>148-157</sup>。使用含利妥昔单抗方案抗肿瘤治疗前或过程中,伴低CD4<sup>+</sup> T细胞的患者可能特别易患PML<sup>147,151,157</sup>。NHL患者接受其他抗CD20单克隆抗体ofatumumab<sup>78</sup>,或抗CD30抗体药物共轭brentuximab vedotin治疗,可能也存在发生PML的潜在风险<sup>158-160</sup>。

临床怀疑发生PML的神经系统症状和体征可包括意识模糊、运动无力或运动协调性差、视觉改变和/或语言改变<sup>147</sup>。PML的诊断常通过脑脊液(CSF)PCR检测,或在某些情况下通过脑活检组织分析得以确定。PML没有有效的治疗手段。应严密监测患者是否出现任何神经系统症状。目前尚无治疗前评估能够预测PML的发生的共识。

### 肿瘤溶解综合征

肿瘤溶解综合征(TLS)是种潜在的化疗的严重并发症,其特征是化疗使细胞分解,引起细胞内容物突然释放至血液而导致代谢异常。通常在开始化疗后的12-72个小时内观察到<sup>161</sup>。不经治疗的TLS会引起明显的代谢变化,导致心律失常、癫痫、肌肉失控、急性肾衰和甚至死亡。

Cairo和Bishop已将TLS分为实验室TLS和临床TLS。实验室TLS是指血清尿酸、钾或磷的水平升高25%或钙水平下降25%<sup>162</sup>。而临床TLS是指有临床毒性需要进行干预的实验室TLS。临床并发症可能包括肾功能不全、心律失常或癫痫。TLS的四种主要电解质异常为高钾血症、高尿酸血症、高磷血症和低钙血症。TLS相关的临床症状包括恶心呕吐、腹泻、癫痫、呼吸短促或心律失常。

如果能在化疗前预期到TLS的可能并开始治疗,那么就能很好的防治TLS。对TLS治疗的核心措施是输液和对高尿酸血症的控制。应该在化疗开始之前给予别嘌醇。尽管经过别嘌醇治疗但尿酸水平还是很高,或者患者肾功能不全,则应使用拉布立酶治疗。对于高钾血症和高磷血症,应当每6-8小时对电解质和肾脏功能进行监测和适当的干预。严密的临床监测有助于抢在并发症之前开始治疗,许多病例可进入ICU治疗。心脏监测或连续心电图可能有利于及早确定电解质相关的心脏异常。无尿急性肾衰患者可能需要进行透析。

别嘌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。别嘌醇能够减少尿酸的形成,并显示能够降低尿酸性尿路病的发病率<sup>163</sup>。由于这种药物抑制新尿酸的形成,而不是减少已经存在的尿酸,因此在开始治疗后需要几天的时间才能使尿酸的水平降至正常,因此可延迟化疗的开始时间。另外,别嘌醇可能导致黄嘌呤结晶在肾小管蓄积,从而导致急性阻塞性尿道疾病。别嘌醇还将会减少6-巯基嘌呤和大剂量甲氨蝶呤的清除。

拉布立酶是重组的尿酸氧化酶,能够催化尿酸向高可溶性、非毒性、且很容易排出体外的代谢产物的氧化反应。它已经被证明在预防和治疗恶性血液病儿童和成人患者的化疗引起的高尿酸血症时是安全和十分有效的<sup>164</sup>。一项国际体恤使用试验中,伴TLS风险患者采用化疗过程中(N=280参加),拉布立酶(0.20mg/kg/静脉输注1-7天)使所有被评估患者的高尿酸血症缓解(n=219,成人,n=97)<sup>164</sup>。伴高尿酸血症成年患者亚组中(n=27),平均尿酸水平由治疗前14.2mg/dL降至末次拉布立酶后24-48小时的0.5mg/dL。对于伴TLS风险的成年患者(但无基线高尿酸血症;n=70),平均尿酸水平由4.8mg/dL降至0.4mg/dL<sup>164</sup>。GRAAL1 (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte) 试验评估了拉布立酶(0.20 mg/kg/天,静脉输注3-7天,在化疗第0或1天开始)在诱导化疗中对伴侵袭性NHL的成年高尿酸血患者(N=100)治疗和预防的效果和安全性<sup>165</sup>。化疗

前,66%患者存在乳酸脱氢酶(LDH)水平升高,11%患者存在尿酸水平升高(>7.56mg/dL)。所有患者在化疗过程中尿酸水平正常及维持在正常范围内。尿酸水平在首次注射拉布立酶之后4小时内下降。此外,肌酐水平和其他代谢产物的水平也在给予拉布立酶之后得到控制<sup>165</sup>。

一项前瞻性多中心随机对照III期临床试验中,对比研究了拉布立酶和别嘌醇在患血液肿瘤并有高或潜在TLS风险的成人患者(N=275)中的疗效和安全性<sup>166</sup>。患者随机接受单药拉布立酶(0.20mg/kg/日,IV第1-5天;n=92),或拉布立酶联用别嘌醇(拉布立酶0.20mg/kg/日,IV第1-3天;别嘌醇300mg/日PO第3-5天;n=92),或单药别嘌醇(300mg/日PO第1-5天;n=91)。拉布立酶组尿酸缓解率(定义为第3-5天起所有血浆尿酸水平测量≤7.5mg/dL)为87%,拉布立酶联用别嘌醇组为78%,别嘌醇组为66%<sup>166</sup>。各组间发生临床TLS的几率相似,分别为3%、3%和4%。各组发生实验室TLS的几率分别为21%、27%和41%,拉布立酶组显著低于别嘌醇组(P=0.003)。在整体研究人群(87%对66%,如上,P=0.001)、高危TLS患者(89%对68%,P=0.001)以及基线高尿酸血症患者(90%对53%,P=0.015)中,拉布立酶的缓解率均优于别嘌醇。拉布立酶控制高尿酸血症患者血清尿酸的中位时间为给药后4小时,而拉布立酶和别嘌醇联合用药为4小时,别嘌醇为27小时<sup>166</sup>。报告成潜在由研究方案所致的超敏反应在拉布立酶组存在4%,联合治疗组存在1%;该实验中没有过敏反应或4级超敏反应的报告<sup>166</sup>。但是,拉布立酶可能诱发过敏反应。其他不良反应包括在葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症患者中引发高铁血红蛋白血症和严重溶血。单一固定剂量的拉布立酶(6mg)<sup>167,168</sup>或单一基于体重剂量的拉布立酶(0.05-0.15mg/kg)<sup>169,170</sup>已被证实对治疗伴高尿酸水平或伴TLS高危因素成年患者的有效性。一项最近I期随机试验对比研究了伴TLS高风险或伴TLS潜在风险的成年患者(N=80)采用单一剂量拉布立酶(0.15mg/kg,必要时继以附加天数治疗)或采用5天拉布立酶(0.15mg/kg/日)的疗效<sup>171</sup>。高风险患者(n=40)中位



治疗前尿酸水平为8.5mg/dL，伴潜在风险患者（n=40）该值为5.6mg/dL。在首次给予拉布立酶后4小时内，几乎所有受治患者（99%）显示尿酸水平正常；84%患者的尿酸水平无法被检测到（<0.7 mg/dL）<sup>171</sup>。拉布立酶单一剂量给药组中，85%患者的尿酸水平持续缓解，拉布立酶5天给药组有98%呈持续缓解。在伴高风险单一给药患者组中，6名患者接受了第二次剂量的拉布立酶以获得尿酸水平缓解<sup>171</sup>。

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。淋巴瘤母细胞淋巴瘤或伯基特淋巴瘤患者出现TLS的风险较高。少数情况下，巨块型DLBCL患者和白细胞计数高的CLL患者TLS的发生率相对较高。

《NCCN指南》建议在化疗前2-3天开始给予别嘌呤醇进行治疗，持续10-14天。建议对有以下任何一种危险因素的患者予以拉布立酶：存在任何高风险特征（即，伯基特淋巴瘤或淋巴瘤母细胞淋巴瘤；自发性TLS；白细胞计数升高；尿酸升高；骨髓受累；肾脏疾病或肿瘤对肾脏的侵袭）；需立即治疗的肿块型病变；充分的输液不可能；别嘌呤醇无效；或急性肾衰。在大多数情况下，用药一次已经足够；重复用药视具体情况而定。

### 概述章节参考文献

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013;63:11-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23335087>.
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 NL, 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 ML, Bentink S, Berger H, et al. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N Engl J Med* 2006;354:2419-2430. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16760442>.
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, Quaglini 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: clinicopathological 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

e-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, Troncone G, et al. Fine-needle cytology and flow cytometry immunophenotyping and subclassification of non-Hodgkin lymphoma: a critical review of 307 cases with technical suggestions. *Cancer* 2004;102:55-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14968418>.
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. 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>.
57. 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>.
58. 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>.
59. 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>.
60. 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>.
61. 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>.
62. 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>.
63. 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>.
64. 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>.
65. 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>.
66. Hoffmann M, Kletter K, Becherer A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) for staging and follow-up of marginal zone B-cell lymphoma. *Oncology* 2003;64:

336-340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12759529>.

67. 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>.

68. 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>.

69. 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>.

70. Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009;113:3147-3153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19144986>.

71. 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>.

72. Matsue K, Kimura S, Takanashi Y, et al. Reactivation of hepatitis B virus after rituximab-containing treatment in patients with CD20-positive B-cell lymphoma. *Cancer* 2010;116:4769-4776. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20597091>.

73. 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>.

74. 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>.

75. 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>.

76. Yeo W, Chan PKS, Ho WM, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:927-934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990649>.

77. Biogen Idec, Inc and Genentech, Inc. Prescribing Information. Rituxan (rituximab) Injection for Intravenous Use. 2011. Available at: <http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/rituxan-prescribing.pdf>. Accessed April 2011.

78. GlaxoSmithKline. Prescribing Information. ARZERRA (ofatumumab) Injection, for intravenous infusion. 2011. Available at: [http://us.gsk.com/products/assets/us\\_arzerra.pdf](http://us.gsk.com/products/assets/us_arzerra.pdf). Accessed June 2012.

79. Dervite I, Hober D, Morel P. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med* 2001;344:68-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11187122>.

80. Sera T, Hiasa Y, Michitaka K, et al. Anti-HBs-positive liver failure due to hepatitis B virus reactivation induced by rituximab. *Intern Med* 2006;45:721-724. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16819252>.

81. Wasmuth JC, Fischer HP, Sauerbruch T, Dumoulin FL. Fatal acute liver failure due to reactivation of hepatitis B following treatment with fludarabine/cyclophosphamide/rituximab for low grade non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Med Res* 2008;13:483-486. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19008178>.

82. Westhoff TH, Jochimsen F, Schmitt A, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood* 2003;102:1930. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12930732>.

83. Borentain P, Colson P, Coso D, et al. Clinical and virological factors associated with hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative and anti-HBc antibodies-positive patients undergoing chemotherapy and/or autologous stem cell transplantation for cancer. *J Viral Hepat* 2010;17:807-815. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20002298>.

84. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol* 2011;22:1170-1180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115603>.

85. Fukushima N, Mizuta T, Tanaka M, et al. Retrospective and prospective studies of hepatitis B virus reactivation in malignant lymphoma with occult HBV carrier. *Ann Oncol* 2009;20:2013-2017. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561036>.

86. Ji D, Cao J, Hong X, et al. Low incidence of hepatitis B virus reactivation during chemotherapy among diffuse large B-cell lymphoma patients who are HBsAg-negative/ HBcAb-positive: a multicenter retrospective study. *Eur J Haematol* 2010;85:243-250. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20491883>.

87. Koo YX, Tan DS, Tan IB, et al. Hepatitis B virus reactivation and role of antiviral prophylaxis in lymphoma patients with past hepatitis B virus infection who are receiving chemioimmunotherapy. *Cancer* 2010;116:115-121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19899164>.

88. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with hematological malignancies. *Br J Haematol* 2007;136:699-712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17338776>.

89. Lau GK, Leung YH, Fong DY, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2002;99:2324-2330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11895763>.

90. Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009;27:605-611. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075267>.



91. Brechot C, Degos F, Lugassy C, et al. Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1985;312:270-276. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2981408>.
92. Dhedin N, Douvin C, Kuentz M, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation* 1998;66:616-619. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9753342>.
93. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17256718>.
94. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003;125:1742-1749. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14724827>.
95. Rossi G, Pelizzari A, Motta M, Puoti M. Primary prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HbsAg carriers with lymphoid malignancies treated with chemotherapy. *Br J Haematol* 2001;115:58-62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11722410>.
96. Tsutsumi Y, Tanaka J, Kawamura T, et al. Possible efficacy of lamivudine treatment to prevent hepatitis B virus reactivation due to rituximab therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2004;83:58-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14513286>.
97. Ziakas PD, Karsaliakos P, Mylonakis E. Effect of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in lymphoma: a meta-analysis of published clinical trials and a decision tree addressing prolonged prophylaxis and maintenance. *Haematologica* 2009;94:998-1005. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19454492>.
98. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. *Lamivudine Clinical Investigation Group. Hepatology* 1998;27:1670-1677. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9620341>.
99. Gauthier J, Bourne EJ, Lutz MW, et al. Quantitation of hepatitis B viremia and emergence of YMDD variants in patients with chronic hepatitis B treated with lamivudine. *J Infect Dis* 1999;180:1757-1762. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10558928>.
100. Law JK, Ali JA, Harrigan PR, et al. Fatal postlymphoma chemotherapy hepatitis B reactivation secondary to the emergence of a YMDD mutant strain with lamivudine resistance in a noncirrhotic patient. *Am J Hematol* 2006;81:969-972. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16937392>.
101. Picardi M, Pane F, Quintarelli C, et al. Hepatitis B virus reactivation after fludarabine-based regimens for indolent non-Hodgkin's lymphomas: high prevalence of acquired viral genomic mutations. *Haematologica* 2003;88:1296-1303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14607759>.
102. Schnepf N, Sellier P, Bendenoun M, et al. Reactivation of lamivudine-resistant occult hepatitis B in an HIV-infected patient undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Virol* 2007;39:48-50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17368969>.
103. Cortezzi A, Vigano M, Zilioli VR, et al. Adefovir added to lamivudine for hepatitis B recurrent infection in refractory



B-cell chronic lymphocytic leukemia on prolonged therapy with C ampam-1H. J Clin Virol 2006;35:467-469. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16316778>.

104. Peters MG, Hann HW, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. Gastroenterology 2004;126:91-101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14699491>.

105. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. N Engl J Med 2008;359:2442-2455. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19052126>.

106. Chan HL, Heathcote EJ, Marcellin P, et al. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. Ann Intern Med 2007;147:745-754. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17909201>.

107. Leung N, Peng C-Y, Hann H-W, et al. Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: A randomized international study of entecavir versus adefovir. Hepatology 2009;49:72-79. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19065670>.

108. Arnold DM, Crowther MA, Meyer RM, et al. Misleading hepatitis B test results due to intravenous immunoglobulin administration: implications for a clinical trial of rituximab in immune thrombocytopenia. Transfusion 2010;50:2577-2581. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20576011>.

109. Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, et al. Prevalence of HCV infection in nongastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT. A

nn Oncol 2007;18:346-350. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071937>.

110. Arcaini L, Merli M, Volpetti S, et al. Indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: clinical and virological features and role of antiviral therapy. Clin Dev Immunol 2012;2012:638185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22956970>.

111. de Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM, et al. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:451-458. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18387498>.

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

113. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2003;125:1723-1732. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14724825>.

114. 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>.

115. Nieters A, Kallinowski B, Brennan P, et al. Hepatitis C and risk of lymphoma: results of the European multicenter case-control study EPILYMPH. Gastroenterology 2006;131:1879-1886. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17087949>.

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

117. Spinelli JJ, Lai AS, Krajden M, et al. Hepatitis C virus and risk of non-Hodgkin lymphoma in British Columbia, Canada. *Int J Cancer* 2008;122:630-633. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17935132>.

118. Kawamura Y, Ikeda K, Arase Y, et al. Viral elimination reduces incidence of malignant lymphoma in patients with hepatitis C. *Am J Med* 2007;120:1034-1041. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18060923>.

119. 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](http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_4/iv128.full.pdf+html).

120. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Systematic review: regression of lymphoproliferative disorders after treatment for hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:653-662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15771751>.

121. 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>.

122. Kelaidi C, Rollot F, Park S, et al. Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphom

as. *Leukemia* 2004;18:1711-1716. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284859>.

123. Tursi A, Brandimarte G, Torello M. Disappearance of gastric mucosa-associated lymphoid tissue in hepatitis C virus-positive patients after anti-hepatitis C virus therapy. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:360-363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15087696>.

124. 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>.

125. La Mura V, De Renzo A, Perna F, et al. Antiviral therapy after complete response to chemotherapy could be efficacious in HCV-positive non-Hodgkin's lymphoma. *J Hepatol* 2008;49:557-563. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18678434>.

126. Pellicelli AM, Marignani M, Zoli V, et al. Hepatitis C virus-related B cell subtypes in non Hodgkin's lymphoma. *World J Hepatol* 2011;3:278-284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22125661>.

127. Besson C, Canioni D, Lepage E, et al. Characteristics and outcome of diffuse large B-cell lymphoma in hepatitis C virus-positive patients in LNH 93 and LNH 98 Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte programs. *J Clin Oncol* 2006;24:953-960. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418500>.

128. Ennishi D, Maeda Y, Niitsu N, et al. Hepatic toxicity and prognosis in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis. *Blood* 2010;116:

5119–5125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823454>.

129. Nishikawa H, Tsudo M, Osaki Y. Clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma with hepatitis C virus infection in the rituximab era: a single center experience. *Oncol Rep* 2012;28:835–840. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22736295>.

130. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207–1217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21449784>.

131. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405–2416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21696307>.

132. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009;360:1827–1838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403902>.

133. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195–1206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21449783>.

134. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:1433–1444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21898493>.

135. 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>.

136. Moreton P, Kennedy B, Lucas G, et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol* 2005;23:2971–2979. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738539>.

137. 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>.

138. 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>.

139. 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>.

140. 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>.

141. 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>.
142. 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>.
143. 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>.
144. 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>.
145. 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>.
146. Montillo M, Schinkoethe T, Elter T. Eradication of minimal residual disease with alemtuzumab in B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) patients: the need for a standard method of detection and the potential impact of bone marrow clearance on disease outcome. *Cancer Invest* 2005;23:488-496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16203656>.
147. 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>.
148. Chakraborty S, Tarantolo SR, Treves J, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a HIV-Negative Patient with Small Lymphocytic Leukemia following Treatment with Rituximab. *Case Rep Oncol* 2011;4:136-142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21691572>.
149. D'Souza A, Wilson J, Mukherjee S, Jaiyesimi I. Progressive multifocal leukoencephalopathy in chronic lymphocytic leukemia: a report of three cases and review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10:E1-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20223720>.
150. Herold T, Seiler T, Egensperger R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after treatment with rituximab, fludarabine and cyclophosphamide in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2012;53:169-172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21812535>.
151. Hopfinger G, Plessl A, Grisold W, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab in a patient with relapsed follicular lymphoma and low IgG levels and a low CD4+ lymphocyte count. *Leuk Lymphoma* 2008;49:2367-2369. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19052987>.
152. Paues J, Vrethem M. Fatal progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with non-Hodgkin lymphoma treated with

rituximab. J Clin Virol 2010;48:291-293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20558102>.

153. Reddy N, Abel TW, Jagasia M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with follicular lymphoma treated with multiple courses of rituximab. Leuk Lymphoma 2009;50:460-462. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19266387>.

154. Sikkema T, Schuiling WJ, Hoogendoorn M. Progressive multifocal leukoencephalopathy during treatment with rituximab and CHOP chemotherapy in a patient with a diffuse large B-cell lymphoma. BMJ Case Rep 2013;2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23355583>.

155. Tuccori M, Focosi D, Blandizzi C, et al. Inclusion of rituximab in treatment protocols for non-Hodgkin's lymphomas and risk for progressive multifocal leukoencephalopathy. Oncologist 2010;15:1214-1219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041380>.

156. Tuccori M, Focosi D, Maggi F, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a report of three cases in HIV-negative patients with non-Hodgkin's lymphomas treated with rituximab. Ann Hematol 2010;89:519-522. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19727726>.

157. Yokoyama H, Watanabe T, Maruyama D, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with B-cell lymphoma during rituximab-containing chemotherapy: case report and review of the literature. Int J Hematol 2008;88:443-447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18855101>.

158. Seattle Genetics, Inc. ADCETRIS (brentuximab vedotin) for Injection. 2012. Available at: [http://www.adcetris.com/pdf/ADCETRIS\\_Prescribing\\_Information.pdf](http://www.adcetris.com/pdf/ADCETRIS_Prescribing_Information.pdf). Accessed May 2013.

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

160. Wagner-Johnston ND, Bartlett NL, Cashen A, Berger JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with Hodgkin lymphoma treated with brentuximab vedotin. Leuk Lymphoma 2012;53:2283-2286. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22424602>.

161. 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>.

162. 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>.

163. 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>.

164. 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>.



165. 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>.

166. 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>.

167. McDonnell AM, Lenz KL, Frei-Lahr DA, et al. Single-dose rasburicase 6 mg in the management of tumor lysis syndrome in adults. Pharmacotherapy 2006;26:806-812. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16716134>.

168. Vines AN, Shanholtz CB, Thompson JL. Fixed-dose rasburicase 6 mg for hyperuricemia and tumor lysis syndrome in high-risk cancer patients. Ann Pharmacother 2010;44:1529-1537. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20841516>.

169. Campara M, Shord SS, Haaf CM. Single-dose rasburicase for tumour lysis syndrome in adults: weight-based approach. J Clin Pharm Ther 2009;34:207-213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19250141>.

170. Knoebel RW, Lo M, Crank CW. Evaluation of a low, weight-based dose of rasburicase in adult patients for the treatment or prophylaxis of tumor lysis syndrome. J Oncol Pharm Pract 2011;17:147-154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20332174>.

171. Vadhan-Raj S, Fayad LE, Fanale MA, et al. A randomized trial of a single-dose rasburicase versus five-daily doses in patients at risk for tumor lysis syndrome. Ann Oncol 2012;23:1640-1645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22015451>.



## 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%<sup>1</sup>。CLL仍然是西方国家最常见的成年白血病，而在东亚地区则被认为是罕见的。单在美国，2013年预计有15,680例CLL新发患者，预计有4580患者死于该病<sup>2</sup>。形态学上，白血病细胞外观似小型、成熟淋巴细胞，可与较大或非典型细胞、裂解细胞、或幼淋巴细胞混合<sup>3</sup>。CLL的特征为这些白血病细胞在外周血、骨髓及淋巴组织中逐步累积。慢性淋巴细胞白血病 和小淋巴细胞淋巴瘤是同一种疾病的不同表现，治疗在很大程度上也相同<sup>4</sup>。主要区别在于，如果临床表现以淋巴结病变为主，一般诊断为 SLL；如果骨髓和血液也发现大量异常淋巴细胞时，则诊断为CLL。

### 诊断

诊断CLL要求每微升外周血中至少含5000个克隆性B淋巴细胞<sup>3</sup>。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<sup>5</sup>。大多数情况下，MBL有CLL的免疫表型（见下文）。MBL患者中常见“有利的”分子损伤，即IGHV突变和染色体del(13q)异常<sup>6</sup>。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/mcL，淋巴结小于1.5cm，无贫血或血小板减少）之间的初步分类。建议对所有诊断为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/mcL，且存在淋巴结病变和/或脾肿大<sup>3</sup>。

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。建议对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  $\kappa/\lambda$ 、CD19、CD20、CD5、CD23和CD10。可进一步采用石蜡切片行免疫表型检测，从而确定谱系和克隆性。

典型的免疫表型包括 CD5+、CD10-、CD19+、CD20弱阳性表达、表面免疫球蛋白弱阳性表达、CD23+、CD43+/- 以及细胞周期蛋白D1-。需要对CLL/SLL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号染色体三体和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，建议对病情进行观察时，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，不建议使用。

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用途<sup>7</sup>。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）更有效<sup>8,9</sup>。CLL研究协会进行的一项前瞻性研究证实，CpG寡核苷酸刺激与传统B细胞丝裂原刺激相比，更能检测到CLL的异常克隆。而且，用CpG寡核苷酸刺激中期细胞遗传学分析，所显示的克隆异常与间期FISH检测的结果一致，并且在不同细胞遗传学实验室间具有可重复性<sup>10</sup>。但是，用CpG刺激进行CLL细胞遗传学分析尚未普及。

## 预后影响因素

过去十年间,在CLL患者中,大量因素已被确定和评估,这些因素除了用于临床分期外,还可以提供有用的预后信息(详见后文讨论部分的“分期”)。这些因子包括血清标记物如胸苷激酶和 $\beta$ -2微球蛋白,基因标记物,包括IGHV突变和FISH检测的细胞遗传学异常(如del(13q), del(11q), del(17p)), CD38表达, ZAP-70表达<sup>11-22</sup>。

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<sup>12,17</sup>。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<sup>23</sup>。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<sup>24-27</sup>。

表达CD38( $\geq 7\%$  B淋巴细胞)<sup>12,13,19,25,26,28</sup>和/或ZAP-70( $\geq 20\%$  B淋巴细胞)<sup>11,20-22,29</sup>也与较短的无进展生存率(PFS)和总生存率(OS)相关。CD38和ZAP-70阳性均与非突变IGHV相关,并已经被建议作为IGHV突变状态的潜在替代标记物<sup>11,12,22</sup>。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<sup>18</sup>。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<sup>21,26</sup>。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果(例如距首次治疗的生存期)的更强预测因素<sup>21,29,30</sup>。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 $\beta$ -2微球蛋白水平升高已被证实是无治疗间隔、治疗反应和总体生存率的强独立预后预测因素,包括在一线化学免疫治疗的患者中<sup>31-33</sup>。 $\beta$ 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等人根据在常规临床实践过程中可获得的临床和实验室参数(年龄、 $\beta$ -2微球蛋白、绝对淋巴细胞计数、性别、Rai分期、受累淋巴结数目)制定了一个预后列线图,用于估计中位生存时间,以及5年和10年生存率。此外,根据列线图中六个参数之和,制定出了更为简化的预后指数,以便将初治CLL患者分为3个不同的危险组(低,中和高)<sup>34</sup>。低危组无法获得预计中位生存率。中危组和高危组的中位生存期分别为10年和5年。低危组5年生存率为97%,中危组为80%,高危组为55%;10年生存率分别为80%、52%和26%<sup>34</sup>。应当指出的是,尚缺乏足够的资料将最近确定的预后因素(如IGHV突变状态、ZAP-70、FISH检测的细胞遗传学异常)纳入该预后模型中(见最新预后列线图讨论章节,它包括除临床和实验室参数之外较新的生物因素,用来评估至首次治疗时间)。不过,一些研究已经独立地证实该项预后指数能够很好估计CLL初治患者,包括疾病早期(Rai 0期)患者,的生存概率和距首次治疗的生存期<sup>35,36</sup>。

FISH检测发现80%的CLL初治患者有细胞遗传学异常。最为常见的异常为del(13q)(55%),其次是del(11q)(18%),12号染色体三体(16%),del(17p)(7%)和del(6q)(7%)<sup>14</sup>。Del(13q)的预后较好,并且中位生存期最长(133个月)。Del(11q)经常与广泛的淋巴结病变、疾病进展和中位生存期较短(79个月)相关<sup>14,37</sup>。在11q缺失的患者中,ATM功能完全丧失的患者可能对辐射或细胞毒药物的反应降低,导致临床结果较差<sup>38</sup>。近期研究表明伴del(11q)初治患者对氟达拉滨和环磷酰胺联合治疗(FC)反应良好,提示氟达拉滨加用烷化剂可助于克服CLL患者del(11q)的不利预后意义<sup>26,39</sup>。Del(17p),可经常导致重要抑癌基因TP53发生异常,常预后很差,伴短无治疗间隔,短中位生存期(32个月)及对化疗反应差<sup>14</sup>。德国CLL研究组的一项III期随机CLL8研究(一线FC对利妥昔单抗联用FC[FCR])表明,Del(17p)和非突变IGHV均是生存率较差的独立预后因素,与治疗分组无关<sup>40,41</sup>。尽管FCR可显著改善伴del(17p)患者的PFS,

该亚组的3年PFS率仅为18%。此外，伴del(17p)患者的OS率介于FCR和FC组之间（3年OS率分别为38%和37%）<sup>40</sup>。Del(17p)对预后的重要性可能依赖于存在该异常恶性肿瘤细胞的比例。在UK CLL4试验中（对比一线治疗采用苯丁酸氮芥或氟达拉滨或FC），发现伴TP53缺失细胞占5-10%患者亚组（即del(17p13.1)）和无TP53缺失（缺失细胞比例<5%）患者亚组之间的结果相似；而伴TP53缺失细胞占10-20%患者亚组和伴TP53缺失细胞占>20%患者亚组之间的结果也相似<sup>26,42</sup>。伴TP53缺失细胞≥10%患者预后差，缓解率为29%（6%完全缓解或淋巴结部分缓解），中位生存时间<6月<sup>26</sup>。Del(17p)更常见于过往治疗过的患者（与初治患者相比），这一结果表明在治疗过程中，出现治疗驱动的克隆选择。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<sup>43</sup>。最近，有人制定出了用以估计至首次治疗时间的预后列线图，该图基于一个多变量模型，包括传统临床和实验室参数以及较新的预后因素（如FISH细胞遗传学，IGHV突变状态，及ZAP-70表达水平）<sup>44</sup>。以下因素被确定为估计至首次治疗较短时间的独立预后因素，并被纳入加权模型中以估计治疗几率（2年和4年时）及至首次治疗时间：颈部淋巴结尺寸增大，3个受累淋巴结部位，del(17p)或del(11q)，非突变IGHV状态，及升高的血清LDH水平<sup>44</sup>。此列线图可帮助确定新诊断的伴疾病进展高风险患者中，可能需要早期治疗的患者。

无del(17p)时亦可发现TP53异常<sup>45,46</sup>。关于氟达拉滨的研究发现TP53突变是生存期下降和化疗耐药的独立预测因子<sup>45-48</sup>。化疗耐药归因于剩余TP53等位基因的突变<sup>49</sup>。因此，TP53突变对生存率较差的预测，独立于17p染色体状态<sup>45,46</sup>。CLL8研究的一项分析中，TP53突变与显著降低PFS和OS结果相关，而与采用FCR或FC无关<sup>46</sup>。

一些大型前瞻性的随机研究对这些影响患者临床结果的因素进行了探讨。在CALGB9712研究（一线治疗同步对序贯联用氟达拉滨和利妥昔单抗）的长期随访中，发现非突变IGHV是缩短PFS和总体生存率的重要独立预测因

素，而具有不良风险特征的细胞遗传学异常（例如del(17p)或del(11q)）仍是生存期减短的独立预测因素<sup>50</sup>。在英国CLL4研究中，发现TP53缺失是预后不佳的最强预测因素<sup>26,47</sup>。在没有TP53缺失的患者亚组中，非突变IGHV/VH3-21使用和β2微球蛋白水平升高(>4mg/L)是PFS和总体生存率两者的重要独立预测因素<sup>26</sup>。此外，del(11q)和治疗分组为PFS的独立预后因素，年龄为OS的独立预后因素。在德国CLL8试验（一线采用FC或FCR）中，TP53突变、del(17p)、非突变IGHV、及治疗分组为PFS和OS结果重要独立预后因素<sup>46</sup>。

过去几年里，对CLL具有预后意义的其他常见的遗传病变已被确定。这些病变包括NOTCH1、SF3B1和/或BIRC3等基因突变。NOTCH1（一种原癌基因）突变发生于5-10%新诊断CLL患者，被认为与无治疗生存期和OS下降相关<sup>51-53</sup>。尽管NOTCH1突变往往与TP53异常相互排斥，其生存结局同样较差<sup>52</sup>。SF3B1突变（编码剪接因子）发生于约10-15%患者，在初治或难治CLL患者中同样与较差的PFS和/或OS相关<sup>51,53-55</sup>。最近对前述英国CLL4试验（评估一线治疗采用苯丁酸氮芥或氟达拉滨或FC联合方案）的分析表明，NOTCH1和SF3B1突变均与较差的OS相关，且根据多变量分析，两者对生存结局均具有独立预后意义<sup>51</sup>。BIRC3基因突变（为转录因子[NF-κB]编码信使负调节蛋白）被报告发生于约5%新发CLL患者；对于氟达拉滨难治性CLL病例，BIRC3突变存在率更高（约25%）<sup>56</sup>。近期研究表明BIRC3突变与化疗耐药存在相关性，预后差的情况类似于TP53异常病例<sup>56,57</sup>。

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。测量 $\beta$ 2微球蛋白可能会提供有用预后信息<sup>32,34</sup>。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。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，那么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，安阿伯分期系统在CLL/SLL中的作用有限。两种分期系统，Rai和Binet系统，无论是在常规临床实践中还是在临床试验环境下，目前在世界范围内广泛用于对CLL患者的评估<sup>58,59</sup>。两个分期系统都只靠体检（淋巴结受累，脾和/或肝增大）和血液参数（存在贫血或血小板减少）来评估肿瘤负荷程度。修订的Rai分类将患者分为3个风险组。低危（Rai 0期；中位生存150个月）患者的生存率与对应年龄的对照组生存率基本相同。中危（Rai I-II期；中位生存71-101个月）患者的生存期较短，特别是当并存有其他不良因素（例如淋巴细胞倍增时间短于1年）时。高危（Rai III-IV期；中位生存19个月）患者的预后差<sup>58</sup>。Binet分期系统是基于受累区域的数目及血红蛋白和血小板的水平，与Rai系统相似，与临床结果也有良好的相关性<sup>59</sup>。

## 缓解标准

美国国家癌症研究院资助的CLL工作组（NCI-WG）在1988年和1996年发表了诊断和治疗CLL的指南，主要用于促进临床试验设计和实施的一致性。大部分CLL临床试验在报告疗效时一直使用（直到最近）1996年NCI-WG指南中所列缓解标准<sup>60</sup>。在2008年，对NCI-WG指南进行了修订以反映最新的进展，比如我们对新的预后标记物、诊断参数及治疗的理解<sup>3</sup>。尤其是2008年指南在为日常临床实践或临床试验提供合适评估和疗效评估方面提供了进一步建议<sup>3</sup>。

在临床实践中，疗效评价涉及体检和血液参数的评估。对于完全缓解（CR），应满足以下所有标准（治疗结束后至少2个月）：外周血淋巴细胞计数 $<4 \times 10^9/L$ ；无淋巴结肿大（即可扪及的淋巴结直径应 $\leq 1.5\text{cm}$ ）；无脾大或肝大；无全身症状（即体重减轻、明显疲劳、发热、夜间盗汗）；以及无生长因子支持下的血细胞计数正常（即中性粒细胞 $>1.5 \times 10^9/L$ ，血小板 $>100 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 $>11\text{g/dL}$ ）<sup>3</sup>。对于部分缓解（PR），应满足以下至少2条标准并持续至少2个月：外周血淋巴细胞计数从基线水平下降至少50%，淋巴结肿大（根据多处受累淋巴结总和），肝大，和/或脾大；此外，至少有1项血细胞计数应达正常或比基线水平增加 $\geq 50\%$ ，至少持续2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）<sup>3</sup>。

疾病进展包括以下各项中的任何一项：淋巴细胞计数从基线水平升高至少50%，淋巴结肿大，肝大，或脾大，出现任何新的病变，或发生疾病所致的血细胞减少（即血小板计数从基线水平下降 $\geq 50\%$ ，血红蛋白水平从

基线水平下降 $>2\text{g/dL}$ )<sup>3</sup>。患者未发生疾病进展,但也未达到CR或PR标准,被认为是病情稳定。复发被定义为在初始CR或PR之后6个月或更长时间内,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<sup>3</sup>。

## 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。随着免疫治疗药物(如以细胞表面抗原为靶向的单克隆抗体,如CD20, CD52)和免疫调节剂(如来那度胺)的问世,带来了新的有效联合治疗方案,方案混合应用了具有不同作用机制的药物。目前正在大量临床试验,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

在早期临床试验中,苯丁酸氮芥+强的松在晚期初治CLL患者中的疗效与CVP(环磷酰胺、长春新碱、强的松)和CHOP(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松)治疗方案类似<sup>61</sup>。CALGB 9011随机试验评估了一线治疗采用氟达拉滨、苯丁酸氮芥或两药联用的疗效(N=509)<sup>62</sup>。联合治疗组由于过强的毒性反应提前中止;缓解率与单用氟达拉滨组相似。氟达拉滨与苯丁酸氮芥相比,显著提高CR率(20%对4%)、PR率(43%对33%)、中位缓解持续时间(25月对14月)和中位PFS(20月对14月)。研究发现两组的中位OS之间无显著差异(66个月对苯丁酸氮芥组56个月),虽然应该指出的是,研究资料中的一些患者曾在一个治疗组调到了另一组<sup>62</sup>。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)<sup>63</sup>。与CAP(58%)相比,氟达拉滨和CHOP具有相似的总缓解率(ORR: 71%);氟达拉滨(40%)、CHOP(30%)和CAP(15%)之间的CR率存在显著差异,尽管三者在中位生存时间方面相似(分别为69, 67和70个月)。发现与CHOP相比,氟达拉滨具有更好的耐受性。

由于CLL确诊的中位年龄为72岁(约70%患者确诊时 $\geq 65$ 岁)<sup>64</sup>,在治疗CLL过程中患者的身体素质对治疗方案的耐受性如何,已成为一个重要的考虑因素。年老CLL患者常伴有合并症,可使得患者对某些方案的耐受性降低<sup>65</sup>。由德国CLL研究组实施的一项III期随机试验(CLL5研究)中,年老患者(年龄 $>65$ 岁;中位年龄70岁)随机采用氟达拉滨或苯丁酸氮芥作为一线治疗(N=193)<sup>66</sup>。与苯丁酸氮芥相比,氟达拉滨在ORR(72%对51%), CR(7%对0%)和中位至治疗失败时间(18个月对11个月)方面均显著提高。然而,未发现氟达拉滨在PFS(中位19个月对18个月)或OS(中位46个月对64个月)方面存在优势<sup>66</sup>。因此,对不适于采用更强方案的年老CLL患者(或伴合并症患者)来讲,苯丁酸氮芥仍然是一个有效的治疗选择。

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)。作为一线治疗,利妥昔单抗单药治疗具有适度疗效,ORR为51%, CR为4%(基于标准4周输注; N=44);中位PFS约为19个月<sup>67</sup>。因为具有良好的耐受范围,利妥昔单抗单药方案可作为伴严重合并症或身体状况欠佳的年老CLL患者合适的治疗选择。同样评估了利妥昔单抗联用大剂量甲泼尼龙(HDMP)在小群体初治CLL患者(N=28)中的疗效<sup>68</sup>。患者中位年龄65岁,且很大一部分患者伴有基线水平的不利危险因素(如高危Rai分期占48%;非突变IGHV占57%;细胞遗传学异常占39%)。利妥昔单抗与HDMP联合用药治疗后,患者的ORR达96%, CR率为32%。中位随访36个月,中位PFS为30.5个月, OS率为96%<sup>68</sup>。在年龄 $>70$ 岁(n=8)的小型亚组中,所有患者出现缓解,且3名患者达到CR(38%)。

两项近期II期研究报告了联用利妥昔单抗和苯丁酸氮芥作为一线治疗对CLL患者(包括年老患者)的疗效<sup>69,70</sup>。在一项多中心意大利研究(N=85可被评估)中,年老患者(年老 $>60$ 岁;中位年龄70岁)接受苯丁酸氮芥和利妥昔单抗联合诱导治疗(最多8周期);随后缓解者随机采用利妥昔单抗维持治疗(每2月一次持续2年)或仅进行观察<sup>69</sup>。诱导治疗后,0



RR为81%，CR（由CT检查确定）占患者的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。一项英国的多中心研究中(N=100)，对初治患者（中位年龄70岁，范围为43-86岁）采用苯丁酸氮芥和利妥昔单抗联合方案，报告了类似的疗效和良好的安全范围；ORR和CR率分别为80%和12%<sup>70</sup>。该研究中中位PFS约为24个月。目前进行中的一项随机三期研究正对一线治疗采用苯丁酸氮芥+利妥昔单抗对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。在几项大型随机III期试验中，对比研究了相对年轻的初治CLL患者（中位年龄58-64岁）采用氟达拉滨和环磷酰胺（FC）联合方案或单独应用氟达拉滨的疗效<sup>42, 71, 72</sup>。FC联合治疗方案组在ORR（74-94%）、CR（23-38%）及PFS（中位32-48个月）方面显著优于单用氟达拉滨组<sup>42, 71, 72</sup>。这些研究中未发现两组间在OS结果方面存在显著差异。

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。CALGB 9712研究比较了氟达拉滨同步或序贯联用利妥昔单抗治疗初治CLL患者的疗效<sup>50, 73</sup>。同步治疗组有更高的ORR（90%对序贯治疗组的77%）和CR率（47%对28%），但同时以发生3或4级毒性（主要包括中性粒细胞减少和输液相关事件）的几率升高为代价。比较CALGB 9011临床试验中单用氟达拉滨治疗患者的结果和CALGB 9712研究中的汇总结果，提示在氟达拉滨基础上加用利妥昔单抗可延长PFS和OS<sup>74</sup>。CALGB 9712研究长期随访（中位随访117个月）结果显示，中位PFS为42个月（5年PFS率为27%）及中位OS为85个月<sup>50</sup>。

M. D. Anderson癌症中心对联用氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗（FCR）作为初始治疗(N=300)进行了评估，显示具有高水平ORR和CR率<sup>31, 75, 76</sup>。中位随访6年，ORR为95%（72%达CR）；中位至疾病进展时间为80个月，6年OS率为77%<sup>31</sup>。最近，一项大规模的国际随机三期临床试验（CLL8）显

示在以氟达拉滨为基础的化疗中加入利妥昔单抗，相比仅给予以氟达拉滨为基础的化疗，能够改善CLL患者的临床结果，包括缓解率、PFS和OS等<sup>40</sup>。在该试验中，身体健康的初治CLL患者（中位年龄61岁；N=817）随机接受最多6疗程的FCR或FC方案。FCR治疗方案与FC相比，具有较高的ORR（95%对88%）和CR率（44%对22%）。FCR和FC的中位PFS分别是52个月和33个月（P<0.001）。随机分组3年后，FCR方案组在PFS率（65%对45%；HR=0.56，95% CI 0.46 - 0.69；P<0.0001）和OS率（87%对83%；HR=0.67，95% CI 0.48 - 0.92；P<0.0001）方面均显著优于单用FC组。FCR治疗方案与FC相比，3级或4级中性粒细胞减少的发病率显著升高（34%对21%；P<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研究协会两个成员机构开展的一项II期试验中，联合喷司他丁、环磷酰胺和利妥昔单抗（PCR）在初治患者中表现出了显著的临床疗效，尽管很大比例患者（N=64）伴有不利危险预后因素（如高危Rai分期占53%；非突变IGHV占71%；FISH检查异常占52%）<sup>77</sup>。缓解者占91%（41% CR）；中位缓解持续时间（缓解者中）为34个月。该实验中所有患者的中位PFS约为33个月<sup>77</sup>。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。由美国肿瘤研究组织实施的一项基于社区的多中心III期随机试验（N=184）对比研究了PCR与FCR方案对初治患者（占80%）或仅经轻度治疗患者的疗效<sup>78</sup>。PCR组和FCR组之间的ORR相似（45%对57.5%），PCR组的CR率较低（7%对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<sup>78</sup>。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<sup>79</sup>。较高剂量喷司他丁联用利妥昔单抗（PR）的ORR为76%，CR占27%<sup>79</sup>。但是与PCR方案的过往数据相比，PR组较低，且中位无治疗生存期（16个月对PCR的30个月）缩短，提示环磷酰胺是PCR方案疗效的重要组成部分。

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<sup>80,81</sup>。一项枢纽性三期随机研究（n=319）对苯达莫司汀或苯丁酸氮芥治疗初治CLL患者的疗效和安全性进行了比较<sup>82,83</sup>。苯达莫司汀治疗组在ORR（68%对31%； $P<0.0001$ ）和CR率（31%对2%； $P<0.0001$ ）方面显著优于苯丁酸氮芥。中位观察54个月后，苯达莫司汀组中位PFS显著占优（21个月对9个月； $P<0.0001$ ）<sup>83,84</sup>。该实验中老年患者亚组（年龄>65岁）应用苯达莫司汀后也表现出较高缓解率和PFS获益<sup>85</sup>。与苯丁酸氮芥相比，苯达莫司汀发生3或4级血液系统毒性、感染及胃肠道事件的几率较高<sup>82</sup>。两组的OS则无显著差异，并且苯达莫司汀没有与苯丁酸氮芥之外的一线治疗药物的疗效进行过比较。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。德国CLL研究组的一项多中心II期试验（CLL2M研究）中，苯达莫司汀联用利妥昔单抗（BR）对初治患者（N=117）表现出高缓解率（ORR为88%；CR为23%），并在老年患者亚组中（年龄大于70岁）表现出相似的缓解率和生存结局<sup>86</sup>。中位缓解持续时间为31个月。中位观察27个月，所有患者中位PFS为34个月，OS率为90.5%。然而，BR方案似乎对伴del（17p）患者的疗效有限。在伴del（17p）患者小型亚组中（n=8），ORR（所有部分缓解）为37.5%，中位PFS仅为8个月<sup>86</sup>。<sup>87</sup>最常见的3或4级毒性包括血小板减少症（22%），中性粒细胞减少（20%），贫血（20%），过敏/输液反应（9%）和感染（8%）<sup>86</sup>。目前正在进行的一项III期随机试验对比研究了采用FCR和BR的疗效（CLL10研究）。同样正在进行中的一项III期随机试验，对比评估了一线治疗或二线治疗采用BR方案或利妥昔单抗联用苯丁酸氮芥（R-苯丁酸氮芥）方案对不宜行基于

氟达拉滨化学免疫治疗的CLL患者（由于年龄较大或伴合并症）的疗效。该试验的中期分析中，可用126名患者（中位年龄74岁，范围为44–91岁）的数据来进行评估（BR, n=58；R-苯丁酸氮芥, n=68）<sup>88</sup>。与R-苯丁酸氮芥组相比，BR组有较高比例患者伴有不利危险特征，包括del（17p）/del（11q）（12%对4%）及非突变IGHV（53%对38%）。在获得一线治疗的患者中（n=85），BR组的ORR为88%（CR占30%），R-苯丁酸氮芥组的ORR为80%（CR占13%）；这些缓解率与初治CLL患者采用BR<sup>86</sup>和R-苯丁酸氮芥<sup>69,70</sup>的II期试验所得数据相似。两组间的毒性谱相似，其最常见的3或4级毒性反应为中性粒细胞减少（BR, 32%；R-苯丁酸氮芥, 34%）<sup>88</sup>。

阿仑单抗是种人源化CD52单克隆抗体，已经或初步批准用于治疗氟达拉滨难治性CLL的患者（见下文关于“复发/难治性疾病”讨论章节），该药作为一线治疗时对CLL患者的临床活性（并批准用于本适应症）已获证实<sup>89,90,91–94</sup>。一项国际多中心随机III期研究（CAM307）中，297例初治CLL患者随机接受阿仑单抗或苯丁酸氮芥治疗<sup>90</sup>。与苯丁酸氮芥相比，阿仑单抗具有显著升高的ORR（83%对55%； $P<0.0001$ ）和CR率（24%对2%； $P<0.0001$ ）；此外，阿仑单抗组的PFS适度（但具有统计学意义）优于苯丁酸氮芥组（中位15个月对12个月；HR=0.58, 95% CI 0.43–0.77； $P=0.001$ ）。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%对20%）和较长的中位PFS（11个月对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%对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，两个治疗组均未能获得中位OS；两组间生存期无显著差异<sup>90</sup>。

来那度胺是种沙利度胺类似物，是适用于治疗多发性骨髓瘤和骨髓增生异常综合征的免疫调节剂。来那度胺通过对肿瘤微环境的影响发挥抗肿瘤活性，包括抑制血管生成，调节细胞因子产生，及激活免疫细胞<sup>95–100</sup>。一些研究已经评估了以单药来那度胺作为一线治疗的疗效。一项初治CL

L患者参与的II期研究（n=25）中，（随访21个月）来那度胺（初始剂量2.5mg/日，逐渐增加至10mg/日；28天周期中给药21天）的ORR为56%（所有患者为部分缓解，无CR），中位持续缓解期约17个月<sup>101</sup>。88%患者发生燃瘤反应，但均为1或2级反应。最常见的3或4级毒性反应包括中性粒细胞减少（72%；4级占32%），血小板减少症（28%；4级占16%）和贫血（20%；4级占4%）。36%患者出现3或4级感染或发热事件（4级发热性中性粒细胞减少占8%）。延长中位随访47个月，52%患者仍在接受治疗<sup>102</sup>。3年PFS和OS率分别为69%和85%。在长期治疗过程中反复出现骨髓抑制是常见的<sup>102</sup>。另一项II期研究评估了65岁及以上初治患者（N=60）采用来那度胺（初始剂量5mg/日，逐渐增加至25mg；28天周期中每日一次持续28天）的疗效<sup>103</sup>。该研究中，ORR为65%，CR占10%，不完全缓解（CRi；CR伴残留血细胞减少）占额外的5%。达到CR/CRi的中位时间为18个月（范围为9–27个月）。中位随访31个月，PFS和OS率分别为60%和88%<sup>103</sup>。有趣的是，伴非突变IGHV患者亚组（n=33）的ORR为76%，CR/CRi为24%。伴del(11q)患者亚组的ORR为64%，CR/CRi率为21%。del(17p)患者中无一获得缓解，该不利危险亚组的中位PFS仅为6个月。最常见的3或4级毒性反应包括中性粒细胞减少（83%；4级占67%）和血小板减少症（47%；4级占8%）。13%患者出现3或4级感染或发热事件。52%的患者出现燃瘤反应（都为1或2级事件）<sup>103</sup>。该研究最新的分析显示，31名患者（52%）获得缓解并持续36个月或更长；中位随访47个月，长期缓解者亚组的中位至治疗失败时间未能获得<sup>104</sup>。来那度胺在CLL一线治疗中表现出可喜的疗效，尤其对于年老患者及伴del(11q)患者。一项正在进行的随机III期研究评估了一线治疗采用来那度胺联合苯丁酸氮芥或单独采用苯丁酸氮芥对于65岁以上患者的疗效（ORIGIN试验）。同样评估了来那度胺联用其他药物的疗效，如利妥昔单抗。临床前研究显示，来那度胺可增加NK细胞活性，这会反过来潜在地放大由利妥昔单抗介导的抗体依赖性细胞的细胞毒性<sup>99,100</sup>。CLL研究协会的一项多中心II期研究中，初治CLL患者（N=69）采用来那度胺（初始剂量2.5mg/日，递增至10mg/日；28天周期中给药21天）联合利

妥昔单抗（第1周期中剂量递增至375mg/m<sup>2</sup>；第2周期中375mg/m<sup>2</sup>每周一次，持续4周；在第3–7周期第1日给药）治疗<sup>105</sup>。该试验中按年龄对患者进行分类（年龄<65岁，n=40；年龄≥65岁，n=29）。老年患者组仅有59%完成了计划的7个周期治疗，而较年轻组（小于65岁）有90%患者完成。燃瘤反应发生于74%患者，但几乎所有患者为1或2级反应。最常见3或4级毒性反应为中性粒细胞减少，被报告发生于51%的患者。中性粒细胞减少性发热发生于4名患者（6%）<sup>105</sup>。可被评估患者中（n=57），小于65岁患者组（n=35）ORR为94%（CR占20%），老年患者组（n=22）ORR为77%（CR占9%）。中位随访17个月年轻患者组中位PFS为19个月。由于随访时间较短，老年患者组PFS还未达到；中位随访7个月时预计PFS为85%<sup>105</sup>。

### 复发或难治性疾病

FCR方案对复发/难治性患者同样表现出高水平缓解率<sup>106,107</sup>。一项II期研究评估了FCR对复发/难治性CLL患者（N=284；中位2次过往治疗，范围1–10次）的疗效，ORR为74%，CR占30%<sup>107</sup>。中位PFS为21个月，预计中位生存期为47个月。与氟达拉滨敏感组相比，氟达拉滨难治性患者亚组（n=54）的ORR（56%对79%；*P*<0.001）和CR率（7%对39%；*P*<0.001）显著较低；氟达拉滨难治性CLL患者组的中位PFS（8个月对28个月；*P*<0.001）和OS（38个月对52个月；*P*<0.05）也显著较低<sup>107</sup>。此外，伴17号染色体异常（基于标准染色体核型）患者亚组（n=20）结果更差，ORR为35%（无CR），中位PFS为5个月，中位生存期仅为10.5个月。研究者的结论为最适合采用FCR治疗的患者为对氟达拉滨敏感、不伴17号染色体异常及过往治疗较少（<4个前方案）的患者<sup>107</sup>。FCR最常见的不良事件为血液学毒性，包括56%治疗周期中出现3或4级中性粒细胞减少，19.5%周期中出现3或4级血小板减少。肺炎或脓毒血症被报告发生于16%的患者<sup>107</sup>。最近，REACH随机三期试验在CLL患者（N=552）首次复发时，采用6个周期FCR和FC的疗效进行了比较<sup>108</sup>。在该研究中，排除过往接受过FC（作为联合用药）或利妥昔单抗的患者。此外，患者需对氟达拉滨敏感。中位随访时间为25个月后，与FC组相比，



FCR组患者的中位PFS（基于研究员的评估）显著改善（31个月对21个月； $P<0.001$ ）。独立评审委员会评估结果同样显示，FCR的中位PFS显著优于FC（27个月对22个月； $P=0.022$ ）。根据独立评审委员会评估结果，FCR方案在ORR（61%对49%； $P<0.005$ ）和CR（9%对3%； $P<0.005$ ）方面均显著占优<sup>108</sup>。随访时发现两治疗组之间的OS未见显著差异。根据该临床试验结果，FDA批准将利妥昔单抗联合氟达拉滨和环磷酰胺用于治疗过往治疗过的CD20阳性CLL患者。

喷司他丁联合环磷酰胺（PC）±利妥昔单抗（R）显示在过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<sup>109,110</sup>。在一项较小规模的复发/难治性CLL患者（ $N=23$ ；中位过往治疗为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%<sup>110</sup>。在评估PCR的一项研究中，过往治疗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%<sup>109</sup>。因此，PC和PCR方案的缓解率相似。但是，根据与PC方案进行的历史回顾性比较，PCR方案的中位缓解持续时间（25个月）长于PC方案（7个月），中位生存期也较长（PCR组为44个月，PC组为16个月）<sup>109</sup>。

在一个I-II期临床试验中，奥沙利铂、氟达拉滨、阿糖胞苷和利妥昔单抗（OFAR）的联合治疗在氟达拉滨难治性CLL患者和有Richter综合征的患者中显示出高活性（ $n=20$ ）<sup>111,112</sup>。Richter综合征患者的ORR为50%，氟达拉滨难治性CLL患者的ORR为33%<sup>111</sup>。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%<sup>111,112</sup>。

德国CLL研究组最近进行的一项二期临床试验中，给予CLL复发患者（ $N=78$ ；中位过往治疗为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%<sup>113,114</sup>。其中氟达拉滨难治性患者（ $n=2$

2）中的ORR为45.5%。在del（17p）（ $n=14$ ）患者中，仅1名患者（7%）出现病情缓解（达到CR标准）。中位随访24个月后，所有患者的中位PFS和OS分别是15个月和34个月。其中，del（17p）患者的预后较差，中位PFS和中位生存期分别仅为7个月和16个月<sup>114</sup>。最常见的3或4级不良事件包括血液学毒性（50%患者）和感染（13%，均为3级事件）<sup>114</sup>。正在进行中的一项III期随机试验，对比评估了一线治疗或二线治疗采用BR方案或R-苯丁酸氮芥方案对不宜行基于氟达拉滨化学免疫治疗的CLL患者（由于年龄较大或伴合并症）的疗效。该试验的中期分析中，可用126名患者（中位年龄74岁，范围为44-91岁）的数据来进行评估（BR， $n=58$ ；R-苯丁酸氮芥， $n=68$ ）<sup>88</sup>。在接受二线治疗患者中（ $n=51$ ；复发时间>一线治疗末次给药后12个月）BR组ORR为89%（CR占11%），R-苯丁酸氮芥组ORR为83%（CR占4%）<sup>88</sup>。

大剂量甲泼尼龙（HDMP）联合利妥昔单抗方案能够被难治性CLL患者（包括预后不良患者）很好耐受，并且治疗有效。在几项小型研究中，HDMP联用利妥昔单抗的ORR为78-93%，CR占14%-36%；中位PFS（或至进展时间）为7-15个月，且一项研究的中位生存期为20个月<sup>115-117</sup>。此外，该方案对氟达拉滨难治性和/或del（17p）患者也具有疗效<sup>115,116</sup>。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）<sup>115,117</sup>，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。

一项早期二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<sup>118</sup>。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）<sup>118</sup>。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<sup>91-93,119</sup>。在一项回顾性分析中，用阿仑单抗治疗过往治疗过的del（17p）患者，得到较好的ORR（49%）、PFS和OS（分别7和19个月）<sup>120</sup>。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<sup>118,121</sup>。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<sup>119, 122-124</sup>。阿仑单抗治疗过往大剂量治疗过的、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<sup>118, 121, 124</sup>。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%有出现CMV激活<sup>118, 121, 124-126</sup>。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，阿仑单抗联用氟达拉滨（FluCam方案）对复发性CLL患者（主要作为二线治疗）的ORR为82%-85%，CR率达13%-30%<sup>127-129</sup>。一项III期随机试验（N=335）中，FluCam组的PFS显著优于氟达拉滨单独用药组（24个月对16.5个月； $P=0.003$ ）；但该组感染率较高，其中41%的患者发生了感染（所有级别，包括CMV再激活），而氟达拉滨组为35%<sup>128, 129</sup>。在过往治疗过的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<sup>130</sup>。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。在一项二期研究中，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激活）<sup>131</sup>。在一项针对具高风险特征、过往大剂量治疗过的复发/难治性CLL患者（N=80；中位过往治疗种类为3种，范围是1-14种；39%是氟达拉滨难治性患者）的二期研究中，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<sup>132</sup>。CFAR方案的ORR为65%（CR占29%）；中位PFS和OS分别为11个月和17个月<sup>132</sup>。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de1（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。

一项初步II期研究显示单药来那度胺对复发/难治性CLL患者的ORR为32%-47%，CR占7%-9%<sup>97, 133</sup>。在伴de1（11q）的患者亚组中，ORR为39%-47%；而伴de1（17p）患者小型亚组的ORR仅为13%<sup>97, 133</sup>。燃瘤反应发生于58%患者（3或4级占8%）<sup>133</sup>。最常见的3或4级毒性反应包括中性粒细胞减少（70%），血小板减少症（45%），贫血（18%）和发热性中性粒细胞减少（15%）<sup>133</sup>。在这些较早期研究中采用了不同的来那度胺给药计划。一项研究中，患者初始采用来那度胺每日25mg间歇给药（21天/28天周期），为用于多发性骨髓瘤的给药方案；由于该研究第一批患者中有人发生肿瘤溶解综合征，起始剂量降至每日5mg，然后逐渐增加至每日25mg<sup>133</sup>。在另一项研究中，患者初始采用来那度胺每日10mg持续28天/28天周期；然后逐渐增加剂量至每日最高25mg<sup>97</sup>。在后一项研究中未有肿瘤溶解综合征报告发生。研究发现CLL患者初始治疗时采用治疗多发性骨髓瘤患者所采用的来那度胺“标准”25mg给药方案，存在过强的毒性反应（燃瘤反应、肿瘤溶解和骨髓抑制）<sup>95, 101, 133</sup>。最近，有人研究联用来那度胺与利妥昔单抗用于治疗复发/难治性患者。一项II期研究评估了来那度胺（自第1周期第9天起给药，初始剂量每日10mg；给药28天/28天周期）联用利妥昔单抗（第1周期给予375mg/m<sup>2</sup>每周一次，持续4周，在第3-12周期的第一天继续给药）对复发/难治性CLL患者（N=59；中位两次过往治疗）的疗效<sup>134, 135</sup>。ORR为66%，CR占12%；所有CR发现于治疗超过12或更长周期的患者。所有患者中位至治疗失败时间为17个月。没有达到中位OS，预期3年OS率为71%。伴de1（17p）患者亚组中（n=15），ORR为53%，与不伴de1（17p）患者亚组的70%之间并不存在显著性差异。然而，氟达拉滨无效的患者亚组（n=12）的ORR低于氟达拉滨敏感组（33%对70%； $P=0.04$ ）。此外，伴de1（17p）且同时对氟达拉滨无效的患者组的生存结局更差，中位OS低于10个月。最常见的3或4级毒性反应包括中性粒细胞减少（74%），血小板减少症（34%），及感染或发热事件（24%）。燃瘤反应发生于27%患者，但均为1或2级反应

<sup>135</sup>。



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<sup>136</sup>。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=111），结果显示ofatumumab治疗后，ORR在FA-ref和BF-ref患者中分别为51%和44%<sup>136</sup>。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%）<sup>137</sup>。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<sup>138-144</sup>。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<sup>143</sup>。中位随访39个月，3年PFS和OS率分别为37%和44%。前瞻性多中心临床试验（GCLLSG CLL3X研究）的最终结果也显示非清髓性异基因HSCT能够在大部分具有不良风险的CLL患者（定义为难治性、嘌呤类似物方案治疗后早期复发、自体SCT治疗后复发或出现不良基因异常的疾病进展）中诱导持续的MRD阴性无事件生存（EFS）<sup>144, 145</sup>。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<sup>145</sup>。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<sup>145</sup>。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<sup>146</sup>。

### 考虑功能状态和合并症

CLL主要影响老年人，中位确诊年龄为72岁；约70%患者确诊时≥65岁（40%确诊时≥75岁）<sup>64</sup>。尽管化学免疫治疗方案（如FCR）目前被认为是较年轻或身体状况较好的CLL患者（所谓“go-go”患者）的标准治疗方案<sup>40</sup>，年纪较大的身体状况欠佳的患者（但可能仍会从积极治疗中获益）因为器官功能下降和/或伴有合并症，而常无法耐受强烈的用药方案（所谓“slow-go”患者）<sup>65</sup>。在唯一已完成的III期随机试验（CLL5研究）中，专门招收了老年CLL患者（年龄≥65岁；N=193）以评估治疗效果（一线采用氟达拉滨对苯丁酸氮芥），参与试验时65%的患者存在至少1种疾病，三分之一患者存在2种或更多种合并症<sup>66</sup>。正如前面所讨论的，在PFS或OS方面氟达拉滨并不优于苯丁酸氮芥。在该试验中，基于多变量分析结果，血清β2微球蛋白升高和存在2种或更多合并症是短PFS和OS重要的独立预后因素。存在多种合并症是与病变分期或年龄相独立的不利预后因素<sup>66</sup>。有一些回顾性研究同样报告了合并症对CLL患者预后的负面影响<sup>147-149</sup>。所报告的最常见合并症包括高血压（19-53%）、冠心病（7-24%）、高脂血症或脂肪代谢疾病（16-38%）及糖尿病（10-21%）<sup>147-149</sup>。

这些研究结果强调了在评估个体患者整体“健康状况”时，除考虑患者年龄和体能状态，需要评估合并症情况。合并症常见于老年患者，器官功能（如肾，肝）及骨髓储备也均随着年龄的增长而下降。在定夺个体化治疗选择时必须考虑这些生理因素（尤其老年患者），因为某些药物的代谢或清除途径可能会影响其毒性谱和耐受性。有多种工具和评分系统可用以评估CLL患者所伴合并症，包括累积疾病等级量表（CIRS）、查尔森合并症指数及NCI合并症指数。

### NCCN建议

#### 局灶性SLL（安阿伯I期）

局部放疗（RT）是适合本类患者的诱导治疗。在极少数患者中放疗可能是禁忌的，或是由于合并症或可能的长期毒性存在而成为次优的治疗选择。

初始放疗后出现进展的局灶性SLL患者，可以按照以下建议（安阿伯II-I V期）进行治疗。

#### ***SLL（安阿伯II-IV期）或（Rai 0-IV期）***

一些患者中，疾病在早期可能有一个缓慢的发病过程；而在另外一些患者中，疾病快速进展至晚期，需要立即进行治疗。在无疾病症状的情况下，“观察等待”方法常适用于早期低危病变患者（Rai分期0；Binet A）。Binet B或伴中度风险病变（Rai分期I或II期）的患者，若出现疾病进展证据或出现症状，可能会在治疗中获益<sup>3</sup>。绝对淋巴细胞计数本身不是治疗指征，除非大于 $200-300 \times 10^9/L$ 或者出现白细胞淤滞相关症状。初始治疗指征包括以下<sup>3</sup>：明显的疾病相关的症状，包括严重疲劳、体重减轻、盗汗和无感染发热；危及终末器官功能；进行性巨块型病变（脾或淋巴结增大）；进行性骨髓衰竭（发生贫血或血小板减少或出现恶化）；或对皮质类固醇无反应的自身免疫性贫血/血小板减少。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。晚期或高风险CLL（Binet C；Rai分期III-IV）患者通常会表现为有症状的病变，并需要立即治疗。

鉴于本病目前尚不可治愈，《NCCN指南》建议的首选治疗是参加临床试验（如果在当地开展）。缺乏合适临床试验时，《指南》治疗建议基于以下因素而定，如患者整体健康状况（合并症指数/体能状态）、有无高危基因异常 [del(17p)或del(11q)]及患者年龄。对于存在症状性病变需要治疗的患者，NCCN专家组建议根据功能状态和合并症情况对患者进行分类。可使用已发布的分析工具（如CIRS）评估合并症状况<sup>150</sup>。对于体弱或存在严重合并症（“no go”患者）无法耐受嘌呤类似物治疗的患者，应给予姑息治疗（见下文）。功能状态良好的患者可采用更积极或更强烈治疗，并应通过FISH检测是否存在细胞遗传学异常。存在或不存在del(17p)及del(11q)，以及患者年龄，将有助于指导治疗选择，如下文所示。

#### ***伴明显合并症体弱患者***

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（±利妥昔单抗）、利妥昔单抗单药治疗或皮质类固醇冲击治疗。

#### ***不伴del(17p)或del(11q)的CLL***

##### ***一线治疗方案***

对于70岁及以上、或70岁以下但有明显合并症的患者，《NCCN指南》建议的治疗方案包括以烷化剂为基础的化疗（如，苯丁酸氮芥加或不加利妥昔单抗、苯达莫司汀加或不加利妥昔单抗）、阿仑单抗或利妥昔单抗单药治疗、氟达拉滨±利妥昔单抗、来那度胺、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》建议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）、或苯达莫司汀加或不加利妥昔单抗（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）。

在小于70岁无明显合并症的患者中，化学免疫治疗已经成为标准治疗方案<sup>40,50</sup>。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<sup>78</sup>。FCR和FR均为十分有效的治疗方案，目前还缺乏足够的I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果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<sup>151-153</sup>进行了研究，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建议。

## 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）<sup>154</sup>。如果一线治疗方案的缓解持续很长时间，《NCCN指南》专家组建议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，治疗方案包括减量FCR或PCR、苯达莫司汀士利妥昔单抗、HDMP+利妥昔单抗、苯丁酸氮芥士利妥昔单抗、Ofatumumab单药治疗、来那度胺士利妥昔单抗、阿仑单抗士利妥昔单抗、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》建议的治疗方案包括化学免疫治疗（如FCR、PCR、苯达莫司汀士利妥昔单抗、氟达拉滨+阿仑单抗、CHOP+利妥昔单抗、OFAR）、ofatumumab单药治疗、来那度胺士利妥昔单抗、阿仑单抗士利妥昔单抗、或HDMP+利妥昔单抗（见指南“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过往治疗方案的影响。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，建议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、或阿仑单抗士利妥昔单抗。

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》建议的治疗方案包括化学免疫治疗方案、ofatumumab单药治疗、来那度胺士利妥昔单抗、阿仑单抗士利妥昔单抗、或HDMP+利妥昔单抗（见指南“推荐治疗方案：伴del(17p)的CLL”获得具体治疗方案）。

## 伴del(11q)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、苯达莫司汀士利妥昔单抗、环磷酰胺和强的松士利妥昔单抗、来那度胺单药、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岁但不伴明显合并症的患者，一线治疗包括FCR、苯达莫司汀士利妥昔单抗或PCR。

对于一线治疗后CR的患者，疾病进展前仅进行观察或将其纳入临床试验。对于获完全缓解后发生疾病进展的患者，治疗方案取决于一线治疗后缓解持续的时间（与上述所讨论的“二线治疗”方案相似；同样见指南“推



荐治疗方案：伴del(11q)的CLL”获得具体方案）。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。

对一线治疗无效的患者以及在一线治疗后部分缓解但不符合异基因HSCT治疗资格的患者应当被纳入临床试验，或是用治疗复发或难治性疾病的二线治疗进行治疗（见指南“推荐治疗方案：伴del(11q)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患者在治疗过程中会出现Richter综合征（转化为DLBCL或霍奇金淋巴瘤）<sup>155-157</sup>。转化的发生率随着过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<sup>158</sup>。除了这些治疗方案外，《指南》中还包括hyper-CVA D+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<sup>159, 160</sup>。

在初始治疗出现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试验中，在初始治疗完全缓解或部分缓解之后接受异基因SCT的患者的预计累积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的患者，以及接受异基因HSCT治疗的复发或难治性疾病的患者（分别为75%、27%和21%， $P=0.019$ ）<sup>158</sup>。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，在过往治疗过的患者中更为普

遍<sup>161</sup>。在诊断为CLL之前的3年内，40%的患者已有低球蛋白血症<sup>162</sup>。过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<sup>163</sup>。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，但是生存结局并没有改善<sup>164-168</sup>。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<sup>169, 170</sup>。一些研究报道称，组胺2型（H2）受体阻断剂能够增强疫苗的作用<sup>171, 172</sup>。

在选定的（血清IVIG<500mg/dL）复发性窦肺感染、需要静脉输注抗生素或住院的患者中，《指南》建议监测IVIG水平，每月给予IVIG（0.3-0.5 g/kg）以维持约500mg/dL的最低水平。对于因给定治疗方案而对特定感染易感的患者，抗感染预防性治疗也适合使用。建议对治疗过程中和之后接受嘌呤类似物和/或阿仑单抗的患者进行抗病毒和肺囊虫预防性治疗。建议用阿昔洛韦或等效药物预防疱疹病毒感染，用磺胺甲基异噁唑-甲氧苄氨嘧啶或等效药物进行卡氏肺囊虫肺炎（PCP）的预防治疗。建议对所有患者每年注射流感疫苗和每5年注射肺炎球菌疫苗。所有活疫苗均应避免使用。CLL患者对流感疫苗的反应较差，应当告知他们即使进行过疫苗接种，也应当在流感季节多加小心。

伴淋巴恶性肿瘤的乙肝病毒携带者发生HBV激活和乙肝的风险较高<sup>173</sup>，尤其对于那些采用抗CD20单克隆抗体治疗的患者（如利妥昔单抗和ofatumumab）<sup>174, 175</sup>。关于预防乙肝病毒激活的治疗建议（包括监测和抗病毒药物预防或先驱性治疗）在《NHL指南》的综合支持治疗章节进行了论述。

巨细胞病毒（CMV）再激活是应用阿仑单抗患者常见的感染性事件，发生在多达25%的患者中<sup>89, 90, 118, 121, 124, 126</sup>。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）<sup>176</sup>，或治疗中病毒载量出现增加时，预先使用这些药物<sup>177, 178</sup>。

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<sup>179</sup>。《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<sup>180, 181</sup>。

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<sup>182</sup>。晚期疾病、非突变IGHV、血清 $\beta$ 2微球蛋白水平升高和ZAP-70高表达的患者也有发生AIHA的高风险<sup>182-185</sup>。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<sup>186</sup>。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<sup>186</sup>。PRCA在CLL患者中不太常见。

建议患者进行骨髓检查，以验证对自身免疫性血细胞减少症的诊断。另外建议对细小病毒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<sup>187</sup>和脾切除治疗。利妥昔单抗治疗自身免疫性血细胞减少症患者也是有效的<sup>188-194</sup>。皮质类固醇治疗ITP或AIHA比治疗PRCA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<sup>195-198</sup>。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<sup>182, 199</sup>。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。

### 燃瘤反应

燃瘤反应常被报告发生于采用来那度胺治疗的CLL患者。II期试验中复发/难治性CLL患者采用单药来那度胺治疗，约30-60%患者有发生燃瘤反应<sup>97, 133</sup>。报告称一线采用该药的情况下发生燃瘤反应的几率更高（约为50-90%）尽管这些反应仅限于1或2级事件<sup>101, 103</sup>。燃瘤反应通常表现为痛性淋巴结增大，可伴有脾脏增大、低热、皮疹、和/或骨痛。燃瘤反应更常发生于基线伴有淋巴结增大的患者（>5cm）<sup>97</sup>。采用含来那度胺方案治疗时出现燃瘤反应的患者，专家组建议采用类固醇治疗淋巴结肿大和炎症，使用抗组胺药治疗皮疹/瘙痒。治疗开始前伴巨块淋巴结（>5cm）患者，可考虑在治疗的前10-14天使用类固醇预防燃瘤反应。如果在开始使用来那度胺前先开始使用抗CD20单克隆抗体至少一周，采用联合治疗方案患者中严重的燃瘤反应通常比较罕见。

### 静脉血栓栓塞性疾病

对于伴骨髓增生异常综合征或多发性骨髓瘤的患者，来那度胺可使发生静脉血栓栓塞性疾病（深静脉血栓或肺栓塞）的风险增高，尤其在联用地塞米松或化疗药物时<sup>200-205</sup>。对于采用含来那度胺或沙利度胺联合治疗方案的多发性骨髓瘤患者，已发布的指南建议使用低分子量肝素或华法林进行预



防性抗凝治疗，以预防静脉血栓栓塞性疾病<sup>203</sup>。CLL患者采用来那度胺治疗也可伴有静脉血栓栓塞事件<sup>97, 133, 206</sup>，但目前并不常规进行预防性抗凝治疗。对基线时有极高血小板计数的患者，可考虑每日少量服用阿司匹林（每日81mg）。

### **肿瘤溶解综合征**

白细胞计数高的CLL患者可能会偶尔出现肿瘤溶解综合征（TLS），应按照指南中支持治疗章节“肿瘤溶解综合征”中的治疗方案进行相应处理。

### CLL部分参考文献

1. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997;89:3909-3918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166827>.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23335087>.
3. 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>.
4. 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>.
5. 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>.
6. 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>.
7. 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>.
8. 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>.
9. 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>.
10. 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>.
11. 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>.
12. Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic l

lymphocytic leukemia. Blood 1999;94:1840-1847. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477712>.

13. 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>.

14. 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>.

15. 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>.

16. 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>.

17. 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>.

18. 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>.

19. 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>.

20. 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>.

21. 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>.

22. 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>.

23. 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>.

24. 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>.

25. 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>.
26. 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>.
27. 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>.
28. 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>.
29. 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>.
30. 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>.
31. 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>.
32. 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](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/7034).
33. 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>.
34. 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>.
35. 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>.
36. 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>.
37. Neilson JR, Auer R, White D, et al. Deletions at 11q identify a subset of patients with typical CLL who show consistent di

sease progression and reduced survival. *Leukemia* 1997;11:1929-1932. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9369428>.

38. 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>.

39. 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>.

40. 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>.

41. 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>.

42. 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>.

43. 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>.

44. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, et al. Multivariable model for time to first treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:4088-4095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969505>.

45. 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>.

46. 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>.

47. 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>.

48. 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>.



49. 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>.
50. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Chemoimmunotherapy With Fludarabine and Rituximab Produces Extended Overall Survival and Progression-Free Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia: Long-Term Follow-Up of CALGB Study 9712. *J Clin Oncol* 2011;29:1349–1355. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21321292>.
51. Oscier DG, Rose-Zerilli MJ, Winkelmann N, et al. The clinical significance of NOTCH1 and SF3B1 mutations in the UK LRF CLL4 trial. *Blood* 2013;121:468–475. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23086750>.
52. Rossi D, Rasi S, Fabbri G, et al. Mutations of NOTCH1 are an independent predictor of survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2012;119:521–529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22077063>.
53. Wang L, Lawrence MS, Wan Y, et al. SF3B1 and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2011;365:2497–2506. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22150006>.
54. Quesada V, Conde L, Villamor N, et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet* 2012;44:47–52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22158541>.
55. Rossi D, Bruscaggin A, Spina V, et al. Mutations of the SF3B1 splicing factor in chronic lymphocytic leukemia: association with progression and fludarabine-refractoriness. *Blood* 2011;118:6904–6908. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22039264>.
56. Rossi D, Fangazio M, Rasi S, et al. Disruption of BIRC3 associates with fludarabine chemorefractoriness in TP53 wild-type chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2012;119:2854–2862. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22308293>.
57. Rossi D, Rasi S, Spina V, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23243274>.
58. 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>.
59. 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>.
60. 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>.
61. 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>.

62. 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>.
63. Leporrier M, Chevret S, Cazin B, et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood* 2001;98:2319-2325. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11588025>.
64. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Chronic Lymphocytic Leukemia. Bethesda, MD: 2012. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>. Accessed August 2012.
65. 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>.
66. 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>.
67. 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>.
68. 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>.
69. 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]. *Hematologica* 2011;96 (Supple 2):Abstract 532. Available at: <http://www.eventure-online.com/eventure/publicAbstractView.do?id=161508&congressId=4634>.
70. 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](http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_4/iv123.full.pdf+html).
71. 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>.
72. 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>.
73. 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 Leukem

ia Group B 9712 (CALGB 9712). Blood 2003;101:6-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393429>.

74. 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>.

75. 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>.

76. 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](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/6519).

77. 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>.

78. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18710132>.

<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/327>.

79. 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>.

80. 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>.

81. 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>.

82. 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>.

83. 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>.

84. Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol* 2012;159:67-77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22861163>.

85. 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]. *Blood* 2009;114:Abstract 2367. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/2367>.

86. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in Combination With Rituximab for Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30:3209-3216. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22869884>.

87. 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>.

88. Leblond V, Laribi K, Ilhan O, et al. Rituximab in Combination with Bendamustine or Chlorambucil for Treating Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Interim Results of a Phase IIIb Study (MaBLE) [abstract]. *Blood* 2012;120:Abstract 2744. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/2744>.

89. 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>.

90. 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>.

91. 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>.

92. 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>.

93. 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>.

94. 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>.

95. Andritsos LA, Johnson AJ, Lozanski G, et al. Higher doses of lenalidomide are associated with unacceptable toxicity including life-threatening tumor flare in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26:2519-2525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18427150>.
96. Corral LG, Haslett PA, Muller GW, et al. Differential cytokine modulation and T cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF- $\alpha$ . *J Immunol* 1999;163:380-386. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10384139>.
97. Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111:5291-5297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18334676>.
98. LeBlanc R, Hideshima T, Catley LP, et al. Immunomodulatory drug costimulates T cells via the B7-CD28 pathway. *Blood* 2004;103:1787-1790. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14512311>.
99. Reddy N, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Deeb G, et al. Immunomodulatory drugs stimulate natural killer-cell function, alter cytokine production by dendritic cells, and inhibit angiogenesis enhancing the anti-tumour activity of rituximab in vivo. *Br J Haematol* 2008;140:36-45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17995965>.
100. Wu L, Adams M, Carter T, et al. lenalidomide enhances natural killer cell and monocyte-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity of rituximab-treated CD20+ tumor cells. *Clin Cancer Res* 2008;14:4650-4657. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18628480>.
101. Chen CI, Bergsagel PL, Paul H, et al. Single-agent lenalidomide in the treatment of previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:1175-1181. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21189385>.
102. Chen C, Paul H, Wang T, et al. Long-Term Follow-up of a Phase 2 Study of Single Agent Lenalidomide in Previously Untreated, Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) [abstract]. *Blood* 2012;120:Abstract 718. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/718>.
103. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al. Lenalidomide as initial therapy of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011;118:3489-3498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21725050>.
104. Strati P, Keating MJ, Wierda WG, et al. Long-Lasting Responses with Lenalidomide As Initial Therapy of Elderly Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) [abstract]. *Blood* 2012;120:Abstract 3932. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/3932>.
105. James DF, Brown JR, Werner L, et al. Lenalidomide and Rituximab for the Initial Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) A Multicenter Study of the CLL Research Consortium [abstract]. *Blood* 2011;118:Abstract 291. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/291>.
106. 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>.



107. 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>.
108. 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>.
109. 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>.
110. 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>.
111. 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>.
112. 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>.
113. 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>.
114. 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;35:3559-3566. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844497>.
115. 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>.
116. 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>.
117. 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>.

118. 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>.
119. 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>.
120. 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>.
121. 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>.
122. 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>.
123. 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>.
124. 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>.
125. Cortelezzi A, Pasquini MC, Gardellini A, et al. Low-dose subcutaneous alemtuzumab in refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a prospective, single-arm multicentre study. *Leukemia* 2009;23:2027-2033. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19641526>.
126. 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>.
127. 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>.
128. Elter T, Gercheva-Kyuchukova L, Pylylpenko H, et al. Fludarabine plus alemtuzumab versus fludarabine alone in patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia: a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21992852>.
129. 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 Le

ukemia: 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>.

130. 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>.

131. 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>.

132. 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>.

133. Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. J Clin Oncol 2006;24:5343-5349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17088571>.

134. Badoux XC, Keating MJ, O'Brien S, et al. Final Analysis of a Phase 2 Study of Lenalidomide and Rituximab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) [abstract]. Blood 2011;118:Abstract 980. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/980>.

135. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al. Phase II Study of Lenalidomide and Rituximab As Salvage Therapy for Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol 2012;31:584-591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23270003>.

136. 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>.

137. 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>.

138. 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>.

139. Khouri IF, Keating MJ, Saliba RM, Champlin RE. Long-term follow-up of patients with CLL treated with allogeneic hematopoietic transplantation. Cytotherapy 2002;4:217-221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12194718>.

140. 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>.

141. Khouri IF, Saliba RM, Admirand J, et al. Graft-versus-leukemia effect after non-myeloablative haematopoietic transplantation

tion 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>.

142. 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>.

143. 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>.

144. 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>.

145. 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>.

146. 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>.

147. Cramer P, Goede V, Jenke P, et al. Impact of Different Chemotherapy Regimen in Comorbid Patients with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia: Metaanalysis of Two Phase-III-Trials of the German CLL Study Group [abstract]. Blood 2006;108:Abstract 2840. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/108/11/2840>.

148. Thurmes P, Call T, Slager S, et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma 2008;49:49-56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18203011>.

149. Reyes C, Satram-Hoang S, Hoang K, et al. What Is the Impact of Comorbidity Burden On Treatment Patterns and Outcomes in Elderly Chronic Lymphocytic Leukemia Patients? [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 758. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/758>.

150. 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>.

151. 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>.

152. 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>.
153. 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>.
154. 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>.
155. 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>.
156. 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>.
157. 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>.
158. 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>.
159. 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>.
160. 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>.
161. 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>.
162. 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>.
163. 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>.
164. 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>.



165. 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>.

166. 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>.

167. 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>.

168. 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>.

169. 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>.

170. 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>.

171. 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>.

172. 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>.

173. Yeo W, Chan PKS, Ho WM, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:927-934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990649>.

174. Biogen Idec, Inc and Genentech, Inc. Prescribing Information. Rituxan (rituximab) Injection for Intravenous Use. 2011. Available at: <http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/rituxan-prescribing.pdf>. Accessed April 2011.

175. GlaxoSmithKline. Prescribing Information. ARZERRA (ofatumumab) Injection, for intravenous infusion. 2011. Available at: [http://us.gsk.com/products/assets/us\\_arzerra.pdf](http://us.gsk.com/products/assets/us_arzerra.pdf). Accessed June 2012.

176. 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>.

177. 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>.

178. 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>.

179. 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>.

180. 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>.

181. 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>.

182. 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>.

183. 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>.

184. 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>.

185. 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>.

186. 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>.

187. 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>.

188. 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>.

189. 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>.

190. Berentsen S. Rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias. *Haematologica* 2007;92:1589-1596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18055980>.

191. 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>.

192. 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>.

193. 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>.

194. 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>.

195. 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>.

196. 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>.

197. 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>.

198. 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>.

199. 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>.

200. Celgene Corporation. Prescribing Information: REVLIMID [lenalidomide] capsules, for oral use. 2012 Available at: <http://www.revlimid.com/docs/Revlimid-Full-PI.pdf>. Accessed November 2012

201. Bennett CL, Angelotta C, Yarnold PR, et al. Thalidomide- and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer. *JAMA* 2006;296:2558-2560. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17148721>.

202. Gay F, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a comparative analysis of 411 patients. *Blood* 2010;115:1343-1350. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008302>.

203. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma

a. Leukemia 2008;22:414-423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18094721>.

204. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol 2010;11:29-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19853510>.

205. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med 2007;357:2133-2142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18032763>.

206. Aue G, Nelson Lozier J, Tian X, et al. Inflammation, TNFalpha and endothelial dysfunction link lenalidomide to venous thrombosis in chronic lymphocytic leukemia. Am J Hematol 2011;86:835-840. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21812019>.

## 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%<sup>1</sup>。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。滤泡性淋巴瘤具有的特征性免疫表型包括CD20+、CD10+、BCL2+、CD23+/-、CD43-、CD5-、CCND1-和BCL6+。在罕见的FL病例中也可以出现CD10-或BCL2-。在BCL2阴性的局限性病变年轻患者中，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<sup>2,3</sup>。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、安阿伯分期、受累淋巴结区的数目、血红蛋白水平和血清LDH水平进行分析的一个预后评分系统<sup>4</sup>。FLIPI的制定基于FL患者的大量回顾性资料，并确立了三种不同的预后组，5年生存率在54.5%-91%之间（在前利妥昔单抗治疗时代）<sup>4</sup>。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果进行了分析，并且根据FLIPI将患者分为三个不同的预后组<sup>5</sup>。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）<sup>6</sup>。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、 $\beta$ 2微球蛋白以及骨髓受累。FLIPI2能很好地预测治疗结果，并且将患者分为3个明显不同的风险组，其中3年无进展

生存（PFS）率的范围从51%到91%，OS率的范围从82%到99%；FLIPI-2同样能够在接受含利妥昔单抗方案治疗的患者中明确划分不同风险组，其PFS率的范围从57%至89%<sup>6</sup>。因此，对于接受利妥昔单抗为基础的高效方案治疗的患者，FLIPI-2可能有助于对其进行预后评估。FLIPI-1和FLIPI-2均可预测预后，但是这些指数评分尚未用于治疗方案的选择。

### 检查

FL的诊断性检查与其他淋巴瘤相似。对于新诊断的FL，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。实验室检查应包括标准的血液检查，包括CBC和白细胞分类、生化全项，以及血清LDH水平和血清 $\beta$ 2微球蛋白水平。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。尿酸检测和丙型肝炎相关检测可能在某些情况下有用。多数FL患者表现为播散性病变。局限性病变和播散性病变患者的治疗方法具有很大差异。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 $\geq 1.6$ cm）<sup>7,8</sup>以及骨髓穿刺，进行初始分期检查。如果考虑进行放射免疫治疗，建议行双侧空心针骨髓活检。在这种情况下，病理医生应提供所有细胞组分的百分比以及骨髓中细胞组分的百分比。如果观察作为初始治疗，骨髓活检可以延迟进行。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<sup>9</sup>。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。



## I-II期FL治疗选择

《NCCN FL指南》适用于1-2级FL患者。FL3A和FL3B病例通常按DLBCL的治疗推荐来治疗。

对于早期FL患者，受累野放疗（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果<sup>10-13</sup>。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%<sup>12,13</sup>。在上述两项研究中，41%的患者为疾病I期。影响15年PFS结果的因素包括疾病分期（疾病I期为66%对疾病II期为26%）和最大肿瘤直径（肿瘤<3cm为49%对肿瘤≥3cm为29%）。扩大野放疗和IFRT（分别是49%对40%）间，OS率没有显著差异<sup>13</sup>。另一项关于早期1-2级FL患者采用放疗的长期研究结果（±化疗）显示，中位OS为19年，15年OS率为62%<sup>1</sup>。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（1期至3A期）患者使用IFRT或缩野IFRT（仅受累淋巴结放疗），结果显示10年PFS和OS率分别为49%和66%<sup>10</sup>。缩小放射野大小并不影响PFS或OS结果。在IFRT相关毒性是个问题的早期FL患者中对单纯观察进行了评估。在一项对I-II期患者进行的回顾性分析中，被仔细选择（需大面部腹部照射野、老龄、对口干有顾虑、或患者拒绝）的没有接受立即放疗患者的结果与接受放疗患者的结果类似<sup>14</sup>。

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III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%<sup>15</sup>。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<sup>15</sup>。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<sup>16</sup>。

基于美国National LymphoCare研究患者的一项前瞻性分析，在I期FL患者亚组（使用骨髓活检和完整影像学资料进行严格分期，N=206）中评估了不同一线治疗方案的疗效<sup>17</sup>。一线治疗方案包括：仅采用观察治疗（“观察等待”）占17%，仅采用放疗占27%，利妥昔单抗单药治疗占12%，利妥昔单抗联合化疗（化学免疫治疗）占28%，含放疗的综合治疗（化学免疫治疗常先于放疗）占13%。中位随访57个月，单独放疗组中位PFS为72个月；其他治疗组还未达到中位PFS。在按肿瘤分级、LDH水平及是否存在B症状调整之后，化学免疫治疗或含RT综合治疗的PFS显著优于单独放疗或观察治疗<sup>17</sup>。单独RT、单独观察与利妥昔单抗单药组之间的PFS无显著差异。目前随访结果显示在不同治疗方法之间的OS结果并未存在显著差异<sup>17</sup>。研究者认为在如今治疗策略多样化的时代，早期症状性FL仅采用放疗的“标准”治疗方法已受到挑战。

近期一项多中心回顾性分析中评估了I期或II期FL患者（N=145）采用不同的一线治疗方案的疗效，包括单一观察（即“观察等待”）、单一化疗、单一放疗、放疗联合化疗、利妥昔单抗单药治疗、及利妥昔单抗联合化疗（化学免疫治疗）<sup>18</sup>。中位年龄55岁；58%伴有I期病变，42%伴有II期病变。肿块型病变存在于15%的患者。对于接受有效治疗的患者，单一利妥昔单抗组的CR率为57%，单一化疗组为69%，化学免疫治疗组为75%，单一放疗组为81%，放疗联合化疗组为95%<sup>18</sup>。7.5年时，与其他组相比（单一RT组19%，单一化疗组23%，放疗联合化疗组26%，及单一观察组26%； $P=0.00135$ ），化学免疫治疗组PFS率最高（60%）。然而，各组之间的7.5年OS率不存在显著性差异（单一放疗组66%，单独化疗组74%，放疗联合化疗组67%，单一观察组72%，化学免疫治疗组74%）<sup>18</sup>。

## II期（肿块型）及III-IV期疾病治疗决策

尽管治疗的发展已经能够改善FL患者的结果，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<sup>19-21</sup>。由于是在标准纳入利妥昔单抗治疗FL之前进行，这些研究对即刻治疗组使用化疗方案。

一项随机三期组间临床试验在晚期无症状FL（N=462）患者中评估了利妥昔单抗即刻治疗（±额外的利妥昔单抗维持治疗）对比观察等待的作用<sup>22</sup>。该研究的主要终点是随机分组至开始新治疗的时间。该研究的一份期中分析结果显示，与单纯观察相比，利妥昔单抗即刻治疗显著延长中位至开始新治疗的时间（4年时没有达到对33个月； $P<0.001$ ），并且中位PFS也显著延长（没有达到对约24个月； $P<0.001$ ）。但是考虑到研究中1个组涉及到早期治疗的开始，所选择的终点还是颇具争议；更合理的终点应该是“至开始第2次治疗的时间”。此外，OS在研究组间没有显著差异<sup>22</sup>。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三期临床试验（E4402研究：RESORT）中，对低肿瘤负荷的FL患者（通过GELF标准确定）给予标准剂量的利妥昔单抗，治疗缓解的患者被随机分组，一组进行利妥昔单抗的即刻维持治疗（ $n=140$ ），另一组则是在疾病进展后才使用利妥昔单抗进行再治疗的（ $n=134$ ）<sup>23</sup>。该研究的主要终点是至治疗失败的时间（TTF）。一项既定期中分析的结果显示，在随访时间为3.8年时，持续治疗组和再治疗组具有相似中位TTF（3.9年对3.6年）。与再治疗组相比，利妥昔单抗维持治疗具有更长的至开始细胞毒性治疗的时间（在3年时保持无细胞毒性治疗95%对86%）。但是在相似患者群中，与历史“观察等待”方法相比，这两种方法均推迟了细胞毒性治疗<sup>23</sup>。对OS结果的评估需要进行进一步的随访。

基于国际滤泡性淋巴瘤预后因素项目F2研究资料的一项近期分析中，对初始采用“观察等待”的伴低肿瘤负荷FL患者队列（ $n=107$ ）进行了疗效评

估<sup>24</sup>。该队列中所有患者均无症状，84%患者存在III或IV期病变。中位随访64个月，中位无治疗观察时间为55个月。54名患者（50%）需要治疗，在这些患者中，71%患者采用含利妥昔单抗方案作为一线治疗。多变量分析表明，侵犯超过4个淋巴结区是较短至初始治疗时间的显著独立预测因素。为了评估初始采用“观察等待”法是否对后续治疗存在不利影响，将该队列中的结果同F2研究中伴低肿瘤负荷的无症状FL患者初始采用含利妥昔单抗方案（ $n=242$ ）的结果作了对比<sup>24</sup>。用以对比的终点为无治疗失败时间（FFTF），定义是从确诊到发生以下事件的时间：治疗过程中疾病进展、开始补救性治疗、复发、或任何原因的死亡。在“观察等待”队列中，启用一线治疗不属于FFTF事件。“观察等待”队列的4年FFTF为79%，而初始采用含利妥昔单抗方案队列为69%；在调整基线疾病因素差异之后，两个队列间的结果并不存在显著差异。此外，5年OS率相似（87%对88%）<sup>24</sup>。研究者得出结论为，即便处于利妥昔单抗治疗时代，“观察等待”法仍是伴良性预后特征、低肿瘤负荷FL患者的有效治疗选择。

总体而言，以上研究的结果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<sup>25-27</sup>。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结果<sup>28-31</sup>。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<sup>32</sup>。

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<sup>28,33</sup>。德国低级别淋巴瘤研究组（GLSG）进行的一项前瞻性随机三期研究证实，作为初治晚期FL患者（ $N=428$ ）的一线治疗，R-CHOP比CHOP更具有优势。

R-CHOP可以使治疗失败的相对风险降低60%，明显延长至治疗失败的时间，提高ORR（但对CR率无影响），并且延长缓解持续时间<sup>29</sup>。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，结果无显著差异。但是，在接受干扰素维持治疗的患者（没有进行HDT/ASCR治疗）中，R-CHOP后加干扰素治疗与CHOP/干扰素相比，显著改善缓解持续时间（中位值没有达到对26个月）。此外，在由老年患者（年龄≥60岁）组成、进行干扰素维持治疗（不适合进行HDT/ASCR治疗）的亚组中，与CHOP/干扰素相比，R-CHOP/干扰素显著改善4年PFS率（62%对28%）和OS率（90%对81%）<sup>34</sup>。

一项随机III期研究中，与CVP（n=159）相比，在CVP化疗方案中加上利妥昔单抗（R-CVP；n=162）明显改善了初治FL患者的结果，且没有明显增加毒性反应<sup>30</sup>。中位随访53个月时，R-CVP治疗患者的ORR（81%对57%）、CR/CRu率（41%对10%）、中位至进展时间（34个月对15个月）和4年OS率（83%对77%）均获得改善<sup>31</sup>。

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上利妥昔单抗，改善了患者的结果<sup>35-38</sup>。一项二期临床研究在初治、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<sup>35</sup>。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结果均没有显著差异<sup>35</sup>。在一项前瞻性随机三期临床试验（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的结果较好<sup>36</sup>。总体而言，与单用FCM相比，R-FCM显著提高ORR（79%对58%；P=0.01）和CR率（33%对13%；P=0.005），改善中位PFS（16个月对10个月；P=

0.038）和中位OS（3年时未达到对24个月；P=0.003）。此外，在FL患者（n=65）亚组中，R-FCM与显著增加的中位PFS（3年时没有达到对21个月；P=0.014）相关，中位OS（两个治疗组均没有到达）没有显著差异<sup>36</sup>。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%对序贯组的59%）<sup>37</sup>。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%<sup>39</sup>。一项二期临床试验在复发/难治性、高肿瘤负荷（根据GELF标准；N=50）FL患者中对利妥昔单抗联合氟达拉滨和米托蒽醌（R-FM）进行了评估<sup>40</sup>。这些患者此前均未使用过利妥昔单抗、氟达拉滨和米托蒽醌。该治疗方案的ORR为84%（68%出现CR/CRu）。3年PFS率和OS率分别为47%和66%<sup>40</sup>。

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结果上具有优势。美国National Lympho Care研究的一份前瞻性、多中心观察性报告显示，在美国大量新诊断FL患者（N=2738）中，52%使用含利妥昔单抗的化学免疫治疗方案<sup>5</sup>。在这些患者中，最常用的治疗方案包括R-CHOP（55%）、R-CVP（23%）以及利妥昔单抗联合氟达拉滨为基础的治疗方案（R-Flu；15.5%）。在美国National Lympho Care研究中，一份对使用这些含利妥昔单抗治疗方案的患者的分析显示，2年PFS率与使用R-CHOP、R-CVP或R-Flu的患者（78%对72%对76%）相似<sup>41</sup>。但是2年OS率显示出显著差异（分别是94%对88%对91%），其中R-CHOP优于R-CVP，特别是R-CHOP在具有不良风险FLIPI分数患者中的OS优势更明显<sup>41</sup>。意大利淋巴瘤小组进行的一项三期随机临床试验（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<sup>42,43</sup>。该研究的主要终点是至治疗失败的时间（TTF）。



在中位随访为34个月后，随机分组至R-CVP组的患者中3年TTF率为46%，R-CHOP为62%（ $P=0.003$ 对R-CVP），R-FM为59%（ $P=0.006$ 对R-CVP）。3年PFS率分别为52%、68%和63%（ $P=0.011$ ）。治疗组之间在ORR或CR率方面并无显著性差异。该研究中所有患者的3年OS率为95%<sup>43</sup>。3或4级中性粒细胞减少较常发生于R-FM组，发生于64%患者，而R-CVP组为28%，R-CHOP组为50%。R-FM组的继发性恶性肿瘤发生率（8%）也常高于R-CVP组（2%）和R-CHOP组（3%）<sup>43</sup>。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<sup>44-46</sup>。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是比较差的<sup>33, 44-46</sup>。

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<sup>47, 48</sup>。苯达莫司汀（单药治疗或联合利妥昔单抗）显示在新诊断和过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<sup>49-55</sup>。一项StiL（惰性淋巴瘤研究组）开展的多中心随机开放标签三期研究将利妥昔单抗联合苯达莫司汀（BR）和R-CHOP作为一线治疗方案在晚期滤泡性、惰性和套细胞淋巴瘤患者（ $N=514$ ）中的疗效进行了比较<sup>56</sup>。该研究的主要终点是PFS，BR组PFS显著长于R-CHOP组（中位69.5个月对31个月；风险比=0.58，95% CI 0.44 - 0.74； $P<0.0001$ ）。FL患者亚组采用BR的PFS显著较长（ $n=279$ ；未达到 对41个月； $P=0.0072$ ）。两组间ORR相似（BR为93%；R-CHOP为91%），尽管BR组的CR率显著较高（40%对30%； $P=0.021$ ）<sup>56</sup>。中位随访45个月，两组间OS未见显著差异，两组中位OS均未达到。与R-CHOP组相比，BR方案发生严重不良事件的几率较低（19%对29%）。此外，BR发生3或4级中性粒

细胞减少（29%对69%）或感染（任何分级；37%对50%）的几率较低。与R-CHOP相比，BR方案更常发生红斑（16%对9%）和过敏性皮肤反应（15%对6%）。两组间发生继发性恶性肿瘤的几率相似，20例（8%）见于BR组，23例（9%）见于R-CHOP组<sup>56</sup>。另一项正在进行中的多中心随机开放标签II期研究，对比了BR方案与R-CHOP/R-CVP方案对初治惰性NHL或套细胞淋巴瘤患者的有效性和安全性（BRIGHT研究）<sup>57</sup>。可被评估患者中（ $N=419$ ），BR组的CR率（由一独立评审委员会评估）并不劣于R-CHOP/R-CVP组（31%对25%）。惰性NHL患者亚组CR率分别为27%和23%。与R-CHOP/R-CVP组相比，BR方案发生3或4级中性粒细胞减少的几率较少（根据实验室检查：44%对70%），但发生输注相关反应几率较高（6%对4%）。致命性不良事件在BR组发生于6名患者（3%），在R-CHOP/R-CVP组发生于1名患者（ $<1\%$ ）<sup>57</sup>。在一项二期多中心研究中，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%）<sup>54</sup>。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果类似<sup>54</sup>。

最近两项二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<sup>50, 51</sup>。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FL IPI，56%；中位过往治疗次数为4次）的研究中，ORR（ $n=29$ 位可评估的患者）为83%（CR率为52%）<sup>51</sup>。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<sup>51</sup>。另一项在复发/难治性FL患者（ $N=73$ ；高危FL IPI，38%；中位过往治疗次数为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%）<sup>50</sup>。中位缓解持续时间为12个月。在过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<sup>50</sup>。

已评估了免疫调节剂来那度胺（一种沙利度胺类似物，适于治疗多发性骨髓瘤和骨髓增生异常综合征）±利妥昔单抗，对初治和复发/难治性惰性NHL患者的疗效。在一项II期试验中，单药来那度胺对复发/难治性惰性NHL患者（N=43，中位3次过往治疗）的ORR率为23%（CR/CRu占7%）<sup>58</sup>。在FL患者亚组（n=22）中，ORR为27%。中位持续缓解时间长于16.5个月，没有达到。所有患者中位PFS为4.4个月<sup>58</sup>。一项正在进行中的随机II期试验，正评估单用来那度胺或来那度胺联用利妥昔单抗（CALGB 50401研究）对于复发FL患者（N=94；n=89可被评估）的疗效<sup>59</sup>。单用来那度胺组ORR为49%（CR占13%），联合治疗方案组为75%（CR占32%）。中位随访1.5年，联合治疗组中位EFS显著较高（2年 对1.2年；P=0.0063）。各组中约有19%的患者由于不良事件而终止治疗。单药治疗组和联合治疗组发生3或4级不良事件的患者比例类似（49%对52%；每组中4级事件均占9%）。最常见的3或4级毒性反应包括中性粒细胞减少（16%对19%）、疲劳（9%对14%）和血栓（16%对4%）<sup>59</sup>。一项II期研究中也评估了来那度胺和利妥昔单抗联合方案对初治惰性NHL患者的疗效（N=110，n=103可被评估）<sup>60</sup>。FL患者亚组中（n=46）ORR为98%（CR/CRu占87%），2年PFS为89%。治疗前PET呈阳性的FL患者（n=45），93%患者在治疗后获PET阴性缓解。3级或更高级别的中性粒细胞减少是常见的，共发生于40%患者。血栓形成发生于3名患者（3%）身上<sup>60</sup>。

放射标记免疫结合物<sup>131</sup>I-托西莫单抗<sup>61-64</sup>和<sup>90</sup>Y-替伊莫单抗<sup>65-69</sup>放射免疫治疗（RIT）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<sup>131</sup>I-托西莫单抗单药治疗作为初始治疗可诱发晚期FL患者（N=76）达到长期的临床缓解和分子生物学缓解<sup>61</sup>。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<sup>70</sup>。10年PFS和OS率分别约为40%和82%。在长期随访期间，11名患者（14%）出

现继发恶性肿瘤，1名患者（1%）在治疗大约8年后出现MDS<sup>70</sup>。一项国际II期试验中，<sup>90</sup>Y-替伊莫单抗作为一线治疗用于老年（年龄>50岁）伴I-II或IV期FL患者（N=59；中位年龄66岁，范围51-83岁）的治疗后6月时ORR为87%（CR占41%，CRu占15%）<sup>69</sup>。中位随访约31个月，中位PFS为26个月，中位OS未达到。<sup>90</sup>Y-替伊莫单抗作为一线治疗最常见的毒性反应包括3或4级血小板减少（48%；4级占7%）和中性粒细胞减少（32%；4级占17%）。未见3或4级非血液学毒性反应报告。2级感染发生于20%患者，2级GI毒性发生于10%患者<sup>69</sup>。

在过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<sup>131</sup>I-托西莫单抗比上一次正规化疗明显有效<sup>63</sup>。研究的最终结果表明<sup>131</sup>I-托西莫单抗使患者得到长期持久的完全缓解。在12位获得CR的患者中，中位缓解持续时间约为10年；其中5位保持CR（持续时间≥10年）的患者，他们此前均没有接受过利妥昔单抗的治疗<sup>71</sup>。在一项随机II期研究中，复发或难治性低分级、滤泡性或转化性淋巴瘤（N=143）患者采用<sup>90</sup>Y-替伊莫单抗在统计上和临床上都获得优于单用利妥昔单抗的ORR率（80%对56%）和CR率（30%对16%）<sup>66</sup>。中位随访44个月，<sup>90</sup>Y-替伊莫单抗组的中位TTP（15个月对10个月）和缓解持续时间（17个月对11个月）均长于利妥昔单抗组<sup>67</sup>。

### 诱导后RIT治疗

多个二期研究对一线化疗后使用<sup>131</sup>I-托西莫单抗<sup>72-75</sup>或是使用<sup>90</sup>Y-替伊莫单抗<sup>76-79</sup>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<sup>131</sup>I-托西莫单抗，ORR达到91%，其中CR率达69%<sup>74</sup>。中位随访5年，预计5年PFS率和OS率分别为67%和87%<sup>73</sup>。与历史数据进行比较，这些数据均显著优于单纯CHOP治疗。在一项多中心二期研究中，初治FL患者（N=30）CVP化疗后再使用<sup>131</sup>I-托西莫单抗，ORR达100%，CR率为93%。5年PFS率和OS率分别为56%和83%<sup>75</sup>。在一项SWOG/CALGB（S0016）进行的最新三期随机组间研究中，晚期FL患者（N=554；n=5



32位可评估的患者)被随机分为R-CHOP一线治疗组和CHOP后使用<sup>131</sup>I-托西莫单抗组(CHOP-RIT)做RIT巩固治疗<sup>80,81</sup>。中位随访4.9年后,估计2年PFS(76%对80%)和OS率(97%对93%)在R-CHOP组和CHOP-RIT组之间无显著差异。2个研究组的中位至进展时间均未达到。两组间ORR(两组均为84%)和CR率(分别为40%和45%)同样类似。与R-CHOP相比,CHOP-RIT发生3或4级血小板减少几率较高(18%对2%),但发生发热性中性粒细胞减少较低(10%对16%)。R-CHOP和CHOP-RIT发生继发性恶性肿瘤(9%对8%)和AML/MDS(1%对3%)的几率无差异<sup>81</sup>。一项正在进行的临床试验(SWOG研究S0801)中,对R-CHOP后使用RIT巩固与R-CHOP后继续使用利妥昔单抗维持进行评估,以确定哪一种方案更能提高疗效。

在国际三期临床试验(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<sup>90</sup>Y-替伊莫单抗或没有进一步治疗(只观察)<sup>78</sup>。中位随访5.5个年后,<sup>90</sup>Y-替伊莫单抗巩固组的5年PFS率为47%,而观察组为29%( $P<0.0001$ )。中位PFS分别是49个月和14个月<sup>82</sup>。中位随访高达7.3年长期随访报告显示,<sup>90</sup>Y-替伊莫单抗巩固治疗组预期8年PFS率为41%,而观察组仅为22%,中位PFS分别为4.1年和1.1年( $P<0.001$ )<sup>83</sup>。各组间没有观察到OS的显著差异。巩固治疗组发生继发性恶性肿瘤的几率高于观察组(13%对7%),但该差异无统计学意义。MDS/AML更频繁发生于巩固治疗组(3%对<1%),伴有显著增高的精算8年发生率(4.2%对0.6%; $P<0.042$ )。从随机分组至发生继发性恶性肿瘤的中位时间为58个月。该项FIT研究仅包括数量有限的应用利妥昔单抗联合化疗作为诱导治疗的患者(14%)<sup>78,83</sup>。在这些患者中,<sup>90</sup>Y-替伊莫单抗巩固治疗组预期8年PFS率为56%,而观察组仅为45%;中位PFS分别为>7.9年和4.9年。该亚组在PFS结果方面并未显示出显著性差异;然而,该试验不具备检验出亚组间统计学差异的能力(基于诱导治疗)<sup>83</sup>。因为仅有一小部分比例患者参加了含利妥昔单抗诱导治疗的FIT试验,接受含利妥昔单抗方案后采用RIT巩固

治疗的疗效无法被完全评估。如前面所述,正在进行中的SWOG S0801试验将评估RIT巩固治疗对接受含利妥昔单抗诱导治疗的FL患者的作用。

### 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OS<sup>84-86</sup>。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个月对7个月; $P=0.007$ )<sup>87</sup>。但是,出现进展时利妥昔单抗再次治疗与利妥昔单抗维持治疗的作用持续时间相同(31个月对27个月)<sup>87</sup>。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的一项随机三期研究(E1496)证实,利妥昔单抗维持治疗能够改善对CVP一线化疗有效的晚期惰性淋巴瘤患者(N=311;FL, n=282)的PFS<sup>88</sup>。所有CVP化疗后有效或病情稳定的晚期惰性淋巴瘤患者中,利妥昔单抗维持治疗组中的3年PFS为68%,与此相对照的是,观察对照组中为33%。对于FL患者亚组,相应PFS率分别为64%和33%;FL患者的3年OS率无显著变化(91%对86%)<sup>88</sup>。

一项三期随机PRIMA临床试验在一线化疗联合利妥昔单抗治疗有效的患者中,前瞻性地评价了利妥昔单抗维持治疗的作用。在该研究中,一线化疗免疫治疗(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)<sup>89</sup>。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)。在中位随访36月后,利妥昔单抗维持治疗组的3年PFS率为75%,而观察组为58%( $P=0.0001$ )<sup>90</sup>。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%<sup>90</sup>。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<sup>91-93</sup>。在一项GLSG进行的前瞻性三期随机研究中，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）<sup>91</sup>。在一项三期组间试验（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年对1.3年；P<0.001）<sup>92,93</sup>。无论使用哪种诱导治疗（CHOP或R-CHOP），均观察到PFS出现改善。中位随访6年，两个研究组之间的5年OS率无显著差异（74%对64%）<sup>93</sup>。

#### 诱导治疗后造血干细胞移植(HSCT)

HDT/ASCR已被证明能够延长复发或难治性患者的OS和PFS<sup>94-96</sup>。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<sup>97</sup>。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%）<sup>98,99</sup>。在IBMTR最近的报告中，清髓性与非清髓性HSCT移植有着相近的移植相关死亡率（TRM），但是非清髓性异基因HSCT与疾病进展的风险增加相关<sup>100</sup>。

#### FL的影像学检查

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。虽然PET-CT检查在目前被认为是伴侵袭性N

HL或霍奇金淋巴瘤患者治疗后疗效评估的标准组成部分，但其对于惰性淋巴瘤患者的作用尚不确定。

多项研究报告了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%）<sup>101-104</sup>。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<sup>103,105,106</sup>。此外，治疗后PET/CT扫描在惰性淋巴瘤患者中具有验证预后的作用。多项研究表明PET检查情况（即诱导治疗结束时PET阳性或PET阴性）与PFS结果存在关联。在这些研究中，PET阴性患者的PFS往往长于PET阳性患者<sup>101,106,107</sup>。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检查比CT检查是更准确的<sup>107</sup>。治疗后PET/CT阴性常表现为更优的PFS结果；PET/CT阴性组的中位PFS为48个月，而阳性组为17个月（P<0.001）<sup>107</sup>。基于来自PRIMA试验（FL患者）的资料，针对诱导治疗后FDG PET/CT检查的预后价值进行了一项探索性回顾分析。在这项试验中，使用含利妥昔单抗的化学免疫治疗的初治FL患者被随机分为利妥昔单抗维持组（连用2年）和观察组<sup>90</sup>。在进行诱导后PET/CT扫描的患者（n=122）中，PET/CT阳性患者的PFS率明显低于PET阴性患者（在42个月时33%对71%；P<0.001）<sup>108</sup>。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结果。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<sup>90</sup>。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%对77%，但是统计学差异不显著）；PET/CT阳性和阴性亚组均未达到中位PFS。此外，在该探索性分析中，PET/CT状态也与OS结果相关。诱导治疗后PET/CT阳性患者的OS显著低于PET/CT阴性患者（42个月时为78.5%对96.5%；P=0.001）<sup>90</sup>。

在近期一项前瞻性研究中，评估了FDG PET检查对一线治疗采用6周期R-CHOP的伴高肿瘤负荷FL患者（N=121；无利妥昔单抗维持治疗）的预后价值

<sup>109</sup>。在4周期R-CHOP后（中期PET）和治疗结束时（终末PET）进行了PET检查，并集中审阅了检查结果。PET阳性定义为Deauville 4或更高。接受中期PET检查的患者中（n=111），76%患者呈PET阴性。接受终末PET检查的患者中（n=106），78%患者呈PET阴性<sup>109</sup>。治疗结束时，几乎所有获得CR（根据IWC）的患者（98%）PET也呈阴性。中期PET结果与2年PFS明显相关（PET阴性组86%对阳性组61%； $P=0.0046$ ），但在OS方面无显著差异。终末PET阴性结果与较高2年PFS（87%对51%； $P<0.001$ ）和较高OS率（100%对88%； $P=0.013$ ）均明显相关<sup>109</sup>。这些研究表明治疗后影像学检查结果在预测FL患者生存结局方面可能存在作用。关于治疗结束时PET检查在指导诱导治疗后的治疗决策中是否存在价值，尚需进一步的前瞻性研究。

现只有极少资料显示随访监测性影像学检查在检测惰性NHL复发中存在潜在价值。一项早期回顾性研究中，在常规随访中对诱导治疗后获CR的伴I期-III期FL患者的临床、实验室及影像学检查结果进行了评估（N=257）<sup>110</sup>。随访过程中患者进行了腹部和/或盆腔CT。通常在治疗后5年内每3-6个月随访一次，之后每年随访一次。中位随访时间80个月（范围为13-209个月）。78名患者被检查出复发，且大多数复发（77%）发生于治疗后前5年内<sup>110</sup>。这些复发者中有11例由单一的腹部和/或盆腔CT检出。因此，在该分析中，初始CR患者中由常规CT监测检出的复发比例占4%<sup>110</sup>。一项最新的前瞻性研究评估了监测性PET检查对诱导治疗后获CR淋巴瘤患者（HL和NHL）的作用<sup>111</sup>。诱导治疗结束后前两年内每6个月复查一次PET，之后每年一次。在惰性NHL患者的队列中（n=78），6月时随访PET检查出10%患者存在真正复发（n=8/78），12个月时检出12%患者（n=8/68），18个月时检出9%患者（n=5/56），24个月时检出9%患者（n=4/47），36个月时检出8%患者（n=3/40），48个月时检出6%患者（n=2/34）<sup>111</sup>。在13名PET检查阳性而相应CT检查无异常的患者中，活检证实有8名患者存在复发。在47名PET阳性的复发患者中，38名可被CT检出，30名在PET检出的同时可根据临床表现检出。尚不清楚（PET）这种在部分患者中可早期发现复发的优

势是否可改善结果。在无证据可证明使用PET早期检测复发能改善生存结局的情况下，并不建议将PET作为治疗后获CR患者的常规监测。

FDG-PET检查可能在检测惰性NHL患者是否发生转化方面有用。研究显示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<sup>103</sup>。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<sup>112</sup>。

### I-II期疾病治疗的NCCN建议

对于I期或连续II期患者，受累野放疗（IFRT）是首选治疗（IFRT；24-30Gy，对于某些伴巨块型病变患者另加6Gy）。对于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。

对初始免疫治疗±化疗（但无RT）后获PR的患者，应考虑IFRT附加治疗。否则，对于获得临床PR（IFRT后）或CR的患者，最初5年，每3至6个月临床随访一次，进行全面体检和实验室检测，此后每年随访一次（或根据临床指征）。完成治疗后，行CT扫描影像学监测，最初2年内至少每6个月进行一次，此后至少每年进行一次（或根据临床指征）。初始治疗无效的患者应当按照如下所述的晚期患者的治疗方案进行治疗。

### II期（巨块型病变）和III-IV期疾病治疗的NCCN建议

正如前面提到的，在临床实践中，只有当晚期FL患者出现GELF标准下的治疗指征时，才能开始治疗。用以确定何时开始治疗的修订标准包括：FL引起的症状（不限于B症状）；危及终末器官功能；淋巴瘤继发的血细胞减少；肿块型病变（单个肿块>7cm或有3个或更多肿块大于3cm），脾大；疾病持续进展超过6个月。进行治疗决策时，应当考虑患者意愿，但没有临床指征仍希望被治疗的患者应当被纳入合适的临床试验中。应



当根据患者的年龄、疾病程度、合并症和治疗目标来选择高度个体化的治疗。在选择初始治疗时，计划进行HDT/ASCR的患者应避免使用具有过大骨髓毒性的方案。FL治疗中常用的化学免疫治疗方案（含利妥昔单抗）将增加乙肝病毒（HBV）再激化的风险，导致肝炎和肝功能衰竭。因此，开始治疗前，所有患者均应进行乙型肝炎检测（包括HBsAg和HBcAb检测）；乙肝阳性患者应定期监测病毒载量。此外，治疗方案应联合经验性抗病毒治疗或先期预防性治疗（参阅上文中支持治疗章节的“乙肝病毒再激活”讨论）。

### 一线治疗方案

在无合适的临床试验的情况下，有治疗指征的患者应当进行全身治疗。在选定病例中，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<sup>21</sup>。

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。由于缺乏显示R-CHOP和R-CVP哪个的疗效更优的随机临床试验，这两种方案均被认为适合进行一线治疗。在一项随机三期试验中，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。其他的建议方案包括利妥昔单抗单药治疗或者利妥昔单抗联合以氟达拉滨为基础的化疗。正如上文所述，对于年轻、体能适合的患者（可能考虑未来进行自体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。由于缺乏来自随机试验的额外资料，RIT被列为3类治疗选择。局部

巨块型或症状性患者如果无法耐受全身治疗，那么可以考虑使用IFRT（4-30Gy）±全身治疗缓解患者症状。

利妥昔单抗单药治疗是老年或体弱患者首选的一线治疗。环磷酰胺单药治疗与以环磷酰胺为基础的联合化疗有相等的OS和CR率<sup>113</sup>。对于年老或体弱患者的替代治疗，《NCCN指南》建议的方案还包括RIT、烷化剂为基础的化疗（环磷酰胺或苯丁酸氮芥）±利妥昔单抗。

### 一线巩固或维持治疗

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<sup>89,90</sup>，对于一线化学免疫治疗有效的患者，建议使用利妥昔单抗（每8周1次）维持治疗（1类推荐）最多2年。基于FIT临床试验的结果，放射免疫治疗（RIT）被建议用于接受一线化疗的患者（1类推荐）<sup>78,83</sup>。对于接受巩固治疗的患者，最初5年，每3至6个月临床随访一次，进行全面体检和实验室检测，此后每年随访一次（或根据临床指征进行随访）。完成治疗后，行CT扫描影像学监测，最初2年内至少每6个月进行一次，此后至少每年进行一次（或根据临床指征）。

### 疾病复发或进展的二线治疗

通常，一线治疗之后出现进展的患者能从二期观察中受益。因此，对复发或进展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。

### 二线巩固或延长给药

对于二线治疗后缓解的患者，建议（1类推荐）进行可选的利妥昔单抗（每12周给药1次，持续2年）维持治疗。但是，《NCCN指南》专家组认识到利妥昔单抗维持治疗对二线治疗的疗效可能会受到一线用利妥昔单抗维持治疗结果的影响。如果患者在一线利妥昔单抗维持治疗6个月内出现进展，二线维持治疗几乎没有临床价值。HDT/ASCR对于二线或三线治疗后缓解的患者是合适的巩固治疗方案。经过严格选择的患者也可以考虑进行异基因HSCT。对于接受巩固治疗的患者，最初5年，每3至6个月临床随访一次，进行全面体检和实验室检测，此后每年随访一次（或根据临床指征进行随访）。完成治疗后，行CT扫描影像学监测，最初2年内至少每6个月进行一次，此后至少每年进行一次（或根据临床指征）。

### 向DLBCL的组织学转化

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<sup>114,115</sup>。一般来说，向DLBCL的转化导致较差的临床结果。据报告，转化后的中位OS<2年<sup>115</sup>。但是，未接受化疗的局限性病变患者与新发生的DLBCL的临床结果类似，都比较好<sup>116</sup>。局限性转化患者的5年OS率为66%，而晚期患者为19%（ $P<0.0001$ ）<sup>115</sup>。

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，蒽环类为基础的化疗+利妥昔单抗±放疗是一种可选治疗方案。建议所有患者初始治疗之后参加临床试验。初始治疗有效（PR或CR）的患者可以考虑进行HDT/ASCR或异基因HSCT的巩固治疗。此外，初始治疗CR的患者可以选择进行观察，PR的患者可以考虑进行RI

T。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。



### 滤泡性淋巴瘤章节参考文献

1. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997;89:3909-3918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166827>.
2. Koster A, Tromp HA, Raemaekers JM, et al. The prognostic significance of the intra-follicular tumor cell proliferative rate in follicular lymphoma. *Haematologica* 2007;92:184-190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296567>.
3. Wang SA, Wang L, Hochberg EP, et al. Low histologic grade follicular lymphoma with high proliferation index: morphologic and clinical features. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1490-1496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16224216>.
4. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104:1258-1265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126323>.
5. Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR, et al. Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study. *J Clin Oncol* 2009;27:1202-1208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19204203>.
6. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 2009;27:4555-4562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652063>.
7. Bain BJ. Bone marrow trephine biopsy. *J Clin Pathol* 2001;54:737-742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11577117>.
8. 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>.
9. Schoder H, Noy A, Gonen M, et al. Intensity of 18fluorodeoxy glucose 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>.
10. 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>.
11. 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>.
12. 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>.
13. Wilder RB, Jones D, Tucker SL, et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol* 1996;36:103-109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648385>.

t Oncol Biol Phys 2001;51:1219-1227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11728680>.

14. 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>.

15. 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>.

16. 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>.

17. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. J Clin Oncol 2012;30:3368-3375. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22915662>.

18. Michallet A-S, Lebras LL, Bauwens DD, et al. Early Stage Follicular Lymphoma: Is There a Clinical Impact of First Line Treatment? [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 2722. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/2722>.

19. Young RC, Longo DL, Glatstein E, et al. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality

ty treatment. Semin Hematol 1988;25:11-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2456618>.

20. 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>.

21. Ardesna 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>.

22. Ardesna 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>.

23. 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>.

24. Solal-Celigny P, Bellei M, Marcheselli L, et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. J Clin Oncol 2012;30:3848-3853. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23008294>.

25. 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>.
26. 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>.
27. 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>.
28. 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>.
29. 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>.
30. 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>.
31. 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>.
32. 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>.
33. 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>.
34. 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>.
35. 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>.

36. 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>.

37. McLaughlin P, Hagemester 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>.

38. 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>.

39. 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>.

40. 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 (GOEL

AMS). *Cancer* 2010;116:4299-4308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20549824>.

41. 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>.

42. 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]. *Ann Oncol* 2011;22 (Suppl 4):Abstract 135. Available at: [http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl\\_4/iv128.full.pdf+html](http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_4/iv128.full.pdf+html).

43. Federico M, Luminari S, Dondi A, et al. R-CVP Versus R-CHOP Versus R-FM for the Initial Treatment of Patients With Advanced-Stage Follicular Lymphoma: Results of the FOLL05 Trial Conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23530110>.

44. 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>.

45. 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>.



46. 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>.

47. 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>.

48. 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>.

49. 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>.

50. 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>.

51. 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>.

52. 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>.

53. 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>.

54. 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>.

55. 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>.

56. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23433739>.



57. Flinn IW, Van der Jagt RH, Kahl BS, et al. An Open-Label, Randomized Study of Bendamustine and Rituximab (BR) Compared with Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone (R-CVP) or Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in First-Line Treatment of Patients with Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) or Mantle Cell Lymphoma (MCL): The Bright Study [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 902. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/902>.

58. Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:5404-5409. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805688>.

59. Leonard J, Jung S-H, Johnson JL, et al. CALGB 50401: A randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma [abstract]. J Clin Oncol 2012;30:Abstract 8000. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15\\_suppl/8000](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/8000).

60. Fowler NH, Neelapu SS, Hagemeister FB, et al. Lenalidomide and Rituximab for Untreated Indolent Lymphoma: Final Results of a Phase II Study [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 901. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/901>.

61. 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>.

62. 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 lymphoma.

J Clin Oncol 2000;18:1316-1323. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10715303>.

63. 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>.

64. 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>.

65. 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>.

66. 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>.

67. 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>.

68. Scholz CW, Pinto A, Linkesch W, et al. 90Yttrium ibritumomab tiuxetan as first line treatment for follicular lymphoma. fir

st 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>.

69. Scholz CW, Pinto A, Linkesch W, et al. (90)Yttrium-ibritumomab-tiuxetan as first-line treatment for follicular lymphoma: 30 months of follow-up data from an international multicenter phase II clinical trial. J Clin Oncol 2013;31:308-313. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233718>.

70. 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>.

71. 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>.

72. 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>.

73. Press OW, Unger JM, Brazier 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>.

74. Press OW, Unger JM, Brazier 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>.

75. 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>.

76. Hainsworth JD, Spiegel DR, Markus TM, et al. Rituximab plus short-duration chemotherapy followed by Yttrium-90 Ibritumomab tiuxetan as first-line treatment for patients with follicular non-Hodgkin lymphoma: a phase II trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium. Clin Lymphoma Myeloma 2009;9:223-228. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19525191>.

77. 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>.

78. 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>.

79. 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

1: a phase II non-randomised trial (FLUMIZ). Lancet Oncol 2008; 9:352-358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18342572>.

80. 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>.

81. Press OW, Unger JM, Rimsza LM, et al. Phase III randomized intergroup trial of CHOP plus rituximab compared with CHOP chemotherapy plus (131)iodine-tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin lymphoma: SWOG S0016. J Clin Oncol 2013; 31:314-320. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233710>.

82. 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>.

83. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. 90Yttrium-Ibritumomab Tiuxetan Consolidation of First Remission in Advanced-Stage Follicular Non-Hodgkin Lymphoma: Updated Results After a Median Follow-Up of 7.3 Years From the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent Trial. J Clin Oncol 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23547079>.

84. Ghilmini 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>.

85. 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>.

86. 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>.

87. Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, et al. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus retreatment 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>.

88. 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>.

89. Salles GA, Seymour JF, Feugier P, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with untreated high tumor burden for

llicular 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](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/8004).

90. 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>.

91. 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>.

92. 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>.

93. 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>.

94. Freedman AS, Neuberg D, Mauch P, et al. Long-term follow-up of autologous bone marrow transplantation in patients with rela

psed follicular lymphoma. Blood 1999;94:3325-3333. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10552941>.

95. 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>.

96. 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>.

97. 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>.

98. 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>.

99. 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>.

100. Hari P, Carreras J, Zhang M-J, et al. Allogeneic transplants in follicular lymphoma: higher risk of disease progression a



fter reduced-intensity compared to myeloablative conditioning. Biol Blood Marrow Transplant 2008;14:236-245. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18215784>.

101. 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>.

102. 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>.

103. 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>.

104. 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>.

105. 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>.

106. 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>.

107. 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>.

108. 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>.

109. Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, et al. Impact of [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Response Evaluation in Patients With High-Tumor Burden Follicular Lymphoma Treated With Immunochemotherapy: A Prospective Study From the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. J Clin Oncol 2012;30:4317-4322. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109699>.

110. Oh YK, Ha CS, Samuels BI, et al. Stages I-III follicular lymphoma: role of CT of the abdomen and pelvis in follow-up studies. Radiology 1999;210:483-486. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10207433>.

111. 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>.

112. Noy A, Schoder H, Gonen M, et al. The majority of transformed lymphomas have high standardized uptake values (SUVs) on po



sitron 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>.

113. 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>.

114. 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>.

115. 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>.

116. 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>.

### 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<sup>1,2</sup>。存在3种不同亚型的MZL，包括粘膜相关淋巴组织结外MZL（MALT淋巴瘤）、淋巴结MZL和脾MZL<sup>3-5</sup>。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%<sup>6</sup>。最近一项来自SEER数据库的分析表明，MALT淋巴瘤患者的生存率（5年相对生存率为89%）明显优于脾MZL（80%）或淋巴结MZL（76.5%）患者<sup>7</sup>。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<sup>1,4</sup>。约30%的MZL病例（主要是脾MZL）具有HCV血清学检查阳性<sup>8,9</sup>。此外据报告，约35%的非胃MALT淋巴瘤也检出HCV阳性<sup>10</sup>。

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%）<sup>4,11,12</sup>。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%）<sup>11-13</sup>。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果。一项对MALT淋巴瘤患者（N=108）进行的回顾性分析显示，胃MALT淋巴瘤和非胃淋巴瘤间的10年整体生存率（OS）无差异（75%对77%）<sup>12</sup>。但是，在该分析中，胃淋巴瘤从开始治疗起的至进展时间（TTP）长于非胃型（中位TTP为8.9年对4.9年；P=0.01）<sup>12</sup>。MALT淋巴瘤患者（N=98）的一项最新的回顾性研究显示，胃MALT淋巴瘤患者的3年无进展生存率（PFS）高于非胃MALT淋巴瘤患者（95%对82%）<sup>14</sup>。在另一项对非胃MALT淋巴瘤患者（N=180）进行的临床研究中，5年无进展生存率（PFS）和OS率分别为60%和90%<sup>13</sup>。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<sup>13,15</sup>。据报告，约15至20%的MALT淋巴瘤患

者出现骨髓受累<sup>11,13,15</sup>。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%）<sup>15</sup>。然而近期回顾性数据报告称，伴晚期MALT淋巴瘤患者的PFS率低于伴局限病变的患者（3年PFS为73%对94%）<sup>14</sup>。

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<sup>11,16</sup>。此外，出现MZL骨髓和外周血受累的病例分别为30-40%和10%<sup>11,16</sup>。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<sup>11,16</sup>。淋巴结MZL的疾病过程倾向于惰性，但是远期结果差于MALT淋巴瘤。一项对MZL患者进行的回顾性分析显示，淋巴结MZL患者（n=14）的OS率低于MALT淋巴瘤患者（n=62）（56%对81%）；5年无失败生存率在淋巴结MZL患者中也很低（28%对65%）<sup>11</sup>。在一项对非MALT型MZL患者（N=124）进行的独立回顾性临床研究中，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<sup>16</sup>。

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<sup>2,5,16</sup>。外周淋巴结一般不受累，但脾门淋巴结通常会受累<sup>2,5</sup>，约三分之一的脾MZL患者出现胸部或腹部淋巴结受累<sup>8,16</sup>。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<sup>2,8,16</sup>。尽管大多数脾MZL患者为疾病晚期，但是病程通常为惰性。一项在非MALT型患者中进行的回顾性临床研究中，脾MZL患者（n=59）的中位TTP（从治疗开始起）和中位OS分别为6.9年和9.1年<sup>16</sup>。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<sup>17</sup>。

以下讨论部分对《NCCN指南》中关于NHL下3种MZL亚型的诊断、检查和治疗建议进行了简单总结：MALT淋巴瘤（胃型和非胃型）、淋巴结MZL和脾MZL。

### 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<sup>1</sup>。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<sup>1</sup>。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、 $\kappa/\lambda$ 、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-、BCL-2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<sup>1,18,19</sup>。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<sup>20</sup>。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<sup>21,22</sup>。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，以及额外对肿瘤标本进行幽门螺杆菌检测。如果组织病理学检查显示幽门螺杆菌感染状

态为阴性，应采用其他非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。未确诊的幽门螺杆菌阳性的不典型淋巴浸润应该在治疗幽门螺杆菌前再次活检以确定或排除淋巴瘤。合适的影像学检查包括胸部、腹部和盆腔的诊断质量增强CT扫描。一些NCCN机构在最初检查和随访时，用超声内镜（EUS）做为常规内镜的补充。EUS也可以提供胃壁受累深度的信息，这在一些当前使用的分期系统中是必需的。它也有助于区分良性淋巴聚集与幽门螺旋杆菌感染相关的淋巴瘤<sup>23</sup>。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。

由于MALT没有进行标准化，所以分期仍然是一个难题。CT扫描可能不是隐匿性结外病变的最佳检查，所以不清楚是否MALT淋巴瘤分期应该按照淋巴结型淋巴瘤的标准分期系统（如安阿伯系统）<sup>1,2</sup>。胃MALT淋巴瘤使用一些不同的分期系统。广泛应用的GI淋巴瘤Lugano分期系统是原有安阿伯分期系统的改良版<sup>24</sup>。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I<sub>1</sub>期，浸润深度限于粘膜±粘膜下层受累，而在I<sub>2</sub>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II<sub>1</sub>期，局部（胃周）淋巴结受累，在II<sub>2</sub>期，远处淋巴结受累。IIE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。安阿伯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淋巴瘤的生物学行为更像淋巴结MZL或弥漫性滤泡性淋巴瘤（FL）。

### 根据临床分期确定治疗方案

胃MALT淋巴瘤的治疗方法取决于幽门螺旋杆菌的感染状态和疾病分期。幽门螺杆菌感染在某些胃MALT淋巴瘤病例的发病机制中具有重要作用。许多回顾性和前瞻性临床试验已经对抗生素治疗胃MALT淋巴瘤的疗效进行了评估<sup>25-32</sup>。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%<sup>27,29,31</sup>。然而，越来越多的证据表明在抗生素治疗后出现远期复发，应该进行长期随访。如果存在  $t(11;18)$ 、 $t(1;14)$  或  $t(14;18)$  的证据，用抗生素治疗幽门螺杆菌感染可能是无效的；这些患者应该考虑其他治疗<sup>21</sup>。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）<sup>1</sup>。

在胃型和非胃型MALT淋巴瘤患者中均对放疗（RT）进行了评估。一项回顾性临床研究对局部MALT淋巴瘤患者（N=103；胃淋巴瘤，n=17）进行放疗，在仅进行受累野放疗（IFRT；剂量范围30-35Gy）的患者（n=85）中，CR率为99%<sup>33</sup>。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。在胃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过复发（无失败生存率为100%）<sup>33</sup>。该研究的中位随访时间为7年，远期结果显示，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%<sup>34</sup>。预期的10年癌症特异性OS率为98%。与此前报告相似<sup>33</sup>，胃型或甲状腺MALT淋巴瘤患者（n=46）的结果较好，其10年无复发率为89%，与之相比，其他部位淋巴瘤患者是为68%（P=0.004）<sup>34</sup>。

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%<sup>35</sup>。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）<sup>36</sup>。该研究的中位随访时间为7.5年。10年OS率在手术、放疗和化疗三组间无显著差异（分别为80%对75%对87%）<sup>36</sup>。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果<sup>37</sup>。在惰性胃淋巴瘤（胃MALT淋巴瘤，n=151）患者亚组中，单独扩大野放疗（总剂量为30Gy，继以10Gy补量），在中位观察时间为42个月后，EFS和OS率分别为88%和93%。与接受手术和放疗联合方式治疗的胃MALT淋巴瘤患者（EFS和OS率分别为72%和82.5%）相比，结果无显著差异<sup>37</sup>。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EFS率均为100%<sup>38</sup>。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<sup>31,35</sup>。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%<sup>31</sup>。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%<sup>35</sup>。

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已进行了评估<sup>39</sup>。大部分患者（81%）伴I期或II<sub>1</sub>期病变（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个月后（从开始治疗起），所有患者均存活，其中54%的患者为无病状态<sup>39</sup>。

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CR<sup>40</sup>。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屈滨进行了评估，结果显示84%的患者取得CR<sup>41</sup>。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。经过克拉屈滨治疗后，所有胃MALT淋巴瘤患者（n=18）均取得CR，而非胃淋巴瘤患者中，CR率仅为43%。中位随访80个月，84%患者仍存活<sup>42</sup>。所有患者的6.7年DFS为68.5%，胃MALT淋巴瘤患者组该值高于胃外淋巴瘤患者组（78.5%对33%）<sup>42</sup>。

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<sup>43</sup>。5名胃MALT淋巴瘤（均为I或II期）患者经MCP方案治疗后，均取得缓解，其中3名患者在前期幽门螺旋杆菌清除治疗失败后取得CR，1名患者在同时接受幽门螺旋杆菌清除治疗后取得CR。中位随访时间为16个月后，没有患者出现复发<sup>43</sup>。

一些研究已评估了含利妥昔单抗的化学免疫联合方案在治疗MALT淋巴瘤中的作用。一项回顾性临床研究在复发MALT淋巴瘤患者（N=26）中对利妥昔单抗联合环磷酰胺、阿霉素（或米托蒽醌）、长春新碱和强的松（R-CHOP/R-CNOP）的疗法进行了评估<sup>44</sup>。77%的患者取得CR。中位随访时间19个月后，所有患者均存活，其中22名患者获得持续缓解<sup>44</sup>。一项二期研究在初治MALT淋巴瘤患者（N=22；胃淋巴瘤，n=12）中对氟达拉滨和利

妥昔单抗联合的化学免疫治疗方案进行了评估<sup>45</sup>。在可评估的胃MALT淋巴瘤患者（n=11）中，CR率和2年PFS率均为100%。另一项II期研究评估了另外一种嘌呤类似物克拉屈滨联用利妥昔单抗对MALT淋巴瘤患者的疗效（N=40；胃淋巴瘤，n=21）<sup>46</sup>。患者的ORR和CR率分别为81%和58%。中位随访17个月，88%患者仍存活。胃MALT亚组中，ORR为86%，76%患者获得CR<sup>46</sup>。在一项非随机观察性研究中，胃MALT淋巴瘤患者（N=49）采用苯丁酸氮芥联用利妥昔单抗在25周时的缓解率高于单用利妥昔单抗组（93%对81%）；有趣的是，联合方案相对单药利妥昔单抗的明显优势仅存在于伴t(11;18)亚组患者中（25周时缓解率：100%对66%），但并不存在于t(11;18)阴性患者中（66%对92%）<sup>47</sup>。在MALT淋巴瘤国际随机IELSG-19试验中对苯丁酸氮芥和利妥昔单抗联合方案进行了进一步评估（对照单用苯丁酸氮芥；新修订协议将包括单用利妥昔单抗的第三组）<sup>48</sup>。适合参见临床试验的患者包括局部治疗无效或不适合行局部治疗的患者。对单用苯丁酸氮芥患者组（n=113）和苯丁酸氮芥联用利妥昔单抗组（n=114）患者进行的最终数据分析显示，联合治疗组的CR率更高（78%对65%），但两组具有相似的ORR（90%对87%）。联合方案组的5年EFS同样占优（68%对50%；P=0.002）；联合方案组的5年PFS的数值高但并不显著（71%对62%），两组的OS率相同（89%）<sup>48</sup>。一项多中心II期试验正在研究苯达莫司汀和利妥昔单抗联合治疗对初治MALT淋巴瘤患者（N=60；胃淋巴瘤，n=20）的疗效<sup>49</sup>。3周期联合治疗后，ORR为100%，CR率为76%；胃淋巴瘤比非胃淋巴瘤具有更高的CR率（90%对64%）。治疗结束后CR为98%，其中大部分患者（85%）仅需4周期或更少周期治疗便可获得CR。中位随访16个月后，所有患者仍然无复发，1名患者死于神经系统疾病<sup>49</sup>。一项II期研究中评估了蛋白体抑制剂硼替佐米对复发/难治性MALT淋巴瘤患者的疗效（N=32；胃淋巴瘤，n=14；中位2次过往治疗）<sup>50</sup>。在可评估的患者中（n=29），ORR为48%，CR率为31%。中位随访24个月后，5名患者死亡，其中2名患者死于疾病进展<sup>50</sup>。



尽管化疗方案可能在MALT淋巴瘤患者中有效，但是需要更大数量患者的长期数据对这些方案治疗局部病变的作用进行评估。国际随机LY03试验对比了根治幽门螺旋杆菌后给予苯丁酸氮芥或采用观察法对局部胃MALT淋巴瘤患者（N=110）的疗效，研究表明试验组间在复发/进展率、PFS、或OS结果方面并无差异<sup>51</sup>。因此，在缺少显示化疗有益的数据情况下，合适时，局部胃MALT淋巴瘤应进行幽门螺旋杆菌根除治疗或RT。对于RT后复发/难治性患者或晚期、全身病变患者，也可以考虑使用化疗方案<sup>52</sup>。

### ***NCCN对I-II期疾病的建议***

对于幽门螺旋杆菌阳性疾病患者，建议进行抗生素和阻断胃酸分泌的质子泵抑制剂的联合治疗。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<sup>39</sup>。

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I<sub>2</sub>或IIE，若抗生素治疗后淋巴瘤无消退应尽早考虑放疗。幽门螺旋杆菌持续存在且淋巴瘤消退或稳定的患者，应进行二线抗生素治疗。最后，幽门螺旋杆菌阳性且淋巴瘤进展或出现临床症状的患者，应进行放疗和二线抗生素治疗。

对于初始接受放疗的患者，治疗3-6月后应通过内镜检查和活检重新分期。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。对二线放疗无效或在初始CR后复发的患者，应按照针对FL的指南进行全身治疗。对于二线抗生素治疗无效的患者，予以局部区域放疗。

### ***NCCN对III或IV期的建议***

晚期患者（临床上罕见）的治疗与晚期FL患者相似。与FL相同，对没有治疗指征的无症状患者不予治疗而进行监测。根据终末器官功能障碍或有症状（如胃肠道出血、早饱）、存在巨块型病变、疾病持续进展或患者意愿，来决定治疗。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，建议参加临床试验。没有合适临床试验的情况下，治疗可以包括化学免疫治疗或局部区域放疗（30Gy）。一般仅在一些特殊的临床情况下行手术切除，如危及生命的出血。尽管全胃切除术能很好地控制疾病，但长期发病率限制了手术切除的常规使用。如果初始诱导治疗后出现复发（通过内镜确定）的证据，按照FL指南进行治疗。

### 非胃MALT淋巴瘤

MALT淋巴瘤发生于许多非胃部位，如肠（小肠及大肠）、乳腺、肺、眼附属器、卵巢、前列腺、腮腺、唾液腺和其他头颈部<sup>13</sup>。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%）<sup>13,53</sup>。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<sup>4</sup>，但是该疾病的检查或治疗没有要求对这些病原体进行检测。

### 诊断

确诊需要充分的活检材料血液病理学检查和免疫表型检测。推荐用于免疫组化（IHC）检测的标记物包括CD20、CD3、CD5、CD10、CD21或CD23、 $\kappa/\lambda$ 、CCND1和BCL2；推荐用于流式细胞术分析的标准物包括CD19、CD20、CD5、CD23和CD10。MALT淋巴瘤的典型免疫表型是CD5-、CD10-、CD20+、CD23-/+、CD43-/+、细胞周期蛋白D1-、BCL2-。在某些情况下，分子遗传学分析检测抗原受体基因重排或t(11;18)（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，还应评估体能状态。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%<sup>34</sup>。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%<sup>34</sup>。

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%为安阿伯IV期）进行化疗（n=78；±放疗）、单独放疗（n=41）或手术（n=68，±放疗和/或化疗）<sup>13</sup>。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<sup>13</sup>。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%<sup>13</sup>。在另一项回顾性临床研究中，非胃MALT淋巴瘤患者（N=208；44%为安阿伯 III-IV期）接受单独化疗（45%；约半数患者接受烷化剂单药治疗，其他患者接受联合治疗）、手术（21%）和放疗（19%）<sup>53</sup>。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%<sup>53</sup>。在原发累及皮肤的患者（n=55）中，5年EFS和OS率分别为44%和100%。在原发累及唾液腺的患者（n=38）中，5年EFS和OS率分别为30%和86%；对于累及眼眶/结膜的患者（n=30），5年EFS和OS率分别为49%和100%。正如预期的那样，安阿伯I-II期患者的5年OS率显著高于III-IV期患者（94%对69%；P=0.001）。根据多因素分析，骨髓受累是EFS和OS不良结果的唯一重要独立预测因素<sup>53</sup>。

一项二期研究在初治MALT淋巴瘤患者（N=22）中对氟达拉滨和利妥昔单抗联合的化学免疫治疗方案进行了评估<sup>45</sup>。在原发非胃MALT亚组中（n=10），ORR为100%，CR率为80%；该亚组2年时PFS为89%。另一项II期研究评估了另外一种嘌呤类似物克拉屈滨联用利妥昔单抗对MALT淋巴瘤患者的疗效（N=40）<sup>46</sup>。在原发非胃MALT亚组中（n=19），ORR为74%，CR占患者37%。其CR率低于原发胃MALT淋巴瘤亚组，CR（76%）<sup>46</sup>。

国际随机IELSG-19试验对比了单用苯丁酸氮芥（n=113）和苯丁酸氮芥联用利妥昔单抗（n=114）对MALT淋巴瘤患者的疗效，在任一治疗组中，原发胃和非胃淋巴瘤患者之间在CR率和至事件发生时间（EFS、PFS、OS）方面未显示出显著差异（见上面“胃MALT”章节）<sup>48</sup>。联合方案组有更高的CR率（78%对65%）和5年EFS（68%对50%；P=0.002），但两组5年PFS（71%对62%）和OS率（两组均为89%）之间未存在差异<sup>48</sup>。最近，一项多中心II期试验评估了联用苯达莫司汀与利妥昔单抗对初治MALT淋巴瘤患者（N=60）的疗效，发现原发非胃淋巴瘤患者亚组（n=35）的CR率为64%<sup>49</sup>。

### 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

确诊需要充分的活检材料血液病理学检查和免疫表型检测。淋巴结MZL是一种罕见的疾病，最常见于来自结外MALT淋巴瘤的播散。推荐用于免疫组化（IHC）检测的标记物包括CD20、CD3、CD5、CD10、CD21或CD23、 $\kappa/\lambda$ 、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的典型免疫表型是CD5-、CD10-、CD20+、CD23-/+、CD43-/+、细胞周期蛋白D1-、BCL2-。病灶局限的年轻患者，应考虑为儿童型结内MZL。在某些情况下，分子遗传学分析检测抗原受体基因重排或t(11;18)（通过PCR）可能有助于诊断。此外，某些情况下可以考虑进行细胞遗传学或FISH检测确定t(11;18)、t(3;14)、t(11;14)、t(14;18)、del(13q)和del(7q)。



### 检查

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-III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。淋巴结MZL的诊断需要仔细评估以排除原发病变的结外部位，并且必须与淋巴结FL、MCL、淋巴浆细胞淋巴瘤和CLL相鉴别，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建议

《NCCN指南》专家组建议淋巴结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

确诊需要充分的活检材料血液病理学检查和免疫表型检测。脾MZL的诊断可通过骨髓±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）<sup>54</sup>。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、lgD、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SMZL的确诊往往通过脾切除才能作出。但是，在脾肿大（小的或没有M部分）的患者中，如果骨髓活检可以证实骨髓存在特征性的窦内淋巴细胞浸润，再加相符的免疫表型，那么仅凭骨髓活检即可以强烈地提示诊断。

### 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<sup>55</sup>。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。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

如上文所述，丙型肝炎病毒感染与一些MZL病例的发病是有相关的。一项在MZL患者中进行的回顾性临床研究中，35%的脾MZL患者被检出具有HCV

血清学检查阳性<sup>8</sup>。在HCV阳性MZL患者（包括脾病变患者）中，使用α干扰素抗病毒治疗士利巴韦林，结果显示患者获得病毒学和血液学缓解<sup>8,56-58</sup>。最近有一项回顾性临床研究在大量HCV阳性惰性B细胞NHL患者（N=94；脾MZL组织学病变，n=30[32%]）中，对于干扰素或聚乙二醇-干扰素抗病毒士利巴韦林（84%接受利巴韦林的治疗）的疗效进行了评估<sup>59</sup>。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%<sup>59</sup>。

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<sup>17,60</sup>。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<sup>60,61</sup>。脾切除辅以化疗（如类似CHOP方案、烷化剂和嘌呤类似物）的CR率约为50%，中位OS为107.5个月（约9年）<sup>61,62</sup>。在回顾性研究中，脾切除±化疗显示具有较好结果，中位OS超过10年，10年OS率约为75%<sup>17,61</sup>。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化疗）或单独化疗（主要使用类似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%<sup>8</sup>。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%<sup>63-65</sup>。一项在脾MZL患者（N=16；初治，n=13）患者中进行的小规模二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<sup>64</sup>。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%<sup>63</sup>。在另一项对脾MZL患者（N=70）进行的回顾性研

究中，化疗单独治疗的患者（n=11；嘌呤类似物方案，n=10）的CR率为18%，3年FFS为45%，3年OS率为55%<sup>65</sup>。

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（士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<sup>65-67</sup>。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%<sup>65</sup>。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%<sup>65</sup>。一项回顾性临床研究在脾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<sup>63</sup>。克拉曲滨联合利妥昔单抗方案的CR率（62.5%对21%；P=0.004）和4年PFS率（83%对52%；P=0.04）高于克拉曲滨单药治疗。中位随访45个月后，所有患者的4年PFS率和预期6年OS率分别为67%和89%<sup>63</sup>。最近一项回顾性评估了利妥昔单抗（单用利妥昔单抗或联用其他治疗）对脾MZL（N=43）患者的疗效，发现ORR为100%，CR占患者79%<sup>68</sup>。该CR率优于单独化疗患者组（n=10）30%的CR率。而且，单用利妥昔单抗组的CR率与以利妥昔单抗为基础的联合方案组相似（90%对79%），且毒性更少。含利妥昔单抗治疗方案的3年DFS（79%）明显优于单独脾切除（29%）或单独化疗（25%）。利妥昔单抗组3年OS为98%<sup>68</sup>。

### NCCN推荐的治疗

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。

## 边缘区淋巴瘤章节参考文献

1. Kahl B, Yang D. Marginal zone lymphomas: management of nodal, splenic, and MALT NHL. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008;359-364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074110>.
2. Thieblemont C. Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005;307-313. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304396>.
3. Campo E, Pileri SA, Jaffe ES, et al. Nodal marginal zone lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:218-219.
4. Isaacson PG, Chott A, Nakamura S, et al. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:214-217. Available at:
5. Isaacson PG, Thieblemont C, Pileri MA, et al. Splenic B-cell marginal zone lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:185-187.
6. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997;89:3909-3918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166827>.
7. Olszewski AJ, Castillo JJ. Survival of patients with marginal zone lymphoma: Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. Cancer 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22893605>.
8. Arcaini L, Paulli M, Boveri E, et al. Splenic and nodal marginal zone lymphomas are indolent disorders at high hepatitis C virus seroprevalence with distinct presenting features but similar morphologic and phenotypic profiles. Cancer 2004;100:107-115. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14692030>.
9. Mele A, Pulsoni A, Bianco E, et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian multicenter case-control study. Blood 2003;102:996-999. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12714514>.
10. Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, et al. Prevalence of HCV infection in nongastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT. Ann Oncol 2007;18:346-350. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071937>.
11. 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>.
12. 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>.

13. 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>.
14. Ueda K, Terui Y, Yokoyama M, et al. Non-gastric advanced mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma has worse prognosis than gastric MALT lymphoma even when treated with rituximab-containing chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23216271>.
15. 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>.
16. 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>.
17. 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>.
18. 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>.
19. 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>.
20. 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>.
21. 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>.
22. 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>.
23. 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>.
24. 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>.
25. Stathis A, Chini C, Berton 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>.

26. 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>.
27. 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>.
28. 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>.
29. 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>.
30. Montalbán 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>.
31. 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>.
32. 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>.
33. 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>.
34. 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>.
35. 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>.
36. 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>.
37. 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>.

38. 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>.

39. 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>.

40. 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>.

41. 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>.

42. Jager G, Neumeister P, Quehenberger F, et al. Prolonged clinical remission in patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type treated with cladribine: 6 year follow-up of a phase II trial. *Ann Oncol* 2006;17:1722-1723. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16766585>.

43. Wöhrer 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 predn

isone (MCP). *Ann Oncol* 2003;14:1758-1761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14630681>.

44. Raderer M, Wöhrer 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>.

45. 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>.

46. Troch M, Kiesewetter B, Willenbacher W, et al. Rituximab plus subcutaneous cladribine in patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa associated lymphoid tissue-Lymphoma: a phase II study by the Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie. *Haematologica* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22983582>.

47. Levy M, Copie-Bergman C, Amiot A, et al. Rituximab and chlorambucil versus rituximab alone in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma according to t(11;18) status: a monocentric non-randomized observational study. *Leuk Lymphoma* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22978684>.

48. Zucca E, Conconi A, Laszlo D, et al. Addition of Rituximab to Chlorambucil Produces Superior Event-Free Survival in the Treatment of Patients With Extranodal Marginal-Zone B-Cell Lymphoma: 5-Year Analysis of the IELSG-19 Randomized Study. *J Clin*



Oncol 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23295789>.

49. Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, et al. Final Results of a Multicenter Phase II Trial with Bendamustine and Rituximab As First Line Treatment for Patients with MALT Lymphoma (MALT-2008-01) [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 3691. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/3691>.

50. Conconi A, Martinelli G, Lopez-Guillermo A, et al. Clinical activity of bortezomib in relapsed/refractory MALT lymphomas: results of a phase II study of the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Ann Oncol 2011;22:689-695. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20810546>.

51. Hancock BW, Qian W, Linch D, et al. Chlorambucil versus observation after anti-Helicobacter therapy in gastric MALT lymphomas: results of the international randomised LY03 trial. Br J Haematol 2009;144:367-375. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19036078>.

52. 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>.

53. 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>.

54. 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>.

55. 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>.

56. 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>.

57. Kelaidi C, Rollot F, Park S, et al. Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphomas. Leukemia 2004;18:1711-1716. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284859>.

58. 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>.

59. 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](http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_4/iv128.full.pdf+html).

60. 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>.

61. 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>.

62. 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>.

63. 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>.

64. 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>.

65. 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>.

66. Bennett M, Sharma K, Yegena S, et al. Rituximab monotherapy for splenic marginal zone lymphoma. Haematologica 2005;90:85

6-858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951303>.

67. 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>.

68. Else M, Marin-Niebla A, de la Cruz F, et al. Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma. Br J Haematol 2012;159:322-328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23016878>.

### 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%<sup>1</sup>。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<sup>2</sup>。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<sup>3</sup>。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<sup>4,5</sup>。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<sup>6</sup>可以帮助诊断。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<sup>7-11</sup>。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β2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。在某些病例中，颈部PET-CT检查和CT检查可能有用。对于有母细胞变异或CNS症状的患者，需行腰椎穿刺以检测脑脊液，评估是否有潜在受累。

据报告，15-30%的MCL患者出现胃肠道受累。在两项前瞻性研究中，MCL患者发生胃肠道受累的几率高于文献所报<sup>12,13</sup>。Salary等人报告在诊断时，92%的患者出现上消化道或下消化道受累。在Romaguera等人的研究中，MCL在下消化道和上消化道的组织学呈现率分别为88%和43%<sup>12</sup>。该报告中，26%患者在确诊时存在胃肠道症状。尽管胃肠道受累存在很高的发病率（主要在显微水平下观察到发病），内镜下的活检仅引起4%的患者更改临床治疗方案<sup>12</sup>。《NCCN指南》专家组并没有建议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<sup>14</sup>。

#### I-II期

很少有患者表现为局限期MCL，当前有关治疗的文献较少，且均为回顾性研究，缺乏对照。在一项对局限性肿块、早期（IA或IIA期）MCL患者（N=26）进行的回顾性分析中，加入放疗±化疗显著改善5年无进展生存率（68%对11%；P=0.002），且有改善总体生存率（OS）的趋势<sup>15</sup>。

### II期（巨块型）及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能治愈晚期患者。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<sup>16,17</sup>。德国低级别淋巴瘤研究组（GLSG）进行的一项三期随机研究在初治、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<sup>17</sup>。该研究中，R-CHOP在ORR（94%对75%）、CR率（34%对7%）及中位至治疗失败时间方面（21个月对14个月）显著优于CHOP方案。然而，治疗组之间在PFS或OS结果方面并无显著差异<sup>17</sup>。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<sup>18</sup>。从诊断时算起的中位OS为85个月，5年OS率为66%。在有治疗方案数据的患者（n=75）中，大多数患者（70%）进行类CHOP±利妥昔单抗治疗，仅7%的患者进行更大强度的一线治疗（R-hyper-CVAD和/或联合自体干细胞解救的大剂量治疗[HDT/ASCR]）<sup>18</sup>。但是，最新发表的NCCN肿瘤结果数据库的分析显示，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<sup>19</sup>。该分析报告在较年轻（<65岁）的MCL患者中，单独R-hyper-CVAD或含利妥昔单抗方案（如R-CHOP）继以HDT/ASCR的PFS结果优于单独R-CHOP<sup>19</sup>。

总的来看，利妥昔单抗联合高强度化疗具有较好的PFS和OS结果<sup>10,20-22</sup>。一项二期临床研究在初治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<sup>20</sup>。中位随访40个月，该方案的3年无失败生存率（FFS）和OS率分别为64%和82%<sup>20</sup>。随访7年后，FFS和OS率分别为43%和60%；65岁或较年轻患者中，相应生存率分别为52%和68%<sup>23</sup>。一项多中心SWOG研究和一项多中心意大利组研究也对该方案进行了评估<sup>24-26</sup>。在二期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%<sup>24</sup>。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%<sup>26</sup>。但是，该方案与明显的毒性相关。

#### 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<sup>27-33</sup>。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%<sup>29</sup>。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ASCR或α干扰素维持治疗<sup>30</sup>。在该研究中，HDT/ASCR的中位PFS显著优于α干扰素维持治疗组（39个月对17个月；P=0.011）。两个巩固治疗组的3年OS率分别为83%和77%，不存在显著差异<sup>30</sup>。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%<sup>28</sup>。尤其是，低血清β2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β2微球蛋白水平升高的患者仅为22%）<sup>28</sup>。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），远期结果的分析显示，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<sup>32</sup>。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%<sup>34</sup>。Hyper-CVAD诱导方案的3年PFS优于CHOP方案（81%对44%），尽管不存在统计学显著差异。3年OS率在两诱导治疗方案间相似（94%对92%）<sup>34</sup>。一项小型前瞻性研究评估了R-hyper-CVAD继以HDT/ASCR对初治MCL患者（N=13；n=12进行移植）的疗效，发现两个终点的3年EFS和OS率均为92%<sup>31</sup>。R-hyp



er-CVAD的这些结果相对优于使用R-CHOP的诱导治疗。在一项二期研究中，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%<sup>33</sup>。

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<sup>34,35</sup>。与复发或难治性患者相比，移植时处于首次缓解（CR或PR）的患者具有较好的生存率。如上所述，非随机研究显示，对于首次缓解中进行移植的患者，hyper-CVAD（±利妥昔单抗）诱导治疗的PFS结果优于CHOP（±利妥昔单抗）<sup>34</sup>。

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%<sup>21</sup>。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%，中位随访约4年无复发发生（初始报告时）<sup>21</sup>。该研究的进一步随访（中位观察时间6.5年）显示中位EFS为7.4年；中位OS超过10年<sup>36</sup>。报告称有6名患者发生远期复发，他们均在治疗结束后5年以上发生疾病进展。基于对该研究的多变量分析，国际MCL预后指数（MIPI）和ki-67表达水平为生存结局的仅有独立预后因素<sup>36</sup>。然而，在该试验中，根据疾病特异性引物监测患者是否发生分子学复发（MRD），复发者接受利妥昔单抗再次诱导治疗，不过患者只有存在复发的形态学证据时才被认为是复发。癌症和白血病B组（CALGB 59909试验）报告称，在新诊断的MCL患者（N=78）中，利妥昔单抗+甲氨蝶呤及强化CHOP继以HDT/ASCR是一种安全而有效的治疗<sup>22</sup>。中位随访4.7年，5年PFS和OS率分别为56%和64%<sup>22</sup>。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%对26%）；两治疗组的4年OS率均为84%<sup>10</sup>。该研究也证实增殖

指数对PFS的结果具有预后意义。此外，在增殖指数<30%的患者中，HDT/ASCR的PFS优于RIT-CHOP（5年PFS率：82%对24%）<sup>10</sup>。

已有研究评估了纳入利妥昔单抗和阿糖胞苷的诱导方案（继以HDT/ASCR），发现对相对年轻MCL患者显示出良好疗效。法国协作组GELA的一项II期多中心试验中，初治MCL患者（N=60）（年龄≤65岁）采用3周期（每方案）R-CHOP和R-DHAP诱导治疗，ORR达95%，CR占患者57%<sup>37</sup>。该研究中患者继续接受HDT/ASCR治疗。中位随访67个月，中位EFS为83个月，中位OS未达到；5年OS率为75%<sup>37</sup>。由欧洲MCL网络实施的一项III期随机组间试验中，伴晚期MCL（N=391可评估）患者（年龄≤65岁）采用3周期（每方案）R-CHOP和R-DHAP序贯性治疗后继以HDT/ASCR（使用含大剂量阿糖胞苷清髓性方案）比采用6周期R-CHOP继以HDT/ASCR（使用清髓性放化疗）有更高的缓解率<sup>38,39</sup>。中位随访27个月后，临床CR率分别为39%和26%；R-CHOP/R-DHAP组中位至治疗失败时间（TTF）未达到，而R-CHOP组TTF为49个月<sup>38</sup>。R-CHOP/R-DHAP组分子学缓解率（外周血或骨髓MRD阴性状态）显著高于R-CHOP组（73%对32%）。在联合治疗组中，对于诱导治疗后取得骨髓分子生物学缓解的患者，2年PFS结果显著改善<sup>39</sup>。该试验最终分析（N=455可评估）证实R-CHOP/R-DHAP诱导方案比R-CHOP方案有更高的CR率（36%对25%）和CR/CRu率（54%对40%）<sup>40</sup>。接受HDT/ASCR后，两个治疗组的CR率相似（61%对63%），虽然R-CHOP/R-DHAP组有更长的缓解持续时间（84个月对49个月；P=0.0001）。中位随访51个月，R-CHOP/R-DHAP组的中位TTF显著长于R-CHOP组（88个月对46个月；P=0.038）<sup>40</sup>。而且，R-CHOP/R-DHAP组的中位OS更长（未达到对82个月；P=0.045）。研究者得出结论为，R-CHOP加用含大剂量阿糖胞苷可改善结果，并提示这些方案继以HDT/ASCR可能会确立MCL年轻患者（<65岁）的一个新治疗标准<sup>40</sup>。

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网络近期实施的一项III期随机试验中，初治MCL老年患者（年龄>60岁不宜行HDT/ASCR）（N560；n=485可评估反应）采用R-FC（利妥昔单抗、氟达拉滨、环磷酰胺）或采用R-CHOP的疗效，之后患者随机接受利妥昔单抗（每2月一次）维持治疗（除非发生复发；因此，未设定利妥昔单抗维持治疗期限）或 $\alpha$ 干扰素（两组均给药至发生进展时）<sup>41,42</sup>。R-CHOP和R-FC诱导治疗后缓解率相似（CR率：34%对40%；CR/CRu率：49%对53%；ORR：86%对78%），但是患者在R-FC治疗期间的进展率高于R-CHOP（14%对5%）。R-FC组和R-CHOP组的中位缓解持续时间相似（37个月对36个月）。R-CHOP组的OS（从诱导开始时起）显著长于R-FC组（中位OS：67个月对40个月；4年OS：62%对47%；P=0.005）<sup>42</sup>。R-FC诱导方案发生3-4级血液学毒性的几率更高。在诱导治疗后取得缓解、被第二次随机分配的患者（n=316）中，利妥昔单抗维持治疗的中位缓解持续期显著长于 $\alpha$ 干扰素（75个月对27个月；P<0.001）。中位随访42个月后，两个维持治疗组在OS结果方面未显示出显著性差异（4年OS：利妥昔单抗组79%对 $\alpha$ 干扰素组67%）<sup>42</sup>。然而，在采用R-CHOP诱导治疗的患者亚组中（n=184），利妥昔单抗维持治疗组的中位OS（诱导治疗结束时算起）显著长于 $\alpha$ 干扰素组（未达到对64个月；4年OS：87%对63%；P=0.005）。此外， $\alpha$ 干扰素诱导治疗的3-4级血液学毒性发生率较高。利妥昔单抗发生1-2级感染的几率更高<sup>42</sup>。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果（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4年OS率达到87%），目前尚不清楚HDT/ASCR的一线巩固治疗是否对任何年龄的患者都优于利妥昔单抗维持治疗。当前，没有来自随机研究的数据可以对两种巩固方案的结果进行直接比较。

### 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）开展的随机三期临床研究对苯达莫司汀联合利妥昔单抗（BR方案）进行了评估，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<sup>43</sup>。两组ORR类似，而BR组中的完全缓解率明显较高（40%对31%）。但是BR组的PFS显著较长（55个月对35个月；P=0.0002）。两组间的OS结果无显著差异。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<sup>43</sup>。中位随访45个月后的一项最新分析显示，BR方案组的中位PFS仍显著长于R-CHOP组（69.5个月对31个月；P<0.001）<sup>44</sup>。此外，BR组的PFS结果好像较好（不考虑缓解质量的话）；BR组的中位PFS显著长于R-CHOP组，在获CR患者中（未达到对54个月；P=0.02）和获PR患者中（57个月对31个月；P=0.0002）均如此。总体而言，该研究中获CR患者的中位PFS（57.5个月对43.5个月）和5年OS率（90%对77.5%）长于获PR患者<sup>44</sup>。

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<sup>45-47</sup>。一项小型试验中初治和经治MCL患者（N=12）采用单药克拉曲滨治疗的ORR为58%（25%CR），中位至进展时间为19个月<sup>46</sup>。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和中位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和中位PFS分别为66%（CR为52%）和12个月<sup>45</sup>。在最近对初治MCL患者（N=31）进行的一项回顾性临床研究中，克拉曲滨联合利妥昔单抗治疗后，ORR为87%（CR/CRu为61%），中位PFS和OS分别为37.5个月和85个月<sup>47</sup>。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。<sup>48</sup>该方案对初治和经治患者的CR率分别为85%和64%<sup>48</sup>。中位随访12个月，初治患者亚组的PFS和OS率分别为85%和79%。

在一项小规模二期先导性研究中，初治患者（N=22）使用低强度的改良的R-hyper-CVAD方案（不含甲氨蝶呤或阿糖胞苷，修改长春新碱和皮质类固醇的剂量和用药时间）继以利妥昔单抗维持治疗，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<sup>49</sup>。在随后的一项研究中，初治MCL患者（N=30）的修订R-hyper-CVAD（VcR-CVAD方案）纳入了蛋白酶体抑制剂硼替佐米，继以利妥昔单抗维持治疗，CR/CRu率为77%<sup>50</sup>。中位随访42个月后，中位PFS和OS未达到。3年PFS率为63%，OS率为86%。在一项较大型II期ECOG试验（E1405）中对初治MCL患者（N=75）采用该VcR-CVAD方案伴利妥昔单抗维持治疗进行了进一步评估<sup>51</sup>。该试验的ORR为97%，CR占患者68%。诱导治疗后，患者接受了利妥昔单抗维持治疗（n=44）或干细胞移植（SCT）巩固治疗（计划外）（n=22）。中位随访3.6年后，所有患者3年PFS为74%，OS为88%。继续接受利妥昔单抗维持治疗或SCT在PFS或OS方面不存在差异<sup>51</sup>。

### 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<sup>52</sup>。硼替佐米是一种对复发或难治性MCL患者有效的蛋白酶体抑制剂，<sup>53-55</sup>目前已获批准用于治疗曾行至少一次过往治疗的复发性MCL患者。FDA根据来自对复发/难治性MCL患者（N=155；n=141位可评估）进行硼替佐米治疗的枢纽性二期PINNACLE临床试验的数据，批准该药物在临床使用<sup>53</sup>。在该试验中，硼替佐米治疗后的ORR为33%（CR为8%），中位缓解持续时间9个月<sup>53</sup>。中位至进展

时间（所有患者）为6个月。较长期随访数据也证实这些初始发现；在中位随访时间为26个月后，所有患者的中位OS为23.5个月，其中治疗有效的患者的中位OS为35个月<sup>56</sup>。一些小规模临床研究报告称，在过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<sup>57,58</sup>。此外，在初治MCL患者中，正对硼替佐米联合R-hyper-CVAD，加（如上讨论）或不加利妥昔单抗维持治疗的效果进行研究<sup>50,59</sup>。

研究显示克拉曲滨单药治疗在复发MCL患者中具有疗效<sup>45,46</sup>。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<sup>45</sup>。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）<sup>45,47</sup>。

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<sup>60-62</sup>。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<sup>61</sup>。在一项GLSG进行的前瞻性随机三期研究中，对MCL患者（n=66）行氟达拉滨、环磷酰胺和米托蒽醌（FCM）联合利妥昔单抗[R-FCM方案]治疗，取得的ORR（58%对46%）和CR率（29%对0%）均高于FCM的单独治疗<sup>62,63</sup>。在该试验中，治疗后缓解的患者被第二次随机分配至利妥昔单抗维持治疗组对观察组。进行R-FCM诱导治疗的MCL患者（n=47），经利妥昔单抗维持治疗后，取得缓解超过2年的患者的比例高于仅进行观察的患者（45%对9%；P=0.049），但是维持治疗组和观察组的中位缓解持续时间相似（14个月对12个月）<sup>63</sup>。StiL进行的一项三期随机试验在复发/难治性滤泡或惰性淋巴瘤或MCL患者（N=208可评估；20%的患者具有MCL组织学特征）中，作为比较FR对BR的一部分，对氟达拉滨联合利妥昔单抗（FR）进行了评估<sup>64</sup>。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（ $P<0.0001$ ）<sup>64</sup>。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）均显示在过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有可喜的效果，并且毒性可接受<sup>64,65</sup>。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）经过BR治疗后，ORR为92%（CR为41%）<sup>65</sup>。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果类似。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<sup>65</sup>。正如上文所述，Stil（惰性淋巴瘤研究组）开展的随机三期临床研究显示，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<sup>64</sup>。一项二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%<sup>66</sup>。MCL患者小型亚组的ORR为71%。基于这些结果，美国协作组开展的随机临床试验正在对该联合方案进行评估。

来那度胺是一种免疫调节剂，两项II期研究（NHL-002和NHL-003）评估了单用该药对复发或难治性侵袭性NHL患者的疗效<sup>67-69</sup>。NHL002研究中，MCL患者（n=15）的子集分析显示ORR为53%（CR率为20%）<sup>68</sup>。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<sup>69</sup>。NHL-003研究的一项最新分析显示，在复发/难治性MCL亚组（n=57），中位随访12个月由独立中心评估发现单药来那度胺组的ORR为35%（12%的C

R/CRu）<sup>70</sup>。由研究者评估的ORR为44%（21%的CR/CRu）。中心评估发现中位缓解持续期为16个月，中位PFS约9个月<sup>70</sup>。附加的II期研究专门用于评估单药来那度胺对复发/难治性MCL患者的疗效。在一项II期研究中，复发/难治性MCL患者（N=26）采用来那度胺（包括对有反应的患者进行小剂量来那度胺维持治疗）的ORR为31%，中位缓解持续时间为22个月<sup>71</sup>。中位PFS仅为4个月。然而，接受来那度胺维持治疗的患者（n=11）中位PFS为15个月<sup>71</sup>。在一项较大型多中心II期研究中（MCL-001）使用硼替佐米后复发或硼替佐米治疗无效的患者（N=134；中位4次过往治疗）采用来那度胺单药治疗的ORR为28%（8%的CR/CRu）（由独立中心评估所得）<sup>72</sup>。由研究者评估的ORR为32%（16%的CR/CRu）。所有患者曾行含利妥昔单抗方案治疗，且所有患者发生复发或对硼替佐米无效。由中心评估的中位缓解持续时间约为17个月。中位PFS为4个月，中位OS为19个月<sup>72</sup>。在较大型研究中，来那度胺所伴的最常见3或4级毒性反应为骨髓抑制（43%-46%出现中性粒细胞减少，28%-30%出现血小板减少）<sup>70,72</sup>。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%）<sup>73</sup>。中位缓解持续时间为18个月，中位PFS（二期中的所有患者）为14个月。该研究的最新分析显示（N=52），处于II期阶段患者（n=44）的ORR为57%（36%的CR）；中位缓解持续时间为19个月<sup>74</sup>。中位PFS为11个月，中位OS为24个月。最常见的3或4级毒性反应包括中性粒细胞减少（66%）和血小板减少症（23%）<sup>74</sup>。

Ibrutinib是一种科研用小分子布鲁顿酪氨酸激酶（BTK）抑制剂（BTK为参与B细胞信号通路的分子），它显示出对B细胞恶性肿瘤有令人满意的疗效<sup>75</sup>。在一项I期剂量递增研究中伴复发和/或难治性B细胞恶性肿瘤患者（N=56；滤泡性淋巴瘤占29%；CLL/SLL占29%；MCL占16%）采用ibrutinib持续或间断性给药方案（直至疾病进展），可评估患者（n=50）的ORR为60%（CR占16%）<sup>75</sup>。中位PFS约为14个月。MCL患者亚组中（n=9），7



名患者发生缓解，包括3名CR患者。Ibrutinib治疗的耐受性良好（即使长时间给药，>6个月），无限制剂量毒性及无明显骨髓抑制；3或4级不良事件不常见<sup>75</sup>。一项正在进行的多中心II期研究正评估ibrutinib（持续每日给药直至发生疾病进展）对复发或难治性MCL患者（N=115）的疗效，包括曾行硼替佐米治疗患者<sup>76</sup>。中期分析时ibrutinib治疗的中位持续时间为6个月。在可评估患者中（n=109），ORR率为66%，CR率为19%。在曾行硼替佐米治疗的患者亚组中（n=50），ORR为67%，CR为20%。延长治疗持续时间好像可以提高缓解率。第一批参与该试验的患者中（n=51），中位治疗持续时间11个月，ORR为74.5%，CR占35%<sup>76</sup>。所有患者的预期12个月PFS和OS率分别为53%和67%。最常见的3级或更高级不良事件包括中性粒细胞减少（11%）、贫血（5%）、血小板减少（5%）、肺炎（5%）、腹泻（5%）和呼吸困难（5%）<sup>76</sup>。Ibrutinib为科研用药，尚未获得FDA批准用于任何指征。

### 二线巩固治疗

在复发/难治性惰性NHL患者中，异基因干细胞移植的疾病复发率低于HD T/ASCR，但是其代价是具有更高治疗相关死亡（TRM）率<sup>77,78</sup>。为了减少异基因SCT相关的TRM，研究人员对低强度预处理（RIC）方案的使用进行了探索。一项研究在复发/难治性NHL患者（N=25）中对异基因SCT使用常规清髓性预处理或RIC进行了评估，结果显示在1年时，RIC（以氟达拉滨为基础的方案）与清髓性方案相比，TRM率减低（17%对54%），无事件生存率（50%对23%）和OS率（67%对23%）均升高<sup>79</sup>。一项多中心回顾性研究在复发/难治性低级NHL患者中对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）获得可喜的远期结果，3年EFS和OS率分别为51%和56%<sup>80</sup>。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%<sup>80</sup>。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<sup>32,81,82</sup>。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<sup>81</sup>。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%的患者过往HDT/ASCR治疗失败<sup>82</sup>。2年DFS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<sup>82</sup>。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，具有较好的远期结果<sup>32</sup>。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）。该分析报告位中位PFS为60个月，6年PFS和OS率分别为46%和53%。3个月和1年的TRM率分别为0%和9%<sup>32</sup>。

### NCCN对I-II期疾病的建议

#### 一线治疗和随访的推荐

在临床试验外，《NCCN指南》专家组推荐进行单独放疗（30-36Gy）或化学免疫治疗±放疗。这些建议基于治疗原则，但无更确定的临床数据支持。

对于获得临床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）及III-IV期疾病的建议

#### 一线治疗和随访的推荐

因为缺乏晚期疾病的标准治疗，应该推荐患者参加前瞻性临床试验。与惰性淋巴瘤患者的治疗相类似，MCL患者的治疗过程常是高度个体化的。大部分MCL患者为疾病晚期，需要全身治疗。但是，经严格选择的无症状患者，延迟治疗结合密切观察是合理的选择，尤其是对于有良好体能状态和较低标准IPI危评分的患者<sup>83</sup>。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》专家组建议以下方案作为初始诱导治疗：

#### 高强度治疗

以下列出的所有方案（hyper-CVAD+利妥昔单抗除外），包括公开发表的报告中的HDT/ASCR一线巩固治疗。

- Hyper-CVAD +利妥昔单抗<sup>23, 24, 26</sup>
- 强化剂量CHOP [maxi-CHOP] 和利妥昔单抗交替+大剂量阿糖胞苷<sup>21</sup>
- 利妥昔单抗和甲氨蝶呤加强化CHOP<sup>22</sup>
- 序贯R-CHOP和R-ICE<sup>10</sup>
- R-CHOP和R-DHAP交替<sup>39</sup>

#### 非高强度治疗

- 苯达莫司汀+利妥昔单抗<sup>43</sup>
- CHOP+利妥昔单抗 [R-CHOP]<sup>17, 18</sup>
- 克拉曲滨+利妥昔单抗<sup>45, 47</sup>
- CVP+利妥昔单抗<sup>18</sup>
- EPOCH+利妥昔单抗<sup>48</sup>

- 改良的Hyper-CVAD加利妥昔单抗维持治疗用于65岁以上的患者<sup>49</sup>

对于一线治疗后CR的患者，如果符合资格，建议参加临床试验或进行HDT/ASCR治疗（详见下文）。对于获得临床CR的患者，最初5年，每3至6个月临床随访一次，此后每年随访一次，或根据临床指征进行随访。对于一线治疗后仅取得PR的患者，可能需要考虑进一步治疗（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。没有合适临床试验的情况下，可以考虑二线治疗方案。

#### 一线巩固治疗建议

《NCCN指南》专家组建议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果。

对于不适宜进行HDT/ASCR的患者，以及R-CHOP一线治疗后缓解的患者，建议进行利妥昔单抗维持治疗（每8周1次，直到疾病出现进展）（1类）

<sup>41, 42</sup>

#### 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）
- 来那度胺±利妥昔单抗
- PCR（喷司他丁、环磷酰胺、利妥昔单抗）
- PEPC（强的松、依托泊苷、丙卡巴肼、环磷酰胺）± 利妥昔单抗<sup>84</sup>

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<sup>32, 81, 82</sup>。

## 套细胞淋巴瘤章节参考文献

1. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997;89:3909-3918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166827>.
2. Fisher RI, Dahlborg S, Nathwani BN, et al. A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell subcategories): a Southwest Oncology Group study. Blood 1995;85:1075-1082. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7849295>.
3. Yatabe Y, Suzuki R, Tobinai K, et al. Significance of cyclin D1 overexpression for the diagnosis of mantle cell lymphoma: a clinicopathologic comparison of cyclin D1-positive MCL and cyclin D1-negative MCL-like B-cell lymphoma. Blood 2000;95:2253-2261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10733493>.
4. 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>.
5. 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>.
6. 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>.
7. 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>.
8. 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>.
9. 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>.
10. 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>.
11. 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>.

12. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemeister FB, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer* 2003;97:586-591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12548600>.

13. 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>.

14. 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>.

15. 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>.

16. 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>.

17. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunotherapy 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>.

18. 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>.

19. 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>.

20. 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>.

21. 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>.

22. 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>.

23. 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>.

24. 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>.

25. 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 GISL [abstract]. Blood 2008;112:Abstract 3050. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/3050>.

26. 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>.

27. 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>.

28. 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>.

29. 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>.

30. 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>.

31. 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>.

32. 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>.

33. 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>.

34. 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>.

35. 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>.

36. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol* 2012;158:355-362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22640180>.

37. Delarue R, Haioun C, Ribrag V, et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) in mantle cell lymphoma (MCL): a phase II study from the GE

LA. *Blood* 2013;121:48-53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22718839>.

38. Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Alternating Courses of 3x CHOP and 3x DHAP Plus Rituximab Followed by a High Dose Ara-C Containing Myeloablative Regimen and Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) Is Superior to 6 Courses CHOP Plus Rituximab Followed by Myeloablative Radiochemotherapy and ASCT In Mantle Cell Lymphoma: Results of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net) [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 110. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;116/21/110>.

39. 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>.

40. Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Alternating Courses of 3x CHOP and 3x DHAP Plus Rituximab Followed by a High Dose Ara-C Containing Myeloablative Regimen and Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) Increases Overall Survival When Compared to 6 Courses of CHOP Plus Rituximab Followed by Myeloablative Radiochemotherapy and ASCT in Mantle Cell Lymphoma: Final Analysis of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net) [abstract]. *Blood* 2012;120:Abstract 151. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/151>.

41. Kluin-Nelemans JC, Hoster E, Walewski J, et al. R-CHOP Versus R-FC Followed by Maintenance with Rituximab Versus Interfe



ron-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>.

42. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2012; 367:520-531. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22873532>.

43. 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>.

44. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent and mantle cell lymphomas (MCL): Updated results from the StiL NHL1 study [abstract]. J Clin Oncol 2012;30:Abstract 3. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/18\\_suppl/3](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/18_suppl/3).

45. 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>.

46. 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>.

47. 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>.

48. 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>.

49. 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>.

50. 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>.

51. Kahl BS, Li H, Smith MR, et al. Mature Results From ECOG Study E1405 - A Phase II Study of VcR-CVAD with Maintenance Rituximab for Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 153. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/153>.

52. 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>.
53. 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>.
54. 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>.
55. 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>.
56. 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>.
57. 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>.
58. 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>.
59. 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>.
60. 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>.
61. 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>.
62. 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>.
63. 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>.

64. 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>.

65. 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>.

66. 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>.

67. 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>.

68. Habermann TM, Lossos IS, Justice G, et al. Lenalidomide or al 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>.

69. 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>.

70. Zinzani PL, Vose JM, Czuczman MS, et al. Phase II Multicenter Study of the Safety and Efficacy of Single-Agent Lenalidomide in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Long-Term Follow-up Analysis of the NHL-003 Study [abstract]. *Blood* 2012;120:Abstract 2738. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/2738>.

71. Eve HE, Carey S, Richardson SJ, et al. Single-agent lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: results from a UK phase II study suggest activity and possible gender differences. *Br J Haematol* 2012;159:154-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22881386>.

72. Goy A, Sinha R, Williams ME, et al. Phase II Multicenter Study of Single-Agent Lenalidomide in Subjects with Mantle Cell Lymphoma Who Relapsed or Progressed After or Were Refractory to Bortezomib: The MCL-001 "EMERGE" Study [abstract]. *Blood* 2012;120:Abstract 905. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/905>.

73. 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>.

74. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. Lancet Oncol 2012;13:716-723. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22677155>.

75. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. J Clin Oncol 2013;31:88-94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23045577>.

76. Wang M, Rule SA, Martin P, et al. Interim Results of an International, Multicenter, Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib (PCI-32765), in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL): Durable Efficacy and Tolerability with Longer Follow-up [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 904. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;120/21/904>.

77. 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>.

78. 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>.

79. 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>.

80. 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>.

81. 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>.

82. 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>.

83. 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>.



84. 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>.

## 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%<sup>1</sup>。非特指型DLBCL NOS、FL（仅3级）、DLBCL与各种低级淋巴瘤（例如任何级别FL、胃MALT或非胃MALT淋巴瘤）共存、血管内大B细胞淋巴瘤、慢性炎症相关DLBCL、ALK阳性DLBCL、老年人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<sup>2</sup>。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-）<sup>3</sup>。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<sup>4,5</sup>。尽管与非GC肿瘤相比，GC肿瘤具有较好的结果，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。

诊断及鉴别GC和非GC来源，需要充分的免疫表型检测。典型的免疫表型是CD20+、CD45+和CD3-。推荐的免疫表型分析包括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C

D138、CD30、细胞周期蛋白D1、ALK1、EBV和HHV-8可能对于确定亚型是有用的。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<sup>6-8</sup>。在2%-11%新诊断的DLBCL患者中同时存在MYC重排和t(14;18)异常（“双重打击”DLBCL）<sup>7,8</sup>。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化治疗也是这样<sup>6,9</sup>。关于伴MYC和BCL2双重易位的“双重打击”淋巴瘤患者的治疗尚无指南建议，因为对于这些患者的标准治疗尚未确定。关于这种高风险病变亚型的治疗需要更多的资料。

### 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β2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≥1.6cm）<sup>10,11</sup>±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的数目<sup>12</sup>。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<sup>12</sup>。



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扫描可以鉴别残存巨块为纤维化或仍有存活肿瘤组织。由于PET扫描已被列入疗效评价标准，需要进行基线检查，以实现治疗后检测的最佳解释。一些中心认为 $\beta$ 2微球蛋白是主要的危险因素（2B类推荐）。伴有以下一个或多个部位受累时推荐进行腰椎穿刺：鼻窦、睾丸、硬膜外、HIV相关淋巴瘤、大细胞淋巴瘤侵犯骨髓、或者 $\geq 2$ 个结外病变及LDH水平升高。对脑脊液（CSF）进行流式细胞术分析，能够提高诊断率。具有上述危险因素的患者，还可以考虑进行CNS的预防性化疗。

### 根据临床分期选择治疗方案

局限期（安阿伯I-II期）和晚期（安阿伯III-IV期）DLBCL患者的治疗方案不同。无不良危险因素（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SWOG 8736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%对单纯CHOP组64%）和OS（82%对单纯CHOP组的72%）明显提高<sup>13</sup>；但继续随访时，该差异消失了。CHOP（3周期）继以IFRT对局限期DLBCL（60岁或以下，无不良危险因素）患者的作用也在加拿大不列颠哥伦比亚省癌症局的一系列研究中得到证实（5年OS为95%）<sup>14</sup>。另一项随机临床试验（ECOG 1484研究）显示，在CHOP方案（8周期）中加入放疗，能够延长单纯CHOP治疗后完全缓解的局限期DLBCL患者的无病生存期（DFS）（IFRT组的6年DFS为73%，观察组为56%）<sup>15</sup>。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%<sup>16</sup>。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。SWOG 0014研究在至少具有1个分期改变IPI危险因素的患者（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%<sup>17</sup>。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+利妥昔单抗的三期临床试验中，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 $> 7.5$ cm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%<sup>18</sup>。

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）继以甲氨蝶呤+依托泊苷+异环磷酰胺+阿糖胞苷巩固治疗]±利妥昔单抗方案优于CHOP±利妥昔单抗（3周期）+放疗<sup>19-21</sup>。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。该研究中，老年患者（年龄60-80岁；N=399）随机接受8周期R-CHOP或CHOP<sup>22-24</sup>。该研究长期随访显示，中位随访10年时R-CHOP组的PFS（36.5%对20%）、DFS（64%对43%）和OS率（43.5%对28%）显著占优<sup>25</sup>。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）<sup>18,26</sup>、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<sup>27,28</sup>。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<sup>28</sup>。

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<sup>29-31</sup>。在RICOVER 60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）的临床结果<sup>32,33</sup>。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-CHOP14治疗的患者中，OS率也显著改善。8周期方案与6周期方案在临床获益方面不存在差异，但前者的毒性增加<sup>33</sup>。研究者的结论为，对于这部分患者，6周期R-CHOP-14联用8次利妥昔单抗是首选方案。

两项随机试验已报告了R-CHOP-21和剂量密集R-CHOP-14的对比数据<sup>34,35</sup>。一项涉及超过1000名新诊断DLBCL成年患者<sup>34</sup>的大型三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%。两方案毒性相似，除了R-CHOP-14组发生3或4级中性粒细胞减少几率较低（31%对57%），这反映了R-CHOP-14组所有患者接受了初级生长因子G-CSF预防，而R-CHOP-21组未接受初级预防<sup>34</sup>。正在进行中的III期LNH03-6B GELA研究对比了8周期R-CHOP-14与R-CHOP-21在老年（60-80岁）DLBCL患者中的疗效。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%对61%）、PFS（49%对63%）和OS率（67%对70%）均无显著差异<sup>35</sup>。尽管大部分患者接受了G-CSF治疗，R-CHOP-14组（90%）中的3或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果，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（DA-EPOCH-R）在初治DLBCL患者中有明显的疗效<sup>36,37</sup>。在一项多中心II期CALGB研究中，评估了DA-EPOCH-R（6-8周期）对初治DLBCL患者（N=69；包括PMBL患者，n=10）的疗效<sup>38</sup>。19%患者有中高危IPI评分，21%患者有高危IPI评分。中位随访62个月，所有患者5年TTP为81%，OS为84%。低危/低中危，中高危和高危IPI患者的5年TTP率分别为87%、92%和54%（ $P=0.0085$ ）；这些亚组的5年OS分别为95%、92%和43%（ $P<0.001$ ）<sup>38</sup>。GC表型亚组的TTP率显著高于非GC表型（100%对67%； $P=0.008$ ）；GC表型的5年OS率也较高（94%对68%； $P=0.04$ ）。高肿瘤增值指数（Ki-67 $\geq 60\%$ ）常伴有显著降低的TTP和OS率，不过仅适用于非GC表型亚组。发热性中性粒细胞减少出现于36%患者（4级占7%），未发现明显的4级非血液学毒性反应。最常见的3级非血液学毒性反应包括神经病变（25%）、疲劳（16%）和心律失常（6%）<sup>38</sup>。一项正在进行的III期随机CALGB研究（CALGB 50303）正对比DA-EPOCH-R与R-CHOP方案对初治DLBCL患者的疗效。该研究的结果仍待公布，并无足够证据推荐把DA-EPOCH-R列为新诊断DLBCL患者的标准初始治疗，除非在严格选择的条件下才值得考虑，如左心室功能差、伴有介于DLBCL和伯基特淋巴瘤之间特征的不能分类的B细胞淋巴瘤、以及原发纵隔B细胞淋巴瘤（PMBL）（见下文PMBL讨论章节）<sup>39</sup>。

如前面所提，关于同时伴MYC重排和t（14；18）（易位导致BCL2重排）的“双重打击”淋巴瘤患者的标准治疗尚不存在。这些淋巴瘤呈高度侵袭性，采用标准DLBCL方案（如R-CHOP）的疗效差<sup>40-42</sup>。同时伴MYC和BCL2重排患者采用标准R-CHOP方案的中位PFS约为6个月，中位OS为8-13个月<sup>40,41</sup>。（“双重打击”患者组）的3年PFS（46%对65%； $P=0.012$ ）和OS（46%对75%； $P=0.002$ ）显著低于那些不伴“双重打击”淋巴瘤患者组<sup>41</sup>。在有

更长随访时间的另一项研究中，“双重打击”淋巴瘤患者采用R-CHOP的5年PFS和OS分别为18%和27%<sup>42</sup>。这些近期研究同样显示，Myc和Bcl2蛋白水平同时高表达（使用IHC评估，但不是Myc或Bcl2单独高表达）往往伴有R-CHOP治疗后结果显著较差<sup>41,42</sup>。包括IPI评分和细胞起源的多变量分析发现，同时存在Myc/Bcl2表达仍然是R-CHOP后较差PFS和OS的显著独立预后因素<sup>41,42</sup>。对于这部分具有不良风险的患者人群，需要采用其他的治疗策略以改善结果。一项最近的回顾性研究报告了EPOCH-R在小群体患者组（n=12）中显示出令人满意的疗效，中位PFS为21个月，中位OS为34个月<sup>40</sup>。该研究分析了源自同时伴MYC和BCL2重排（伴或不伴BCL6易位）或MYC或BCL2额外拷贝患者的数据。需要前瞻性研究评估EPOCH-R及其他方案对伴“双重打击”淋巴瘤患者的疗效。

### NCCN建议

R-CHOP（3周期）+ IFRT或R-CHOP（6周期）± IFRT被建议用于非巨块型病变（<10cm）的I或II期患者。IFRT被建议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，建议进行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<sup>43-46</sup>。尽管这类患者的最佳治疗仍处于研究中，但NCCN指南专家组当前建议使用鞘内注射4-8个剂量的甲氨蝶呤和/或阿糖胞苷，或3-3.5g/m<sup>2</sup>的全身甲氨蝶呤治疗进行中枢神经系统预防。对于同时存在CNS实质性受累表现的患者，全身甲氨蝶呤治疗（3-3.5g/m<sup>2</sup>）应纳入到治疗方案中；对于并发脑膜病变患者，4-8剂量鞘内注射甲氨蝶呤和/或脂质体阿糖胞苷和/或3-3.5g/m<sup>2</sup>全身甲

氨蝶呤治疗应纳入到治疗方案中。接受大剂量甲氨蝶呤时，患者应预先接受水化和碱化处理，然后在开始甲氨蝶呤输注24小时后开始进行亚叶酸解救。必须监测肾功和肝功。在开始下一周期R-CHOP前必须确定血球计数已完全恢复。全身甲氨蝶呤治疗和亚叶酸解救已被安全纳入R-CHOP-21。在21天的R-CHOP治疗周期中，第15天进行甲氨蝶呤给药<sup>47</sup>。

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。推荐替代方案包括剂量调整EPOCH（依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺和阿霉素）加利妥昔单抗（列为2B类推荐）或剂量密集R-CHOP-14（列为3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：

- CEPP（环磷酰胺、依托泊苷、强的松、丙卡巴肼）+利妥昔单抗<sup>48</sup>
- CDOP（环磷酰胺、脂质体阿霉素、长春新碱、强的松）+利妥昔单抗<sup>49-51</sup>
- CNOP（环磷酰胺、米托蒽醌、长春新碱、强的松）+利妥昔单抗<sup>52-55</sup>
- 剂量调整的EPOCH+利妥昔单抗<sup>36,37</sup>
- CEOP（环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱、强的松）+利妥昔单抗<sup>56</sup>

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果<sup>57-60</sup>。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（n=54）的患者与PET扫描阳性（n=36）的患者相比，2年EFS率（82%对43%；P<0.001）和



OS率（90%对61%； $P=0.006$ ）均显著增高<sup>58</sup>。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是显著高于PET扫描阳性的患者的（ $n=22$ ）（80%对36%； $P<0.0001$ ）<sup>57</sup>。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，但是长期的结果较好。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<sup>61</sup>。因此，不建议在临床试验之外进行中期PET扫描，并且不建议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。对正在接受诱导治疗的患者，在3-4个周期的化疗之后，在接受放疗之前应进行检测评估（包括所有的阳性结果）。在治疗完成时，对患者进行治疗结束再分期。治疗结束后再分期的最佳时机仍不明确。然而，专家组推荐治疗结束后等待6-8周，再行PET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<sup>62</sup>。因此，研究者得出结论，常规CT监测在检测诱导治疗后获CR患者的复发情况时价值有限。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<sup>63</sup>。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<sup>63</sup>。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，但是对最终结果无改善。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<sup>64</sup>。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）<sup>64</sup>。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<sup>65</sup>。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<sup>65</sup>。由于缺乏PET检出早期复发能够改善结果的证据，PET扫描在患者获得CR后并没有被建议用于常规监测。根据目前影像学监测的风险，《NCCN指南》专家组建议缓解中的DLBCL患者，最多前2年中每6个月不超过一次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HD

T/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，建议对达到完全缓解（CR）的患者进行定期随访（开始每3-6个月随访一次，持续5年；以后每年随访一次，或根据临床指征进行随访）。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

用以检测复发的中期分期后（2-4周期R-CHOP-21后），完全缓解和部分缓解的患者按计划完成疗程（共6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至8周，进行再分期的影像学扫描。达到完全缓解（CR）的患者首选进行观察。在选定高危患者中，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（初始治疗完成后）以及治疗无效患者或疾病进展的患者应按下文中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<sup>66</sup>。尽管在该临床试验中，没有结果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果，8年无病缓解率（55%对39%；P=0.02）和8年OS率（64%对49%；P=0.04）均提高<sup>66</sup>。该研究是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ASCR<sup>67</sup>。3年PFS率和OS率分别为76%和83%，两治疗组间没有显著差异<sup>67</sup>。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）<sup>68</sup>。未发现R-CHOEP-14组和R-MegaCHOEP组在PFS（3年率：74%对70%）或OS结果（3年率：85%对77%）方面存在显著差异；在伴高/中危aaIPI（评分2）患者中，R-CHOEP-14组的OS率显著高于HDT组<sup>68</sup>。

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/ASCR<sup>69</sup>。HDT/ASCR组中2年PFS率显著高于无HDT/ASCR组（72%对59%；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<sup>69</sup>。在SWOG 9704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/ASCR<sup>70</sup>。HDT/ASCR组的2年PFS率显著高于单用化学免疫治疗（69%对56%；P=0.005），但是2年OS率无显著差异（分别为74%对71%）。但是，在对高危IPI患者的回顾性子集分析中，显示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%<sup>70</sup>。



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仅被建议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

一项国际大型随机三期试验（PARMA研究）显示HDT/ASCR对复发或难治性病例具有较好疗效<sup>71</sup>。在该研究中，首次或第二次复发后经诱导DHAP（地塞米松、顺铂、阿糖胞苷）治疗有效的DLBCL患者（N=109）被随机分为额外DHAP化疗+放疗，或放疗+HDT/ASCR两个治疗组。移植组中的5年EFS率（46%对12%；P=0.001）和5年OS率（53%对32%；P=0.038）均显著高于非移植组<sup>71</sup>。该研究是在利妥昔单抗出现之前进行的。基于EBMT数据的最近一项回顾性分析，评估了HDT/ASCR对于接受补救性治疗后获二次CR的患者（N=470）的疗效<sup>72</sup>。该分析中25%患者在ASCR前曾接受含利妥昔单抗治疗。所有患者在ASCR后5年DFS和OS分别为48%和63%。ASCR后中位DFS为51个月，显著长于初次CR持续时间（11个月；P<0.001）。采用ASCR后DFS显著长于初次CR持续时间的情况也存在于曾接受利妥昔单抗患者亚组（中位未达到对10个月；P<0.001）和一线治疗后1年内复发的患者亚组（中位47个月对6个月；P<0.001）<sup>72</sup>。

可使用二线年龄调整的IPI对二线治疗的疗效进行预测<sup>73,74</sup>。此外，移植前PET扫描已被确认为HDT/ASCR后的预测因素<sup>75,76</sup>。移植前PET阳性和化疗耐药的出现意味着结果较差<sup>77,78</sup>。GEL-TAMO研究组和ABMTR的研究结果显示，对从未达到完全缓解但仍对化疗敏感的患者可考虑HDT/ASCR<sup>79-81</sup>。

在HDT/ASCR之前，多种化疗方案已经作为二线治疗使用<sup>82-86</sup>。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<sup>87</sup>。在一项二期研究中，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%）<sup>88</sup>。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%<sup>89</sup>。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<sup>90-96</sup>。

一项国际随机组间研究（CORAL研究；N=477）对比了R-ICE和R-DHAP继以在所有化疗敏感的患者中进行ASCR，作为复发性DLBCL患者二线治疗的疗效<sup>97,98</sup>。治疗组的结果之间无显著差异。R-ICE组和R-DHAP组的缓解率均为64%<sup>98</sup>。R-ICE组的4年EFS率为26%，而R-DHAP组为37%（P非显著），4年OS率分别为43%和51%（P非显著）<sup>98</sup>。因此，两种方案仍可被接受用于复发/难治性DLBCL。明显地，初始R-CHOP治疗后1年内复发的患者，其结果特别差，3年PFS仅为23%。而且，伴MYC重排患者（同时伴或不伴BCL2和/或BCL6重排）结果较差，与治疗分组无关<sup>99</sup>。伴MYC重排患者组的4年PFS为18%，而不伴MYC重排组为42%（P=0.032）；4年OS率分别为29%和62%（P=0.011）。伴MYC重排患者中，R-DHAP的4年PFS为17%，R-ICE的4年PFS为19%；OS率分别为26%和31%<sup>99</sup>。这些高危患者需要新的治疗方法。有趣的是，CORAL研究的亚组分析（Bio-CORAL）显示，对于GC表型患者（根据Hans算法），R-DHAP的PFS率更高（3年PFS为52%对R-ICE组31%）<sup>100</sup>。这种差异不存在于非GC表型患者组（R-DHAP组3年PFS为32%对R-ICE组27%）<sup>100</sup>。

CORAL研究同样评估了在ASCR后采用利妥昔单抗维持治疗（每2月一次持续1年）的作用。恒则ASCR后随机接受利妥昔单抗维持治疗或观察（n=242），两个随机组的4年EFS（ASCR后）相似：利妥昔单抗组52%对观察组53%<sup>101</sup>。两个随机组发生进展或复发的患者比例相似。此外，4年OS率无统计学差异（分别为61%和65%）。利妥昔单抗维持治疗组更常发生严重

不良反应。由于该研究显示在ASCR后接受利妥昔单抗维持治疗组并不优于观察组，因此不推荐这种情况下进行维持治疗<sup>101</sup>。

对于不符合移植资格或移植后出现复发的复发/难治性DLBCL患者，苯达莫司汀联合利妥昔单抗（BR）已在多项研究中进行了评估，并取得了鼓舞人心的结果。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90mg/m<sup>2</sup>（n=3）时，1名患者取得PR，而当苯达莫司汀给药剂量为120mg/m<sup>2</sup>（n=6）时，5名患者取得CR，1名患者取得PR<sup>102</sup>。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120mg/m<sup>2</sup>）的ORR为52%（CR为15%）；最常见的3或4级毒性是骨髓抑制<sup>103</sup>。在一项近期的II期研究中，复发/难治性DLBCL患者（N=59；中位年龄67岁）采用BR方案（苯达莫司汀剂量120mg/m<sup>2</sup>）的ORR为63%，CR占患者37%<sup>104</sup>。患者已接受1-3次过往治疗，被认为不适合接受（或已接受过）ASCR。几乎所有患者（97%）曾接受过含利妥昔单抗方案的过往治疗<sup>104</sup>。BR方案的中位PFS约为7个月。最常见的3或4级毒性反应为骨髓毒性，包括中性粒细胞减少（76%）和血小板减少（22%）<sup>104</sup>。

### NCCN建议

HDT/ASCR是复发后对化疗敏感的复发或难治性患者的治疗选择。适合HDT/ASCR的复发或难治性患者应当进行二线化疗±利妥昔单抗治疗（取决于患者是否被认为是过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果的作用<sup>105</sup>。可以在干细胞解救前后对过往阳性病灶部位进行额外的放疗。也可以考虑参加包括异基因干细胞移植在内的合适临床试验。

不适合HDT/ASCR治疗的患者应当参加临床试验。此外，在没有合适的临床试验的情况下，患者也可选择利妥昔单抗单药、苯达莫司汀±利妥昔单抗<sup>106</sup>、来那度胺（非生发中心型DLBCL患者）±利妥昔单抗<sup>107-111</sup>、或多药联合化疗（±利妥昔单抗）如剂量调整EPOCH<sup>112,113</sup>、CEPP（环磷酰胺、依托泊苷、强的松和丙卡巴肼）<sup>48</sup>、GDP（吉西他滨、地塞米松、顺铂/卡铂）<sup>84,114</sup>或GemOX（吉西他滨和奥沙利铂）<sup>92-94</sup>。

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<sup>115,116</sup>。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<sup>115</sup>。广泛的结外病变在初始诊断时罕见，见于约四分之一患者，但在复发时较为常见<sup>116</sup>。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<sup>117,118</sup>。PMBL表达B细胞抗原且缺乏表面免疫球蛋白。PMBL为CD19+、CD20+、CD22+、CD21-、IRF4/MUM1+、CD23+，且BCL2和BCL6的表达多变。

超过80%的患者CD30的表达为弱表达并且表达有差异，且偶尔表达CD15<sup>116</sup>。8%–32%的患者可见CD10阳性。PMBL的另一个特点是HLAI类或II类分子的低表达。另外，有一些纵隔灰区淋巴瘤罕见病例同时具有PMBL和cHL的特征。PMBL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<sup>116</sup>。在诊断时，年龄调整的IPI对确定PMBL的预后的作用有限<sup>115, 119, 120</sup>。MSKCC回顾性分析了141名患者，发现2个或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<sup>119</sup>。

回顾性分析发现，强化化疗方案好像比CHOP方案更有效<sup>120–122</sup>，并且加用IFRT是可改善PFS的；但是，这些研究都是在利妥昔单抗时代之前进行的<sup>123, 124</sup>。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果造成显著差异，但是CHOP加用利妥昔单抗看来能够改善结果<sup>120, 125–127</sup>。一项小型前瞻性NCI研究显示，剂量调整EPOCH-R方案（DA-EPOCH-R）不伴RT<sup>128</sup>，在中位随访4年时取得令人鼓舞的91%的EFS率。随后一项来自NCI的前瞻性II期研究中，评估了DA-EPOCH-R（6–8周期）和粒细胞集落刺激因子（不伴RT）对51名初治PMBL患者的疗效<sup>39</sup>。IV期病变存在于29%的患者。DA-EPOCH-R治疗后，2名患者表现为持续性局灶疾病，1名患者发生疾病进展；2名患者需行纵膈放疗，而1名患者在切除活检后继续观察。中位随访63个月时，EFS和OS率分别为93%和97%。4级中性粒细胞减少和血小板减少分别发生于50%和6%的疗程中。需住院治疗的发热性中性粒细胞减少发生于13%的疗程中<sup>39</sup>。该研究表明DA-EPOCH-R是治疗PMBL的高效方案，并使大多数患者省去了放疗的需要。如果能在更大规模前瞻性试验中证实这些结果就很完美了。

在一项对随机MIInT研究中PMBL患者亚组（N=87）的分析中，对CHOP相似方案士利妥昔单抗进行了评估，加入利妥昔单抗后显著提高CR率（80%对未加利妥昔单抗的54%；P=0.015）和3年EFS率（78%对52%；P=0.012），但是OS率无明显改善（89%对78%；P=NS）<sup>126</sup>。最近一项随访报告中，对PMBL患者中位观察62个月，采用利妥昔单抗组的EFS优势在5年时仍然显著（79%对47%；P=0.011）<sup>129</sup>。利妥昔单抗组的5年PFS也显著占优（90%对60%；P=0.006）；5年OS不存在显著差异（90%对78%），但在该研究中DLBCL患者的OS结果相似（利妥昔单抗组92%对未用该药组81%；P<0.001）<sup>129</sup>。然而，MIInT研究仅包含了IPI评分0–1的年轻低危患者。序贯剂量密集型R-CHOP继以ICE巩固治疗（不加放疗）对PMBL患者也非常有效，与上述分析中来自MIInT研究的R-化疗具有相似的结果<sup>130</sup>。在中位随访时间为3年时，存活患者中的OS率和PFS率分别为88%和78%<sup>130</sup>。

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PET-CT很重要；如果治疗结束时PET-CT扫描阴性且原发病变为非巨块型，可考虑观察。纵膈残留包块常见。对于初始采用R-CHOP的患者，可考虑采用RT巩固治疗，尤其是在原发肿瘤持续存在FDG活性增高的情况下。在更为强劲治疗（如剂量调整EPOCH-R）后PET-CT呈阴性患者，观察可能是合适的选择。如果PET-CT扫描阳性，如果考虑进一步治疗，则建议对患者进行活检。

### 灰区淋巴瘤

灰区淋巴瘤是指混杂着可代表不同淋巴瘤亚型的组织学和临床特点的一组淋巴瘤<sup>131</sup>。在大B细胞淋巴瘤的前提下，灰区淋巴瘤在2008年WHO分类中归于“介于DLBCL和经典霍奇金淋巴瘤（CHL）之间的不能分类的B细胞淋巴瘤”<sup>131–133</sup>。其他名称包括大B细胞淋巴瘤伴霍奇金瘤特征或霍奇金样变性大细胞淋巴瘤。临床上讲，纵膈灰区淋巴瘤患者表现为大型前纵膈



肿物伴或不伴锁骨上淋巴结受累。这些纵膈淋巴瘤较常见于20-40岁的年轻成年男性<sup>131, 133, 134</sup>。灰区淋巴瘤细胞的形态学特征为片状生长的多形性细胞位于弥漫性纤维间质中；通常比PMBL中细胞更大及更具多形性，有时类似腔隙或霍奇金样细胞<sup>132</sup>。不伴中性粒细胞浸润性会坏死频发<sup>132, 133</sup>。免疫表型不典型，常表现为介于PMBL和CHL之间的过渡特征。通常情况下，CD45常呈阳性，CD15、CD20、CD30和CD79a也常为阳性。CD10和ALK常呈阴性。B细胞转录因子如PAX5、BOB. 1和OCT-2常呈阳性<sup>132, 133, 135</sup>。BCL6表达不定。EBV较常为阴性<sup>131, 133</sup>。若形态学上与PMBL相近，缺乏CD20、CD15+或存在EBV，则支持灰区淋巴瘤诊断。若形态学上与CHL相近，CD20表达强阳性（和/或其他B细胞标记物）以及缺乏CD15，则支持灰区淋巴瘤诊断<sup>133</sup>。一项研究中，根据对来源于纵膈灰区淋巴瘤、PMBL、CHL及DLBCL患者的微切割肿瘤细胞的DNA甲基化分析，评估了不同疾病的表观遗传学变化，结果显示PMBL和CHL具有不同的CpG位点甲基化状态（低甲基化和甲基化位点）<sup>136</sup>。灰区淋巴瘤患者的甲基化谱介于PMBL和CHL之间，但不同于DLBCL患者。已确定的在淋巴瘤之间存在甲基化差异的235个CpG位点中，可用22个位点轻易区分PMBL和CHL病例，而灰区淋巴瘤混有两者的（甲基化）状态。研究者的结论为，纵膈灰区淋巴瘤独特的表观遗传学状态为其在2008 WHO分类中被定为一个独立的疾病提供了证明<sup>136</sup>。

灰区淋巴瘤的治疗向人们提出了挑战，因为这些淋巴瘤的预后好像比PMBL或CHL更差<sup>132, 135, 137</sup>。关于灰区淋巴瘤尚无标准治疗或治疗意见共识，尽管患者通常采用治疗DLBCL患者所用的多药物化疗方案，并辅以局部病变放疗；一些报告称治疗CHL所用的化疗方案（如ABVD）倾向对灰区淋巴瘤无效<sup>134, 138</sup>。对表达CD20的肿瘤患者通常建议加用利妥昔单抗。一项研究在小群体伴纵膈灰区淋巴瘤患者（n=11）中评估了6-8周期DA-EPOCH-R方案的疗效，发现4年PFS为30%，4年OS为83%<sup>138</sup>。这些结果好像不如相同研究中PMBL患者组（n=35）；PMBL患者采用DA-EPOCH-R的4年PFS和OS均为100%。而且，伴灰区纵膈淋巴瘤患者中有半数需要行纵膈放疗<sup>138</sup>。

纵膈灰区淋巴瘤患者最好在具有治疗该型淋巴瘤经验的癌症中心接受治疗，合适的话最好在临床试验中接受治疗。缺乏合适的临床试验时，可考虑强化方案，如DA-EPOCH-R（纵膈放疗，如有需要，对局部病变进行）。

## DLBCL章节参考文献

1. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997;89:3909-3918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166827>.
2. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature 2000;403:503-511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10676951>.
3. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood 2004;103:275-282. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504078>.
4. Choi WWL, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. Clin Cancer Res 2009;15:5494-5502. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19706817>.
5. Meyer PN, Fu K, Greiner TC, et al. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. J Clin Oncol 2011;29:200-207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21135273>.
6. 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>.
7. Barrans S, Crouch S, Smith A, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. J Clin Oncol 2010;28:3360-3365. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498406>.
8. 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>.
9. 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>.
10. Bain BJ. Bone marrow trephine biopsy. J Clin Pathol 2001;54:737-742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11577117>.
11. 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>.
12. 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>.
13. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J



Med 1998;339:21-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9647875>.

14. 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>.

15. 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>.

16. 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>.

17. 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>.

18. 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>.

19. 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>.

20. 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>.

21. Recher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNHO3-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1858-1867. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22118442>.

22. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg 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>.

23. 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>.

24. 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 d

es Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol 2005;23:4117-4126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867204>.

25. 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>.

26. 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-CD 20 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>.

27. 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>.

28. 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>.

29. Blayney DW, LeBlanc ML, Grogan T, et al. Dose-intense chemotherapy every 2 weeks with dose-intense cyclophosphamide, dox

orubicin, 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>.

30. 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>.

31. 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>.

32. 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 randomized controlled trial (RICOVER-60). Lancet Oncol 2008;9:105-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18226581>.

33. Pfreundschuh M, Ziepert M, Zeinalova 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](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/8029).

34. 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 (Suppl 15): Abstract 8000. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15\\_suppl/8000](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/8000).

35. 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>.

36. 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>.

37. 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>.

38. Wilson WH, Jung SH, Porcu P, et al. A Cancer and Leukemia Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. Haematologica 2012;97:758-765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22133772>.

39. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. N Engl J Med 2013;368:1408-1416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23574119>.

40. Abramson JS, Barnes JA, Feng Y, et al. Double Hit Lymphoma s: Evaluation of Prognostic Factors and Impact of Therapy [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 1619. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/1619>.

41. Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J Clin Oncol 2012;30:3460-3467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665537>.

42. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J Clin Oncol 2012;30:3452-3459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851565>.

43. 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>.

44. 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>.

45. 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>.

46. 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>.
47. 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>.
48. 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>.
49. 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>.
50. 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>.
51. 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>.
52. 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>.
53. 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>.
54. 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>.
55. 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>.
56. 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>.



57. 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>.
58. 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>.
59. 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>.
60. 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>.
61. 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>.
62. 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>.
63. 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>.
64. 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>.
65. 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>.
66. 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>.
67. 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](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/8003).



68. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, et al. Conventional chemotherapy (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](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/8002).

69. 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](http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_4/iv106.full.pdf+html).

70. 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](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/8001).

71. 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>.

72. Mounier N, Canals C, Gisselbrecht C, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. Biol Blood Marrow Transplant 2012;18:788-793. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22005647>.

73. 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>.

74. 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>.

75. 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>.

76. 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>.

77. 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>.

78. 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>.

79. 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>.

80. 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>.

81. 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>.

82. 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>.

83. 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>.

84. 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>.

85. 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>.

86. 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>.

87. 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>.

88. 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>.

89. 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>.

90. 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>.

91. 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>.

92. 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>.

93. 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>.

94. 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>.

95. 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;116:116. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/113>.

96. 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>.

97. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimen 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>.

98. Gisselbrecht C, Glass B, Laurent G, et al. Maintenance with rituximab after autologous stem cell transplantation in rela

psed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): CORAL final analysis [abstract]. J Clin Oncol 2011;29:Abstract 8004. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15\\_suppl/8004](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/8004).

99. Cuccuini W, Briere J, Mounier N, et al. MYC+ diffuse large B-cell lymphoma is not salvaged by classical R-ICE or R-DHAP followed by BEAM plus autologous stem cell transplantation. Blood 2012;119:4619-4624. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22408263>.

100. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, et al. The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study. J Clin Oncol 2011;29:4079-4087. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21947824>.

101. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab Maintenance Therapy After Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Relapsed CD20+ Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final Analysis of the Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma. J Clin Oncol 2012;30:4462-4469. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23091101>.

102. 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>.

103. 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>.

104. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, et al. Multicenter Phase I Study of Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 2013;31:2103-2109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23650408>.

105. 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>.

106. 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>.

107. 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>.

108. 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) [abstract]. J Clin Oncol 2010;28:Abstract 8038. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15\\_suppl/8038](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/8038).



109. Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, et al. Oral Lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular, and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. *Leukemia* 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23545991>.

110. 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>.

111. Zinzani PL, Pellegrini C, Gandolfi L, et al. Combination of Lenalidomide and Rituximab in Elderly Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Phase 2 Trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11:462-466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21859554>.

112. 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>.

113. Jermain 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>.

114. Gopal AK, Press OW, Shustov AR, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multicenter phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium.

*Leuk Lymphoma* 2010;51:1523-1529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20578815>.

115. 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>.

116. 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>.

117. 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>.

118. 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>.

119. 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>.

120. Savage KJ, Al-Rajhi N, Voss N, et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single instit



ution: the British Columbia experience. Ann Oncol 2006;17:123-130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236753>.

121. 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>.

122. 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>.

123. 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>.

124. 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>.

125. 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>.

126. 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>.

127. 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>.

128. 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)-EP OCH 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>.

129. Witzens-Harig M, Ho AD, Kuhnt E, et al. Primary Mediastinal B Cell Lymphoma Treated with CHOP-Like Chemotherapy with or without Rituximab: 5-Year Results of the Mabthera International Trial Group (MINT) Study [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 1612. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/1612>.

130. 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>.

131. Quintanilla-Martinez L, de Jong D, de Mascarel A, et al. Gray zones around diffuse large B cell lymphoma. Conclusions based on the workshop of the XIV meeting of the European Association for Hematopathology and the Society of Hematopathology in Bordeaux, France. *J Hematop* 2009;2:211-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20309430>.

132. Hoeller S, Copie-Bergman C. Grey zone lymphomas: lymphomas with intermediate features. *Adv Hematol* 2012;2012:460801. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22548066>.

133. Jaffe ES, Stein H, Swerdlow SH, et al. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues* (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:267-268.

134. Gualco G, Natkunam Y, Bacchi CE. The spectrum of B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma: a description of 10 cases. *Mod Pathol* 2012;25:661-674. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22222636>.

135. 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>.

136. Eberle FC, Rodriguez-Canales J, Wei L, et al. Methylation profiling of mediastinal gray zone lymphoma reveals a distinctive signature with elements shared by classical Hodgkin's lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Haematolog*

ica 2011;96:558-566. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21454882>.

137. Garcia JF, Mollejo M, Fraga M, et al. Large B-cell lymphoma with Hodgkin's features. *Histopathology* 2005;47:101-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15982329>.

138. Dunleavy K, Pittaluga S, Tay K, et al. Comparative Clinical and Biological Features of Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (PMBL) and Mediastinal Grey Zone Lymphoma (MGZL) [abstract]. *Blood* 2009;114:Abstract 106. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/106>.

## 伯基特淋巴瘤

伯基特淋巴瘤（BL）是一种罕见的侵袭性B细胞肿瘤，通常有结外病变。在WHO分类中，BL有三种临床变异型：地方性、散发性和免疫缺陷相关BL<sup>1</sup>。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%至2%，其中约30%的病例与EBV感染相关<sup>1-3</sup>。

免疫缺陷相关BL主要发生在HIV感染人群、一些移植后患者以及先天性免疫缺陷患者中。源自NCI SEER数据库的一项近期分析显示在过去十年内确诊的BL患者的生存结局较前改善（N=1922；诊断时间2002-2008）；5年生存率估计为56%，而2002年确诊患者该值为43%。（插入参考：Costa等人，Blood 2013，当可进行引用时）。这样，约60% BL患者可能发生持久缓解。

## 诊断

确诊BL需要流式细胞术或免疫组化（IHC）进行充分的免疫表型分析。流式细胞术分析应包括以下标记物：CD5、CD10、CD19、CD20、CD45、TdT和κ/λ。IHC检测应包括以下标记物：CD3、CD10、CD20、CD45、TdT、Ki-67、BCL2和BCL6。若检测免疫表型时先使用流式细胞术，则在IHC检测时可使用选定的标记物（Ki-67和BCL2）作为对流式细胞术分析的补充。在某些病例中使用EBV编码RNA的原位杂交技术（EBER ISH）来检测EBV感染状态可能是有用的。BL典型的免疫表型是sIg+、CD10+、CD19+、CD20+、CD22+、TdT-、Ki67+（>95%）、BCL2-、BCL6+、以及MYC重排的简单核型。应对所有病例进行细胞遗传学分析（用或不用FISH）以检测t（8；14）或变异型，并在某些情况下评估BCL2或BCL6基因重排情况。几乎所有BL患者可检测出MYC基因易位。大部分（80%）典型伯基特淋巴瘤病例具有t（8；14），导致第8条染色体的MYC基因与第14条染色体的IgH区并置<sup>4</sup>。其他伴有MYC重排[t（8；22）或t（2；8）]的变异型较少见。一些DL

BCL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<sup>5</sup>。Dave等人<sup>6</sup>和Hummel等人<sup>7</sup>的研究报告称基因表达谱是鉴别BL和DLBCL的一个准确的定量方法。但是，这项技术还未被建议在临床中广泛应用。

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“介于DLBCL和BL之间的不能分类的B细胞淋巴瘤。<sup>8,9</sup>”这些淋巴瘤是在形态学、免疫表型及基因特征方面存在明显异质性的侵袭性淋巴瘤<sup>9,10</sup>。一项回顾性分析（N=39）显示这些淋巴瘤患者的生存率很差，中位生存期9个月（5年生存率仅为30%）<sup>10</sup>。这组淋巴瘤也包括MYC和BCL2（和/或BCL6）同时易位的病例，即所谓的“双重打击”淋巴瘤<sup>8,9</sup>。这些“双重打击”有着高侵袭性发病过程和较差预后，病例系列报告称“双重打击”淋巴瘤患者中的中位总体生存（OS）时间为4至6个月<sup>11-13</sup>。尚未确定“双重打击”或“三重打击”（除了MYC和BCL2移位外，还涉及BCL6移位）<sup>13</sup>淋巴瘤患者的最佳治疗方案。关于“双重打击”淋巴瘤的进一步讨论被列于NCCN NHL指南中的DLBCL章节。

## 检查

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。在某些病例中，颈部CT检查可能有用。成年BL患者通常出现巨块型腹部肿块、B症状和肿瘤溶解的实验室证据，此外骨髓受累（多达70%的病例）和软脑膜CNS受累（多达40%的病例）在诊断时也常见<sup>14</sup>。头部MRI在某些情况下可能有用（如在诊断时根据神经系统体征和症状怀疑存在CNS受累）。PET或联合PET-CT扫描并不推荐作为常规使用，因为PET或PET-CT的结果不太可能会改变新诊断为BL的患者的治疗方案。如果治疗方案中包括蒽环类药物，推荐使用MUGA扫描或超声心动图评估心脏功能，特别是年龄较大患者。必须进行

骨髓穿刺、活检、腰椎穿刺和流式细胞术检测脑脊液。与DLBCL患者一样，高度侵袭性淋巴瘤患者的血清LDH水平也具有预后意义。这类肿瘤表现为高细胞增殖活性，可通过Ki-67的表达水平测定。因为BL常与HIV感染相关，因此诊断性检查中应该包括HIV血清学检查（对于伴血清学HIV阳性的病例，参见NCCN NHL指南中关于艾滋病相关B细胞淋巴瘤建议）。此外，应进行乙肝病毒（HBV）检测，因为采用化学免疫治疗方案时（常用于B L治疗）乙肝病毒再激活风险增加。患者血清LDH水平在正常范围内并且腹部病变已完全切除（或单个结外肿物<10cm）通常被认为是低危病变；所有其他患者应被认为是高危病例。

### 治疗方案选择

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。很重要的一点是要注意到采用CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和强的松）或类似方案治疗BL是不够的。源自瑞典/丹麦BL患者数据（HIV阴性BL；N=258）的一项近期群体分析显示，CHOP（或CHOP加依托泊苷）方案的2年OS率仅为39%，而更强力的多药化疗方案的2年OS率约为70%–80%<sup>15</sup>。因此，对于可耐受高强度治疗的BL患者，选择强力的多药化疗可能会有最大的机会获得长期的疾病控制。大约60–90%的儿童和青壮年BL患者经过恰当治疗可获得持久缓解<sup>16</sup>。但是，与年轻患者相比，老年BL患者的生存率好像较差<sup>17</sup>。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<sup>16,17</sup>。推荐BL患者在专门治疗这种高侵袭性疾病的医疗中心接受治疗。

成人患者的治疗方案大多由同期儿童患者的治疗方案衍生而成，包括强化多药联合化疗，以及中枢神经系统预防性治疗联合全身和/或鞘内化疗。肿瘤溶解综合征（TLS）在BL患者较为常见，应根据指南和讨论部分中“支持治疗”章节的“肿瘤溶解综合征”所列出的方案进行治疗。

由Magrath等人提出的CODOX-M（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、大剂量甲氨蝶呤）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<sup>18</sup>。除了大剂量全身应用阿糖胞苷和甲氨蝶呤外，用于CNS预防的两个周期均包括鞘内化疗（阿糖胞苷或甲氨蝶呤）。在经过4周期CODOX-M/IVAC方案治疗的初治患者[n=55，BL或伯基特样淋巴瘤（B LL）；n=11，DLBCL]的更新结果中，1年无事件生存（EFS）率为85%<sup>19</sup>。

在一项二期国际研究中，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<sup>20</sup>。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%<sup>20</sup>。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%<sup>21</sup>。改良CODOX-M方案±交替IVAC在BL或类似伯基特淋巴瘤的老年患者（N=14）<sup>22</sup>和HIV相关BL患者（n=8）也有疗效，并被很好耐受<sup>23</sup>。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±利妥昔单抗进行了评估，结果显示5年PFS和OS率均为87%<sup>24</sup>。一项大型回顾性研究中，BL患者（N=80）接受CODOX-M/IVAC±利妥昔单抗，结果显示增加利妥昔单抗的患者中，3年EFS和OS率分别为74%和77%；没有增加利妥昔单抗的患者中，3年EFS和OS率分别为61%和66%<sup>25</sup>。尽管观察到增加利妥昔单抗后出现结果改善的趋势，但是统计学上的差异并不显著。另一项近期回顾性研究评估了BL患者（N=258）采用不同方案的疗效，CODOX-M/IVAC（±利妥昔单抗）的2年OS率为69%<sup>15</sup>。

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<sup>26</sup>。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%；而年龄60岁或以下的患者中OS率较高（77%对年龄>60的患者的17%）<sup>26</sup>。利妥昔单抗联合hyperCVAD方案（R-hyper-CVAD）也已在最近的研究中得到评估。一项二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%<sup>27</sup>。老年组和较年轻组的3年OS率相似（89%对88%）<sup>27</sup>。最新的报告显示（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%<sup>28</sup>。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方案的结果较好。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患者的远期结果，老年患者获益尤为明显。另一项近期回顾性研究评估了BL患者（N=258）采用不同方案的疗效，hyper-CVAD方案（±利妥昔单抗）的2年OS率为最高之列，达到83%<sup>15</sup>。

CALGB 9251研究评估了强化多药化疗±中枢神经系统（CNS）预防性脑照射对成人伯基特白血病或伯基特淋巴瘤的疗效<sup>29</sup>。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%<sup>29</sup>。后续CALGB 10002研究对在上述的CALGB 9251方案增加利妥昔单抗和生长因子支持且不进行CNS预防性照射的疗效进行了评估<sup>30</sup>。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%）<sup>30</sup>。

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<sup>31</sup>。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果，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。

最近，德国研究组的一项前瞻性多中心研究评估了一种新的短期强化方案，联合利妥昔单抗对CD20阳性BL和伯基特白血病患者（N=363）的疗效<sup>32</sup>。该方案包括大剂量甲氨蝶呤、大剂量阿糖胞苷、环磷酰胺、依托泊苷、异环磷酰胺和皮质类固醇联合利妥昔单抗的多药化疗。患者也接受了甲氨蝶呤、阿糖胞苷和地塞米松三联鞘内化疗。BL患者（N=229）采用该方案的CR率为91%；中位随访7年多，BL亚组的PFS和OS率分别为83%和88%<sup>32</sup>。BL患者中常发生的3或4级毒性反应包括中性粒细胞减少（64%）、黏膜炎（31%）和感染（23%）。这些结果看起来很令人满意，而且毒性范围是可控住的<sup>32</sup>。

一些研究评估了造血干细胞移植（HSCT）对BL患者的疗效。荷兰-比利时血液肿瘤协作组（HOVON）的研究表明大剂量加强诱导化疗（强的松、环磷酰胺、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HSCT巩固治疗用于初治成年BL、类伯基特淋巴瘤或B-ALL患者的可行性<sup>33</sup>。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%<sup>33</sup>。最近一项对CIBMTR数据库中BL患者（N=241）采用HSCT（自体或异基因移植）的分析显示，初次缓解时采用自体HSCT的5年PFS和OS率分别为78%和83%<sup>34</sup>。这些采用自体HSCT的结果与上面HOVON研究结果相似，在5年PFS和OS率方面好像优于初次缓解时接受异基因HSCT的结果（分别为50%和53%）。不足为奇的是，不管采用何种类型移植治疗，未达到初次缓解而接受HSCT的患者具有较差的结果。未获初次缓解接受自体HSCT的5年PFS和OS率分别为27%和31%；未获初次缓解接受异基因HSCT的相应值分别为19%和20%。



患者在二次缓解期接受自体HSCT的5年PFS为44%<sup>34</sup>。源自CIBMTR数据库的一项较早回顾性分析显示，复发或难治性BL患者（儿童或青年≤18岁；N=41）采用自体或异基因HSCT的5年EFS结果相似（27%对31%）<sup>35</sup>。如预期所料，移植时未处于完全缓解的患者的EFS率较低。

介于DLBCL和BL之间的不能分类的B细胞淋巴瘤以及“双重打击”B细胞淋巴瘤患者的治疗没有得到过很好的研究。“双重打击”淋巴瘤患者的预后很差，接受联合化疗（如CHOP、CODOX-M/IVAC、hyper-CVAD、EPOCH）±利妥昔单抗治疗后，中位OS仅为4至6个月<sup>12, 13, 21, 36</sup>。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，这些建议的确定是基于在少数患者中进行的、非常有限的回顾性研究。例如，R-ICE方案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%<sup>37</sup>。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建议

建议所有患者参加临床试验。如前面所述，CHOP或类CHOP方案对于治疗BL是不够的。《NCCN指南》专家组建议使用以下方案作为初始方案，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：

- CALGB 10002方案
- CODOX-M/IVAC（原有或改良方案）±利妥昔单抗

- 剂量调整的EPOCH联合利妥昔单抗（DA-EPOCH-R）
- Hyper-CVAD联合利妥昔单抗（R-hyper-CVAD）

初始治疗达完全缓解的患者第一年应每2至3个月随访一次，第二年每3个月随访一次，之后每6个月随访一次。诱导治疗达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。在某些患者中，可考虑选用含利妥昔单抗方案继以大剂量化疗的二线化疗和自体HSCT或异基因HSCT（如有供者）。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。

## 伯基特淋巴瘤章节参考文献

1. Leoncini L, Raphael M, Stein H, et al. Burkitt lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:262-264.
2. 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>.
3. 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>.
4. 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>.
5. 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>.
6. 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>.
7. Hummel ML, Bentink S, Berger H, et al. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N Engl J Med* 2006;354:2419-2430. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16760442>.
8. 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>.
9. Kluin PM, Raphael M, Harris NL, et al. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:265-266.
10. Perry AM, Crockett D, Dave BJ, et al. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma: study of 39 cases. *Br J Haematol* 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23600716>.
11. 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>.
12. 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>.

13. Tomita N, Tokunaka M, Nakamura N, et al. Clinicopathologic 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>.
14. 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>.
15. Wasterlid T, Brown PN, Hagberg O, et al. Impact of chemotherapy regimen and rituximab in adult Burkitt lymphoma: a retrospective population-based study from the Nordic Lymphoma Group. *Ann Oncol* 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23446093>.
16. Perkins AS, Friedberg JW. Burkitt lymphoma in adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:341-348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074108>.
17. Kelly JL, Toothaker SR, Ciminello L, et al. Outcomes of patients with Burkitt lymphoma older than age 40 treated with intensive chemotherapeutic regimens. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:307-310. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717381>.
18. Magrath I, Adde M, Shad A, et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1996;14:925-934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622041>.
19. Adde M, Shad A, Venzon D, et al. Additional chemotherapy agents improve treatment outcome for children and adults with advanced B-cell lymphomas. *Semin Oncol* 1998;25:33-39; discussion 45-48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9578060>.
20. Mead GM, Sydes MR, Walewski J, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol* 2002;13:1264-1274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181251>.
21. Mead GM, Barrans SL, Qian W, et al. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood* 2008;112:2248-2260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18612102>.
22. Lacasce A, Howard O, Lib S, et al. Modified Magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymphoma* 2004;45:761-767. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15160953>.
23. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer* 2003;98:1196-1205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12973843>.
24. Maruyama D, Watanabe T, Maeshima AM, et al. Modified cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and methotrexate (CODOX

-M)/ifosfamide, etoposide, and cytarabine (IVAC) therapy with or without rituximab in Japanese adult patients with Burkitt lymphoma (BL) and B cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B cell lymphoma and BL. *Int J Hematol* 2010;92:732-743. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21120644>.

25. Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y, et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. *Ann Oncol* 2011;22:1859-1864. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21339382>.

26. Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1999;17:2461-2470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561310>.

27. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;106:1569-1580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16502413>.

28. Thomas DA, Kantarjian HM, 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>.

29. Rizzieri DA, Johnson JL, Niedzwiecki D, et al. Intensive chemotherapy with and without cranial radiation for Burkitt leukemia and lymphoma: final results of Cancer and Leukemia Group

B Study 9251. *Cancer* 2004;100:1438-1448. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15042678>.

30. 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>.

31. 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 (Supple 4):Abstract 71. Available at: [http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl\\_4/iv106.full.pdf+html](http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_4/iv106.full.pdf+html).

32. Hoelzer D, Walewski J, Dohner H, et al. Substantially Improved Outcome of Adult Burkitt Non-Hodgkin Lymphoma and Leukemia Patients with Rituximab and a Short-Intensive Chemotherapy; Report of a Large Prospective Multicenter Trial [abstract]. *Blood* 2012;120:Abstract 667. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/667>.

33. van Imhoff GW, van der Holt B, MacKenzie MA, et al. Short intensive sequential therapy followed by autologous stem cell transplantation in adult Burkitt, Burkitt-like and lymphoblastic lymphoma. *Leukemia* 2005;19:945-952. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15800666>.

34. Maramattom LV, Hari PN, Burns LJ, et al. Autologous and allogeneic transplantation for Burkitt lymphoma outcomes and changes in utilization: a report from the center for international

1 blood and marrow transplant research. Biol Blood Marrow Transplant 2013;19:173-179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23200705>.

35. Gross TG, Hale GA, He W, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. Biol Blood Marrow Transplant 2010;16:223-230. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19800015>.

36. Le Gouill S, Talmant P, Touzeau C, et al. The clinical presentation and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC rearrangement. Haematologica 2007;92:1335-1342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024371>.

37. Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 2009;52:177-181. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18816698>.



### AIDS相关B细胞淋巴瘤

#### 概述

对于人类免疫缺陷病毒（HIV）感染患者，AIDS相关淋巴瘤通常是AIDS限定诊断。全身性淋巴瘤占HIV相关淋巴瘤的70%–90%，原发中枢神经系统淋巴瘤占其余的10%–30%<sup>1-3</sup>。在公开发表的报告中，全身型对原发性CN S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<sup>2,3</sup>。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<sup>1,2</sup>。

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<sup>3</sup>。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均小于3个月<sup>2</sup>。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相关淋巴瘤患者结果的最新报告显示，全身淋巴瘤和PCNSL患者的1年OS率分别为66%和54%<sup>1</sup>。尽管当代治疗看来提高了生存率，但是PCNSL患者的结果仍然较差。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%<sup>4</sup>。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。一项试验研究了不同淋巴瘤组织

学类型及不同治疗时代的结果差别，HIV相关DLBCL患者的中位OS从8个月（前HAART时代：1982–1996）提高到38个月（HAART时代：1997–2003）；HIV相关BL患者在相同时期的OS率一直很差（中位6个月到5个月）<sup>5</sup>。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<sup>4,5</sup>。

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<sup>6,7</sup>。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<sup>8,9</sup>。多中心型Castlemann病（MCD）在HIV感染者中多见，且与HHV8感染有关，并提高了HIV感染患者淋巴瘤的患病率<sup>10</sup>。

#### 诊断

HIV相关淋巴瘤的诊断性评估与非HIV相关淋巴瘤没有区别。主要是鉴别BL和DLBCL。霍奇金淋巴瘤和惰性淋巴瘤在HIV感染患者中的发生率高于一般人群，但远远低于BL或DLBCL的发生率。

#### 检查

诊断性评估和检查同《NCCN指南》中的BL章节。但所有患者均应行腰椎穿刺检查（无论组织学表现如何）以排除中枢神经系统受累。此外，应检测CD4细胞计数和HIV病毒载量的基线值。

#### 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果非常重要。总的来看，研究证实早期进行HAART的患者结果较好。因此可以进行更多剂量密集方案并减少治疗相关的毒性<sup>11-13</sup>。

在一些前瞻性二期研究中，联合化疗方案如CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松）或CDE（环磷酰胺、阿霉素、依托泊苷）联合HAART<sup>3-15</sup>，已被证明对HIV相关淋巴瘤患者有效且可以被耐受。CHOP方案在HIV相关淋巴瘤患者中引起的CR率为30%至48%，中位OS约为25个月<sup>14-16</sup>。ECOG 1494研究结果显示HIV相关淋巴瘤患者采用CDE方案的CR率为45%，2年OS为43%<sup>13</sup>。在一项I/II研究中，联合治疗CDOP（环磷酰胺、脂质体阿霉素、长春新碱、强的松）与HAART联合给药，在HIV相关淋巴瘤患者（N=24；79%患者为DLBCL或变异型）中显示较高的缓解率（总体为88%）<sup>17</sup>。脂质体阿霉素的给药剂量范围为40至80mg/m<sup>2</sup>，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%<sup>17</sup>。在HIV相关淋巴瘤患者中评估了另一联合化疗方案剂量调整EPOCH（依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺和阿霉素）的疗效。一项II期研究中，初治HIV相关NHL患者（N=39；79%的DLBCL；18%的BL）采用剂量调整EPOCH的ORR为87%，CR占患者的74%<sup>18</sup>。中位随访53个月，无进展生存率（PFS）和OS率分别为73%和60%。末次随访时仅两名已获CR的患者发生了病变复发（无病变生存率[DFS]为92%）。CD4基线计数较低（≤100/mcL）患者的OS结果劣于较高CD4计数患者（16%对87%）。使用Cox比例风险模型的多变量分析显示，低CD4计数和CNS受累是较低OS的仅有显著预后因素<sup>18</sup>。

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）开展了一项随机三期临床试验在HIV相关NHL患者中（N=150；80%为DLBCL；9%为BL），CHOP方案中加入利妥昔单抗（R-CHOP）与CHOP单药治疗相比，可改善CR率（CR+不确定的CR[CRu]）（58%对47%）；两治疗组的中位PFS相似（10个月对9个月），但是R-CHOP的中位至进展时间（29个月对20个月）和OS（32个月对25个月）均较长<sup>16</sup>。这些结果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<sup>16</sup>。在后续二期临床试验中，HIV相关NHL患者（大部分为DLBCL组织学类型）在6个周期的R-CHOP方案治疗后，CR/CRu率为69%至77%，并且药物的毒性处于可控范围<sup>19,20</sup>。这些研究中，2%至9%的患者出现感染相关的死亡（无论是否归咎于研究中的治疗）。在一项研究中，2年OS率为75%<sup>19</sup>。在另一项研究中，3年OS率为56%，CR（从记录为CR开始计算时间）患者中的3年DFS率为77%<sup>20</sup>。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。一项二期研究在主要是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%<sup>21,22</sup>。8%的患者出现感染相关性死亡，3%被认为与研究中的治疗相关。一项近期多中心II期试验（AMC 047研究）同样评估了利妥昔单抗联合CDOP输注（R-CDOP）及抗逆转录病毒治疗，对HIV相关NHL患者（N=40；DLBCL占98%病例）的疗效<sup>23</sup>。ORR为67.5%，CR为47.5%。1年PFS和OS率分别为61%和70%；2年PFS和OS分别为52%和62%。报告称感染性并发症发生于40%患者（4级占5%），但无感染相关死亡<sup>23</sup>。这种情况在一定程度上可能是由于患者接受了同步HAART治疗，CD4计数较低患者（基线或抗肿瘤治疗过程中≤100/mcL）接受了预防性抗菌治疗。CD4计数下降或HIV病毒载量增加等因素似乎并不影响疗效<sup>23</sup>。然而，R-CDOP方案的结果比EPOCH方案（在前面讨论过）（中位随访53个月：74% CR；60% OS）<sup>18</sup>或EPOCH-R方案（在下面讨论）（中位随访5年：91% CR；68% OS）<sup>24</sup>要差。

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。回顾性研究表明该方案可能适用于HIV相关BL患者的治疗<sup>25,26</sup>。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%<sup>26</sup>。最近一项对CODOX-M/IVAC±利妥昔单抗治疗BL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）间的结果相似<sup>25</sup>。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%<sup>25</sup>。这项回顾性分析同样显示，在整体的患者队列中，CODOX-M/IVAC加用利妥昔单抗时结果并未出现显著性变化，尽管加用利妥昔单抗时可发现3年PFS率（74%对61%）和OS率（77%对66%）有改善的趋势。在一小群接受CODOX-M/IVAC+利妥昔单抗的HIV相关BL患者（n=10）中，1名患者（10%）死于治疗相关的感染并发症<sup>25</sup>。

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<sup>24,27,28</sup>。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%<sup>27</sup>。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<sup>24</sup>。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%<sup>24</sup>。在该研究中，增加利妥昔单抗看来没有导致严重感染相关的并发症和死亡。AMC 034随机临床试验在HIV相关淋巴瘤患者（N=106；75%为DLBCL；25%为BL和类BL）对EPOCH联合序贯或同时利妥昔单抗的使用进行了评估<sup>28</sup>。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%对63%）和OS率（70%对67%）相似<sup>28</sup>。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，治疗相关死亡的发生率较高。总体而言，同时用药组中有5名患者（10%）出现治疗相关死亡（n=3死于感染），而序贯用药组中有4名患者（7%）出现治疗相关死亡（n=3死于感染）。因此作者认为同时EPOCH-R方案对

HIV相关淋巴瘤是一个有效的治疗方案，但是该结论需要进行进一步的评估证实。前述AMC试验（AMC 010和AMC 034）<sup>16,28</sup>研究者最近进行的对HIV相关NHL患者采用R-CHOP或EPOCH-R方案（N=150总共）进行了汇总分析<sup>29</sup>。该分析试图评估与结果相关的患者/疾病因素及治疗因素。经年龄调整IPI评分低、基线CD4计数达100/mcL或更高等因素与较高CR率、EFS及OS结果明显相关。采用同时EPOCH-R方案患者组在EFS和OS方面均显著优于R-CHOP组（针对aaIPI和CD4计数调整之后）。CD4基线计数较低（<50/mcL）患者的治疗相关死亡率高于伴较高CD4计数患者（37%对6%；P<0.01）<sup>29</sup>。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）±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<sup>30,31</sup>。

复发或难治性HIV相关淋巴瘤的治疗仍然是一个挑战，自体HSCT是唯一可能有效的治愈策略。在最近一项回顾性分析中，复发或难治性HIV相关淋巴瘤患者在AMC站点，接受了以治愈为目的的治疗（13个站点，N=88）<sup>32</sup>。大多数患者的淋巴瘤诊断为NHL（89%；其余为霍奇金淋巴瘤[HL]）。最常用的二线方案为ICE（异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷，39%）和剂量调整EPOCH（19%）及ESHAP（依托泊苷、甲基强的松龙、阿糖胞苷和顺铂，12.5%）。NHL患者亚组的ORR为31%，1年OS率是为37%。伴有BL组织学类型的患者（n=12）好像具有较差的结果：ORR是为17%（非BL的NHL为33%），1年OS率仅为12%（非BL的NHL为41.5%；P=0.005）<sup>32</sup>。所有患者中（NHL和HL），伴有原发难治性病变患者（n=54）的ORR（24%对56%；P=0.003）和1年OS（31%对59%；P=0.022）显著低于伴复发病变患者。基线CD4计数并不影响OS结果。与未接受移植者相比，自体HSCT后续治疗的1年OS率改善（63%对37%）。然而，对于在二线治疗后获得缓解（CR或PR）的患者，接受或不接受HSCT的1年OS不存在差异（HSCT 87.5%对未移植者的82%）<sup>32</sup>。对于可耐受根治性方案的复发/难治性HIV相关NHL患者，接受自体HS



CT可能会有最大的机会获得疾病控制。尽管该回顾性分析显示有些患者不接受HSCT也可能获得长期缓解，但尚需更长的随访数据。

在HAART治疗时代来临之前，PBL患者的预后差。在HAART治疗时代，强化化疗方案与HAART联合应用可改善预后。在Memorial Sloan Kettering 癌症中心治疗的HIV阳性PBL患者中，结果优于文献报告<sup>33</sup>。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<sup>33</sup>。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，P CNSL患者经HAART和RT治疗后，结果较好<sup>34,35</sup>。

### **NCCN建议**

《NCCN指南》建议在全剂量化疗的同时给予HAART和生长因子（例如G-CSF）支持治疗。任何抗病毒治疗的变更，需要传染病专家会诊后方可实施。抗逆转录病毒药物治疗、CD4细胞计数持续小于50至100/mc1的患者倾向于预后较差，且联用含利妥昔单抗方案时有较高感染风险<sup>16,21,28</sup>。因为有增加严重感染并发症的风险，强烈建议不要对这些患者联用利妥昔单抗。在某些NCCN机构中，CNS预防性鞘内化疗用于所有患者，但是在另外一些NCCN机构中，仅对AIDS相关DLBCL患者中伴高危特征（2个或更多结外部位受累伴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。

HIV相关BL患者的推荐治疗方案包括剂量调整EPOCH加利妥昔单抗（DA-EPOCH-R）、CODOX-M/IVAC（±利妥昔单抗）、CDE加利妥昔单抗、或hyper-CVAD加利妥昔单抗。推荐用于HIV相关DLBCL患者的治疗方案包括利妥昔单抗联合化疗方案如剂量调整EPOCH、CDE或CHOP。专家建议HIV相关BL和DLBCL患者首选DA-EPOCH-R方案。MCD相关淋巴瘤和PEL患者可使用与

DLBCL相同的所述方案进行治疗。鉴于大多数PEL患者CD20为阴性，因此无增加利妥昔单抗至化疗方案的指征。

《NCCN指南》推荐CODOX-M/IVAC、EPOCH或hyper-CVAD方案用于治疗PBL患者。应注意的是，当前对于这些患者的治疗，只存在有限数据。PCNSL患者可考虑大剂量甲氨喋呤、放疗或抗逆转录病毒治疗。对于采用HAA RT有良好体能状态的患者，可按上文《NCCN原发CNS淋巴瘤指南》的方案进行治疗。

## AIDS相关淋巴瘤章节参考文献

1. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study group. Prognosis of HIV-associated non-Hodgkin lymphoma in patients starting combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2009;23:2029-2037. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19531926>.
2. Besson C, Goubar A, Gabarre J, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001;98:2339-2344. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11588028>.
3. Levine AM, Seneviratne L, Espina BM, et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. *Blood* 2000;96:4084-4090. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11110677>.
4. Chao C, Xu L, Abrams D, et al. Survival of non-Hodgkin lymphoma patients with and without HIV infection in the era of combined antiretroviral therapy. *AIDS* 2010;24:1765-1770. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20453630>.
5. Lim ST, Karim R, Nathwani BN, et al. AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:4430-4438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15883411>.
6. Boulanger E, Gerard L, Gabarre J, et al. Prognostic factors and outcome of human herpesvirus 8-associated primary effusion lymphoma in patients with AIDS. *J Clin Oncol* 2005;23:4372-4380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994147>.
7. Nador RG, Cesarman E, Chadburn A, et al. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood* 1996;88:645-656. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8695812>.
8. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997;89:1413-1420. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9028965>.
9. Dong HY, Scadden DT, de Leval L, et al. Plasmablastic lymphoma in HIV-positive patients: an aggressive Epstein-Barr virus-associated extramedullary plasmacytic neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1633-1641. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16327436>.
10. Mylonas EE, Barabouitis IG, Lekakis LJ, et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a systematic review of the literature. *AIDS Rev* 2008;10:25-35. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385778>.
11. Cheung MC, Pantanowitz L, Dezube BJ. AIDS-related malignancies: emerging challenges in the era of highly active antiretroviral therapy. *Oncologist* 2005;10:412-426. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15967835>.
12. Mounier N, Spina M, Gisselbrecht C. Modern management of non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients. *Br J Haematol* 2007;136:685-698. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229246>.



13. Sparano JA, Lee S, Chen MG, et al. Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E1494). J Clin Oncol 2004;22:1491-1500. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1508462>.

14. Ratner L, Lee J, Tang S, et al. Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. J Clin Oncol 2001;19:2171-2178. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11304769>.

15. Weiss R, Mitrou P, Arasteh K, et al. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: simultaneous treatment with combined cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is safe and improves survival--results of the German Multicenter Trial. Cancer 2006;106:1560-1568. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16502436>.

16. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. Blood 2005;106:1538-1543. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15914552>.

17. Levine AM, Tulpule A, Espina B, et al. Liposome-encapsulated doxorubicin in combination with standard agents (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) in patients with newly diagnosed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: results of therapy and correlates of response. J Clin Oncol 2004;22:2662-2670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15226333>.

18. Little RF, Pittaluga S, Grant N, et al. Highly effective retreatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. Blood 2003;101:4653-4659. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12609827>.

19. Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C, et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2006;24:4123-4128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16896005>.

20. Ribera JM, Oriol A, Morgades M, et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. Br J Haematol 2008;140:411-419. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18162120>.

21. Spina M, Jaeger U, Sparano JA, et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. Blood 2005;105:1891-1897. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15550484>.

22. Spina M, Simonelli C, Vaccher E, et al. Long-term follow-up of rituximab and infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide (CDE) in combination with HAART in HIV related Non-hodgkin's lymphomas (NHL)[abstract]. Blood 2008;112:Abstract 1467. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/1467>.

23. Levine AM, Noy A, Lee JY, et al. Pegylated liposomal doxorubicin, rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in AIDS-related lymphoma: AIDS Malignancy Consortium Study

047. J Clin Oncol 2013;31:58-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169503>.

24. Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S, et al. The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and short-course EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2010;115:3017-3024. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20130244>.

25. Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y, et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. Ann Oncol 2011;22:1859-1864. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21339382>.

26. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. Cancer 2003;98:1196-1205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12973843>.

27. Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S. A prospective study of dose-adjusted (DA) EPOCH with rituximab in adult with newly diagnosed Burkitt lymphoma: A regimen with high efficacy and low toxicity. Annals of Oncology 2008;19 (suppl\_4):iv83-84 Available at: [http://annonc.oxfordjournals.org/content/19/suppl\\_4](http://annonc.oxfordjournals.org/content/19/suppl_4).

28. Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. Blood 2010;115:3008-3016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20023215>.

29. Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, et al. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. Cancer 2012;118:3977-3983. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22180164>.

30. Cortes J, Thomas D, Rios A, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. Cancer 2002;94:1492-1499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920506>.

31. Thomas DA, Kantarjian HM, Cortes J, et al. Long-term outcome after hyper-CVAD and rituximab chemoimmunotherapy for Burkitt (BL) or Burkitt-like (BLL) leukemia/lymphoma and mature B-cell acute lymphocytic leukemia (ALL) [abstract]. Blood 2008;112:Abstract 1929. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/1929>.

32. Bayraktar UD, Ramos JC, Petrich A, et al. Outcome of patients with relapsed/refractory acquired immune deficiency syndrome-related lymphoma diagnosed 1999-2008 and treated with curative intent in the AIDS Malignancy Consortium. Leuk Lymphoma 2012;53:2383-2389. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22642936>.

33. Teruya-Feldstein J, Chiao E, Filippa DA, et al. CD20-negative large-cell lymphoma with plasmablastic features: a clinically heterogeneous spectrum in both HIV-positive and -negative patients. Ann Oncol 2004;15:1673-1679. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520070>.



34. Newell ME, Hoy JF, Cooper SG, et al. Human immunodeficiency virus-related primary central nervous system lymphoma. Cancer 2004;100:2627-2636. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197806>.

35. Diamond C, Taylor TH, Im T, et al. Highly active antiretroviral therapy is associated with improved survival among patients with AIDS-related primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma. Curr HIV Res 2006;4:375-378. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16842088>.

### 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淋巴瘤。估计CBCL患者约占所有原发皮肤淋巴瘤患者的20%至25%<sup>1,2</sup>。美国国家癌症研究所(NCI)的SEER(监测、流行病学和最终结果)数据提示,2001-2005年间,皮肤T细胞淋巴瘤发生率占71%,CBCL占29%<sup>3</sup>。WHO-EORTC的皮肤淋巴瘤分类区分了3种主要类型的CBCL:

- 原发皮肤边缘区淋巴瘤(PC-MZL)
- 原发皮肤滤泡中心细胞淋巴瘤(PC-FCL)
- 原发皮肤弥漫性大B细胞淋巴瘤(腿型)(PC-DLBCL(腿型))

PC-FCL是CBCL的最常见类型,而PC-DLBCL(腿型)较少见。PC-MZL和PC-FCL一般为惰性或生长缓慢,而PC-DLBCL(腿型)通常是一种侵袭性淋巴瘤且预后较差<sup>4-6</sup>。在一项对荷兰皮肤淋巴瘤登记的300名CBCL患者进行的分析中,根据WHO-EORTC分类标准,PC-FCL、PC-MZL和PC-DLBCL分别占所有病例的57%、24%和19%<sup>5</sup>。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%。<sup>5</sup>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%<sup>6</sup>。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<sup>5,6</sup>。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<sup>6</sup>。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%对96%),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%; $P<0.0001$ )<sup>6</sup>。PC-MZL和PC-FCL患者中,

单一病灶患者的无病生存期(DFS)和OS率均显著优于区域病变或播散性病变患者(5年DFS为62%对44%;5年OS为97%对85%),但是在PC-DLBCL(腿型)的患者中,单一病灶和区域/播散性皮肤受累无显著差异(单一病灶对区域病变/播散性病变:5年DFS率为55%对44%;5年OS率为79%对67%)<sup>6</sup>。

### 诊断

需要对病变进行足够活检,并且应该由擅长原发CBCL诊断的病理学家读片。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。用IHC来充分评估B细胞和T细胞标记物的免疫表型以诊断CBCL的确切亚型。IHC检测应包括以下标记物:CD20、CD79a、CD3、CD5、CD10、BCL2、BCL6、 $\kappa/\lambda$ 和IRF4/MUM1。PC-FCL患者BCL6始终为阳性,而CD10和BCL2仅在滤泡生长模式的少数病例中表达。PC-MZL患者的BCL6和CD10始终为阴性,但是BCL2常为阳性<sup>7</sup>。在某些情况下,更多的IHC检测可能在进一步确定淋巴瘤亚型中 useful。这可能包括对更多的标记物进行检测,如Ki-67、CD43、CD21和CD23、使用石蜡切片抗体谱检测细胞周期蛋白D1、以及IgM和IgD表达检测。

尽管PC-MZL诊断对于病理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(即大对小),不像在结节性B细胞淋巴瘤一样是确定的特征。大多数PC-FCL患者的病变为生发中心表型,而大多数PC-DLBCL(腿型)为活化B细胞表型<sup>8</sup>。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<sup>9</sup>。IRF4/MUM1和FOXP1在PC-FCL和PC-DLBCL的鉴别诊断中可以作为额外的诊



断标记物。此外，表面IgM和IgD表达的评估可能也有助于区分PC-DLBCL（腿型）与PC-FCL<sup>10</sup>。

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<sup>11</sup>。在某些情况下，分子遗传学分析检测TCR基因重排和IgH基因重排，以及细胞遗传学或FISH检测t(14;18)易位可能有助于诊断。如果可提供足够的活检材料，流式细胞术分析有助于确定B细胞克隆分型。使用细胞周期蛋白D1可能有助于区分PC-MZL（CD5和细胞周期蛋白D1阴性）和套细胞淋巴瘤（CD5和细胞周期蛋白D1阳性）。套细胞淋巴瘤不是原发性皮肤淋巴瘤，如果在皮肤中发现，则需要仔细搜索皮肤以外病变。

### 检查

初步检查旨在评估皮肤疾病程度，并且寻找皮肤以外病变。没有皮肤以外病变是原发CBCL诊断定义的一部分。检查应当包括完整的体检、全面的皮肤检查和胸部、腹部和盆腔CT扫描。PET-CT在寻找隐匿性全身性病变时可能有较高的灵敏度，但这未经证实，而且假阳性率较高，可能会造成混淆。PC-DLBCL（腿型）患者的骨髓活检是基本检查，骨髓活检对PC-FCL和PC-MZL的作用尚不清楚。Senff等人评估了275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<sup>12</sup>。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%<sup>12</sup>。

国际皮肤淋巴瘤协会（ISCL）和EORTC专责小组建议中度至侵袭性行为的皮肤淋巴瘤需要骨髓活检。惰性行为的皮肤淋巴瘤，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<sup>13</sup>。《指南》建议对

PC-FCL患者考虑骨髓活检。骨髓活检是PC-MZL患者的可选检查。如果CBCL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<sup>2,14</sup>。

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%至于95%、96%至97%、89%至90.5%<sup>6</sup>。复发率为44%至46.5%，6%至11%患者观察到皮肤以外扩散。复发率并没有因初始治疗的不同而有所差异。PC-DLBCL（腿型）的患者中，完全缓解率及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<sup>6</sup>。

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<sup>15-17</sup>。对于组织学为惰性的患者，放疗和切除比化疗的缓解率高（分别为96%、97%和76-86%），但一般只用于更局限性病变者，因此无法进行直接比较<sup>6</sup>。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，生存率是不受影响的<sup>6</sup>。

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%<sup>17</sup>。PC-FCL和PC-MZL的5年OS率为100%，但PC-DLBCL（腿型）为67%。



Senff等人评估了153位CBCL患者（25例PC-MZL；101例PC-FCL和27例PC-DLBCL）的结果，这些患者的初始治疗为以治愈为目的的放疗<sup>16</sup>。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、PC-DLBCL（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%<sup>16</sup>。

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建议

由于缺乏随机临床试验的数据，《NCCN指南》中包括的治疗建议均来自对NCCN成员机构治疗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指南建议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。在某些情况下，患者可以考虑选择局部用药的初始治疗（使用类固醇、咪喹莫特、或氮芥或蓓萨罗丁凝胶）或局部注射类固醇<sup>2, 18-23</sup>。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<sup>24</sup>。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是等同的<sup>18</sup>。

<sup>25, 26</sup>。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<sup>27-31</sup>。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<sup>31</sup>。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，中位持续缓解时间为24个月<sup>30</sup>。多个病例报告显示局部使用皮质类固醇、咪喹莫特、氮芥或蓓萨罗丁凝胶有效<sup>18-22</sup>。病灶内注射皮质类固醇已被用于治疗PC-FCL或PC-MZL，虽然数据是有限的<sup>2, 23</sup>。

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、氮芥或蓓萨罗丁凝胶），广泛病变复发局限于皮肤的患者也应当接受进一步治疗，见表现为广泛病变的患者的建议治疗方案指南。

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果，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<sup>4</sup>。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%<sup>4</sup>。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<sup>32,33</sup>。

《NCCN指南》专家组建议对局限性病变的患者施行局部单独放疗或联合R-CHOP。单独放疗可用于老年患者或无法耐受全身性治疗的患者。广泛病变的患者推荐使用 R-CHOP±放疗。皮肤以外病变应当根据《NCCN指南》DLBCL章节予以治疗。鉴于该病具有潜在侵袭性，《指南》建议将所有PC-DLBCL（腿型）患者纳入临床试验。

#### 复发或难治性患者的治疗

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患者建议局部放疗或使用二线化疗方案。对复发或难治性DLBCL患者局部使用放疗或二线化疗方案的建议可用于所有广泛复发患者。在对10位复发CBCL患者进行的一个先导性研究中，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<sup>34</sup>。《NCCN指南》中将RIT作为复发PC-DLBCL患者的治疗方案之一。

## 皮肤B细胞淋巴瘤章节参考文献

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-3785. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15692063>.
2. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma Consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008;112:1600-1609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18567836>.
3. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009;113:5064-5073. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19279331>.
4. Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol* 2007;143:1144-1150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17875875>.
5. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM, et al. Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J Clin Oncol* 2007;25:1581-1587. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17353548>.
6. Zinzani PL, Quaglino P, Pimpinelli N, et al. Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: the Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. *J Clin Oncol* 2006;24:1376-1382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16492713>.
7. Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM, et al. Bcl-2, Bcl-6 and CD10 expression in cutaneous B-cell lymphoma: further support for a follicle centre cell origin and differential diagnostic significance. *Br J Dermatol* 2003;149:1183-1191. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14674895>.
8. Hoefnagel JJ, Dijkman R, Basso K, et al. Distinct types of primary cutaneous large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Blood* 2005;105:3671-3678. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15308563>.
9. Hoefnagel JJ, Mulder MMS, Dreef E, et al. Expression of B-cell transcription factors in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Mod Pathol* 2006;19:1270-1276. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16778825>.
10. Koens L, Vermeer MH, Willemze R, Jansen PM. IgM expression on paraffin sections distinguishes primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type from primary cutaneous follicle center lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1043-1048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20551823>.
11. Child F, Russell-Jones R, Woolford A, et al. Absence of the t(14;18) chromosomal translocation in primary cutaneous B-cell lymphoma. *British Journal of Dermatology* 2001;144:735-744. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11298531>.
12. Senff N, Kluin-Nelemans H, Willemze R. Results of bone marrow examination in 275 patients with histological features that suggest an indolent type of cutaneous B-cell lymphoma. *Br J*

Haematol 2008;142:52-56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18422781>.

13. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood 2007;110:479-484. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17339420>.

14. Willemze R. Primary cutaneous B-cell lymphoma: classification and treatment. Curr Opin Oncol 2006;18:425-431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16894288>.

15. Eich HT, Eich D, Micke O, et al. Long-term efficacy, curative potential, and prognostic factors of radiotherapy in primary cutaneous B-cell lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:899-906. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12605967>.

16. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Neelis KJ, et al. Results of radiotherapy in 153 primary cutaneous B-Cell lymphomas classified according to the WHO-EORTC classification. Arch Dermatol 2007;143:1520-1526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18087001>.

17. Smith BD, Glusac EJ, McNiff JM, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma treated with radiotherapy: a comparison of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the WHO classification systems. J Clin Oncol 2004;22:634-639. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14966086>.

18. Bekkenk MW, Vermeer MH, Geerts ML, et al. Treatment of multifocal primary cutaneous B-cell lymphoma: a clinical follow-up study of 29 patients. J Clin Oncol 1999;17:2471-2478. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561311>.

19. Coors EA, Schuler G, Von Den Driesch P. Topical imiquimod as treatment for different kinds of cutaneous lymphoma. Eur J Dermatol 2006;16:391-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16935796>.

20. Stavrakoglou A, Brown VL, Coutts I. Successful treatment of primary cutaneous follicle centre lymphoma with topical 5% imiquimod. Br J Dermatol 2007;157:620-622. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17553050>.

21. Bachmeyer C, Orlandini V, Aractingi S. Topical mechlorethamine and clobetasol in multifocal primary cutaneous marginal zone B cell lymphoma. British Journal of Dermatology 2006;154:1207-1209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16704661>.

22. Trent JT, Romanelli P, Kerdel FA. Topical targretin and intralesional interferon alfa for cutaneous lymphoma of the scalp. Arch Dermatol 2002;138:1421-1423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12437444>.

23. Perry A, Vincent BJ, Parker SR. Intralesional corticosteroid therapy for primary cutaneous B-cell lymphoma. Br J Dermatol 2010;163:223-225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20394622>.

24. Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: clinical and therapeutic features.

atures in 50 cases. Arch Dermatol 2005;141:1139-1145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172311>.

25. Rijlaarsdam JU, Toonstra J, Meijer OW, et al. Treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas of follicle center cell origin: a clinical follow-up study of 55 patients treated with radiotherapy or polychemotherapy. J Clin Oncol 1996;14:549-555. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8636770>.

26. Brice P, Cazals D, Mounier N, et al. Primary cutaneous large-cell lymphoma: analysis of 49 patients included in the LNH87 prospective trial of polychemotherapy for high-grade lymphomas. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Leukemia 1998;12:213-219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9519784>

27. Gellrich S, Muche JM, Wilks A, et al. Systemic eight-cycle anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy in primary cutaneous B-cell lymphomas--an applicational observation. Br J Dermatol 2005;153:167-173. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16029344>.

28. Heinzerling LM, Urbanek M, Funk JO, et al. Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma. Cancer 2000;89:1835-1844. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11042581>.

29. Heinzerling L, Dummer R, Kempf W, et al. Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary cutaneous B-cell lymphoma. Arch Dermatol 2000;136:374-378. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10724200>.

30. Morales AV, Advani R, Horwitz SM, et al. Indolent primary cutaneous B-cell lymphoma: experience using systemic rituximab. J Am Acad Dermatol 2008;59:953-957. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18817999>.

31. Valencak J, Weihsengruber F, Rappersberger K, et al. Rituximab monotherapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: response and follow-up in 16 patients. Ann Oncol 2009;20:326-330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18836086>.

32. Posada Garcia C, Florez A, Pardavila R, et al. Primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type, successfully treated with rituximab plus chemotherapy. Eur J Dermatol 2009;19:394-395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19467966>.

33. Grange F, Maubec E, Bagot M, et al. Treatment of cutaneous B-cell lymphoma, leg type, with age-adapted combinations of chemotherapies and rituximab. Arch Dermatol 2009;145:329-330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289772>.

34. Maza S, Gellrich S, Assaf C, et al. Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in primary cutaneous B-cell lymphomas: first results of a prospective, monocentre study. Leuk Lymphoma 2008;49:1702-1709. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18661405>.



## 毛细胞白血病

### 诊断

毛细胞白血病（HCL）是一种罕见的惰性B细胞白血病，约占淋巴细胞白血病的2%<sup>1</sup>。白血病细胞通常浸润骨髓和脾，也可以出现在肝脏和淋巴结中。临床上，HCL的典型症状是疲劳和虚弱，多数患者出现脾肿大（有症状或无症状）和全血细胞减少<sup>1,2</sup>。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<sup>1,2</sup>。

诊断HCL的主要检测包括外周血涂片和骨髓活检的形态学检测，以及通过免疫组化（IHC）和/或流式细胞术进行足够免疫表型测定。HCL中的白血病细胞是小细胞到中等大小细胞，显示为圆形、椭圆形或锯齿样核，有明确的核边界。HCL的特点是胞质存在明显突起，犹如毛状<sup>3,4</sup>。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<sup>3,4</sup>。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<sup>4,5</sup>。在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<sup>4</sup>。免疫分型的IHC试剂盒应包括以下标记物：CD20、CD25、CD123和细胞周期蛋白D1。膜联蛋白A1可能在某些情况下有用。此外，流式细胞术分析还应包括以下标记物：CD3、CD5、CD10、CD11c、CD19、CD20、CD22、CD25和CD103。经典HCL的典型免疫表型是：CD5-、CD10-、CD11c+（强阳性）、CD20+（强阳性）、CD22+（强阳性）、CD25+（强阳性）、CD103+、CD123+（强阳性）、细胞周期蛋白D1+和膜联蛋白A1+<sup>1,2,6,7</sup>。相反的，HCL变异型均为CD25-及膜联蛋白A1-<sup>1,2,6</sup>。

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）<sup>1,8,9</sup>。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<sup>9</sup>。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<sup>10</sup>。在过去一年，数个公开发表的报告一再证明在所有受检HCL病例中存在BRAF V600E突变，而在其他B细胞白血病或淋巴瘤没有发现这种突变<sup>10-13</sup>。令人感兴趣的是，最近多项研究报告在HCL变异型病例<sup>6,14</sup>以及一小组经典HCL病例中没有发现BRAF V600E突变，而且在后者中，约一半BRAF野生型病例也显示存在IGHV基因的VH4-34重排<sup>14</sup>。尽管需要进一步研究证实，BRAF V600E突变有可能会成为区分HCL和其他B细胞淋巴增殖性疾病的可靠分子标记物。此外，该突变的存在可能意味着能够对HCL使用新的靶向治疗。特定情况下，确定IGHV基因突变状态和检测BRAF V600E突变的分子生物学分析有助于疾病的诊治。

### 检查

对于最新诊断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，建议对患者的肾功进行密切监测。此外，应检测患者的血清乳酸脱氢酶（LDH）水平。应进行骨髓活检，伴或不伴骨髓穿刺。考虑使用含利妥昔单抗的免疫治疗方案时，因病毒再激活的风险增加，建议进行乙肝病毒（HBV）检测。特定情况下，胸部、腹部和/或盆腔CT扫描（诊断质量增强）有助于疾病的诊疗。

### 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。 $\alpha$ 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<sup>15-17</sup>。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%<sup>18-24</sup>。这与使用 $\alpha$ 干扰素所报告的较低CR率（15%）形成了对比<sup>16, 17, 21</sup>。一项随机三期组间研究在初治HCL患者（N=313，可评估患者）中，对喷司他丁对比 $\alpha$ 干扰素的疗效进行了评估，结果显示与 $\alpha$ 干扰素相比，喷司他丁得到更高的CR率（76%对11%； $P<0.0001$ ）和更长的中位无复发生存期（中位随访时间为57个月时，没有达到对20个月； $P<0.0001$ ；）<sup>21</sup>。尽管该研究中的交叉设计使得分析复杂化，但两组间的生存结局无显著差异。喷司他丁研究的长期随访结果显示10年无病生存（DFS）率约为65%至70%，10年整体生存（OS）率为80%至90%；中位DFS约为16年<sup>18, 20, 23</sup>。多项研究甚至在以前治疗过的患者<sup>23</sup>，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，也观察到较好结果<sup>20, 21</sup>。在喷司他丁的一项随机三期研究中，最常见的毒性是3-4级中性粒细胞减少（20%）和感染（任何级别；53%），包括需要静脉输注抗生素的严重感染（27%）<sup>21</sup>。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<sup>23</sup>。

克拉曲滨是另一种对HCL有显著疗效的嘌呤类似物。研究报告克拉曲滨作为单药治疗时的CR率高达80%至98%<sup>18, 19, 25-31</sup>。长期随访数据显示中位DFS或缓解持续时间超过8年，12年OS率约为80%至90%<sup>25-27, 31</sup>。对克拉曲滨不同给药途径（皮下注射对静脉持续输注）和给药时间（例如每日给药对每周给药）进行了评估，结果显示具有相似的疗效和毒性反应<sup>32-35</sup>。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%）<sup>29-31</sup>。

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<sup>18, 36</sup>。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<sup>18, 26, 29</sup>。嘌呤类似物的长期随访结果显示，经一线治疗后，约35%至40%的患者最终出现了复发状况<sup>18, 25, 26, 36</sup>。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率是为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）<sup>26</sup>。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<sup>26</sup>。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<sup>26</sup>。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。复发病人更换嘌呤类似物进行治疗，获得相似的第二次缓解率<sup>23, 36</sup>。

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<sup>37-40</sup>。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/m<sup>2</sup>，连用4周）进行给药，结果显示ORR为50%，仅10%的患者出现CR<sup>37</sup>。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次（范围2-3次）。一项二期研究显示，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CR<sup>38</sup>。治疗前，这些患者已接受治疗种类的中位数也为2次

（范围1-4次），尽管在过往治疗方案中均不是难治性患者。另一项二期研究显示，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；中位过往治疗次数为1次）中，经利妥昔单抗治疗后的ORR和CR率分别为80%和32%<sup>40</sup>。在一项较小规模的研究中，对HCL复发患者（N=15；53%的过往治疗超过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%<sup>39</sup>。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<sup>41-44</sup>。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；中位过往治疗次数为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%<sup>41</sup>。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%<sup>41</sup>。近期的一项二期研究在初治HCL患者（N=36；包括HCL变异型，n=5）中，评估了克拉曲滨治疗后（序贯）进行利妥昔单抗治疗（8周剂量）的疗效<sup>44</sup>。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<sup>44</sup>。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%<sup>44</sup>。33%的患者出现3-4级感染（均已恢复）。除此之外，该方案的耐受性良好，没有出现3-4级非血液学毒性<sup>44</sup>。在一项小型回顾性数据分析中，复发/难治性HCL患者进行不同嘌呤类似物（氟达拉滨）联合利妥昔单抗（N=15）的治疗，结果显示所有患者均取得了缓解（尽管没有给出CR对PR的分类）<sup>45</sup>。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名患者死于疾病性进展。5年无进展生存率和OS率分别为89%和83%<sup>45</sup>。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、二期研究显示出可喜的缓解率（ORR约为70-85%；CR率为45%）<sup>46,47</sup>。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也有广阔的前景。威罗菲尼是一种口服的可阻止基因突变的BRAF激酶抑制剂，包括V600E突变BRAF激酶，目前已获批准用于治疗带有BRAF V600E突变的转移性或无法切除的黑色素瘤<sup>48</sup>。在2项近期的病例报告中，对传统治疗（包括嘌呤类似物）无效或使用后复发的HCL患者采用威罗菲尼后获得完全缓解<sup>49,50</sup>。虽然结果令人鼓舞，但该药在HCL患者中的应用尚处于科研阶段，需要大型临床试验数据以评估BRAF抑制剂在HCL治疗中的作用。一项正在进行的II期研究正评估威罗菲尼对复发和/或难治性HCL患者的有效性和安全性（NCT01711632，注册于clinicaltrials.gov）。

## NCCN建议

由于并不是所有新诊断的HCL患者均需立即进行治疗，医生们需要根据自己的经验进行临床判断，以决定是否开始治疗。开始治疗的疾病指征包括渐进疲劳、脾肿大引起身体不适、和/或血细胞减少。没有症状的患者在治疗指征出现前，最佳的选择是进行密切观察（“观察和等待”措施）。

当前的《NCCN指南》仅适用于经典HCL病例，不适用HCL变异型；现今尚没有充分数据能够确定HCL变异型患者的最佳治疗方案。

## 初始治疗和随访

对于具有治疗指征的患者，《NCCN指南》专家组建议一线治疗使用嘌呤类似物克拉曲滨或喷司他丁。对于两种嘌呤类似物疗效间的差异，来自随机对照实验的数据尚不充分，但是两者均在HCL临床研究中均进行了广泛评估。一般情况下，威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<sup>3</sup>。当前，MRD状态在缓解患者中所起的作用尚不明确。对于初始治疗未达到CR的患者，后续治疗方案与患者达到CR后1年内出现复发的治疗方案相似。（详见下文中的“二线治疗”）。

### 二线治疗

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<sup>3</sup>。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±利妥昔单抗，或另外一种嘌呤类似物±利妥昔单抗。对于初始治疗取得CR但在1年内复发的患者，或初始治疗后未达到CR的患者，二线治疗方案包括参加临床试验（如果存在）、另外一种嘌呤类似物±利妥昔单抗、利妥昔单抗单药治疗或α干扰素。

## 毛细胞白血病章节参考文献

1. Foucar K, Falini B, Catovsky D, Stein H. Hairy cell leukaemia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours or Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008.
2. Grever MR, Lozanski G. Modern strategies for hairy cell leukemia. J Clin Oncol 2011;29:583-590. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220590>.
3. Grever MR. How I treat hairy cell leukemia. Blood 2010;115:21-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19843881>.
4. Piris M, Foucar K, Mollejo M, et al. Splenic B-cell lymphoma/leukaemia, unclassifiable. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours or Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008.
5. Robak T. Hairy-cell leukemia variant: recent view on diagnosis, biology and treatment. Cancer Treat Rev 2011;37:3-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20558005>.
6. Shao H, Calvo KR, Gronborg M, et al. Distinguishing hairy cell leukemia variant from hairy cell leukemia: development and validation of diagnostic criteria. Leuk Res 2013;37:401-409. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23347903>.
7. Stetler-Stevenson M, Tembhare PR. Diagnosis of hairy cell leukemia by flow cytometry. Leuk Lymphoma 2011;52 Suppl 2:11-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21504292>.
8. Arons E, Sunshine J, Suntum T, Kreitman RJ. Somatic hypermutation and VH gene usage in hairy cell leukaemia. Br J Haematol 2006;133:504-512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681637>.
9. Forconi F, Sozzi E, Cencini E, et al. Hairy cell leukemias with unmutated IGHV genes define the minor subset refractory to single-agent cladribine and with more aggressive behavior. Blood 2009;114:4696-4702. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19667403>.
10. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. N Engl J Med 2011;364:2305-2315. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21663470>.
11. Andrulis M, Penzel R, Weichert W, et al. Application of a BRAF V600E mutation-specific antibody for the diagnosis of hairy cell leukemia. Am J Surg Pathol 2012;36:1796-1800. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22531170>.
12. Arcaini L, Zibellini S, Boveri E, et al. The BRAF V600E mutation in hairy cell leukemia and other mature B-cell neoplasms. Blood 2012;119:188-191. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22072557>.
13. Boyd EM, Bench AJ, van 't Veer MB, et al. High resolution melting analysis for detection of BRAF exon 15 mutations in hairy cell leukaemia and other lymphoid malignancies. Br J Haematol 2011;155:609-612. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21910720>.
14. Xi L, Arons E, Navarro W, et al. Both variant and IGHV4-34-expressing hairy cell leukemia lack the BRAF V600E mutation.



Blood 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2210875>.

15. Benz R, Siciliano RD, Stussi G, Fehr J. Long-term follow-up of interferon-alpha induction and low-dose maintenance therapy in hairy cell leukemia. Eur J Haematol 2009;82:194-200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19077050>.

16. Damasio EE, Clavio M, Masoudi B, et al. Alpha-interferon as induction and maintenance therapy in hairy cell leukemia: a long-term follow-up analysis. Eur J Haematol 2000;64:47-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10680705>.

17. Federico M, Frassoldati A, Lamparelli T, et al. Long-term results of alpha interferon as initial therapy and splenectomy as consolidation therapy in patients with hairy cell leukemia. Final report from the Italian Cooperative Group for HCL. Ann Oncol 1994;5:725-731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7826905>.

18. Dearden CE, Else M, Catovsky D. Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia. Leuk Lymphoma 2011;52 Suppl 2:21-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21599603>.

19. Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. Br J Haematol 2009;145:733-740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19344416>.

20. Flinn IW, Kopecky KJ, Foucar MK, et al. Long-term follow-up of remission duration, mortality, and second malignancies in hairy cell leukemia patients treated with pentostatin. Blood 2

000;96:2981-2986. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11049974>.

21. Grever M, Kopecky K, Foucar MK, et al. Randomized comparison of pentostatin versus interferon alfa-2a in previously untreated patients with hairy cell leukemia: an intergroup study. J Clin Oncol 1995;13:974-982. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7707126>.

22. Kraut EH, Bournoncle BA, Grever MR. Low-dose deoxycoformycin in the treatment of hairy cell leukemia. Blood 1986;68:1119-1122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3490287>.

23. Maloisel F, Benboubker L, Gardembas M, et al. Long-term outcome with pentostatin treatment in hairy cell leukemia patients. A French retrospective study of 238 patients. Leukemia 2003;17:45-51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12529659>.

24. Spiers AS, Parekh SJ, Bishop MB. Hairy-cell leukemia: induction of complete remission with pentostatin (2'-deoxycoformycin). J Clin Oncol 1984;2:1336-1342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6334721>.

25. Chadha P, Rademaker AW, Mendiratta P, et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience. Blood 2005;106:241-246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15761021>.

26. Goodman GR, Burian C, Koziol JA, Saven A. Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with c

ladribine. J Clin Oncol 2003;21:891-896. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610190>.

27. Jehn U, Bartl R, Dietzfelbinger H, et al. An update: 12-year follow-up of patients with hairy cell leukemia following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. Leukemia 2004;18:1476-1481. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15229616>.

28. Piro LD, Carrera CJ, Carson DA, Beutler E. Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. N Engl J Med 1990;322:1117-1121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1969613>.

29. Saven A, Burian C, Koziol JA, Piro LD. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. Blood 1998;92:1918-1926. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9731048>.

30. Tallman MS, Hakimian D, Variakojis D, et al. A single cycle of 2-chlorodeoxyadenosine results in complete remission in the majority of patients with hairy cell leukemia. Blood 1992;80:2203-2209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1358262>.

31. Zinzani PL, Tani M, Marchi E, et al. Long-term follow-up of front-line treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. Haematologica 2004;89:309-313. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020269>.

32. Lauria F, Bocchia M, Marotta G, et al. Weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy-cell leukemia is effective and reduces infectious complications. Haematologica 1999;84:22-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10091389>.

33. Robak T, Jamrozak 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>.

34. von Rohr A, Schmitz SF, Tichelli A, et al. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study. Ann Oncol 2002;13:1641-1649. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377655>.

35. Zenhausern R, Schmitz SF, Solenthaler M, et al. Randomized trial of daily versus weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy cell leukemia: a multicenter phase III trial (SAKK 32/98). Leuk Lymphoma 2009;50:1501-1511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19672771>.

36. Else M, Ruchlemer R, Osuji N, et al. Long remissions in hairy cell leukemia with purine analogs: a report of 219 patients with a median follow-up of 12.5 years. Cancer 2005;104:2442-2448. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16245328>.

37. Lauria F, Lenoci M, Annino L, et al. Efficacy of anti-CD20 monoclonal antibodies (Mabthera) in patients with progressed hairy cell leukemia. Haematologica 2001;86:1046-1050. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11602410>.

38. Nieva J, Bethel K, Saven A. Phase 2 study of rituximab in the treatment of cladribine-failed patients with hairy cell leukemia. Blood 2003;102:810-813. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12663446>.

39. Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C, et al. Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood* 2003;102:3906-3911. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12816862>.
40. Zenhausern R, Simcock M, Gratwohl A, et al. Rituximab in patients with hairy cell leukemia relapsing after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine (SAKK 31/98). *Haematologica* 2008;93:1426-1428. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18603561>.
41. Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. Rituximab with pento- statin or cladribine: an effective combination treatment for hairy cell leukemia after disease recurrence. *Leuk Lymphoma* 2011;52 Suppl 2:75-78. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21504288>.
42. Else M, Osuji N, Forconi F, et al. The role of rituximab in combination with pentostatin or cladribine for the treatment of recurrent/refractory hairy cell leukemia. *Cancer* 2007;110:2240-2247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17886250>.
43. Ravandi F, Jorgensen JL, O'Brien SM, et al. Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukemia. *Blood* 2006;107:4658-4662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16497968>.
44. Ravandi F, O'Brien S, Jorgensen J, et al. Phase 2 study of cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukemia. *Blood* 2011;118:3818-3823. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21821712>.
45. Gerrie AS, Zypchen LN, Connors JM. Fludarabine and rituximab for relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood* 2012;119:1988-1991. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22223825>.
46. Kreitman RJ, Stetler-Stevenson M, Margulies I, et al. Phase II trial of recombinant immunotoxin RFB4(dsFv)-PE38 (BL22) in patients with hairy cell leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:2983-2990. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414673>.
47. Kreitman RJ, Tallman MS, Robak T, et al. Phase I Trial of Anti-CD22 Recombinant Immunotoxin Moxetumomab Pasudotox (CAT-8015 or HA22) in Patients With Hairy Cell Leukemia. *J Clin Oncol* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22355053>.
48. Genentech, Inc. Prescribing Information: ZELBORAF® (vemurafenib) tablet, oral. 2012. Available at: [http://www.gene.com/download/pdf/zelboraf\\_prescribing.pdf](http://www.gene.com/download/pdf/zelboraf_prescribing.pdf). Accessed May 2013.
49. Dietrich S, Glimm H, Andrulis M, et al. BRAF inhibition in refractory hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2012;366:2038-2040. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22621641>.
50. Peyrade F, Re D, Ginet C, et al. Low-dose vemurafenib induces complete remission in a case of hairy-cell leukemia with a V600E mutation. *Haematologica* 2013;98:e20-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23300174>.

## 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<sup>1</sup>。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%<sup>2</sup>。与B细胞NHL相比，PTCL的预后仍然较差。这一点主要由于标准联合化疗方案（如CHOP）的缓解率较低，缓解持续时间较短。由于该类疾病的相对罕见和生物学上的异质性，进一步影响研究进展。在全球范围的PTCL病例中，最常见的亚型包括外周T细胞淋巴瘤-非特指型（PTCL-NOS；26%）、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤（AITL；18.5%）、NK/T细胞淋巴瘤（10%）、成人T细胞白血病/淋巴瘤（ATLL；10%）、ALK阳性间变性大细胞淋巴瘤（ALCL；7%）和ALK阴性ALCL（6%）；在美国，肠病相关T细胞淋巴瘤（EATL；<5%）和原发皮肤ALCL（<2%）等亚型相对罕见，ALCL比NK/T或ATLL更为普遍<sup>3</sup>。

PTCL-NOS是最常见的PTCL亚型。最常发生于淋巴结，但许多患者表现为结外受累，包括肝脏、骨髓、胃肠道和皮肤。与B细胞淋巴瘤相比，PTCL-NOS的总体生存率（OS）和无事件生存率（EFS）较差<sup>4-6</sup>。

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。一项单机构研究中分析了199名PTCL患者的数据，AITL患者亚组的5年OS率和PFS率分别为36%和13%<sup>6</sup>。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年达到表现平台期<sup>7</sup>。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

<sup>8</sup>。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ALK-1阴性ALCL。大部分ALCL表现为III或IV期的晚期患者（分别占ALK-1阳性病例65%和ALK-1阴性病例58%），常伴有全身症状和结外受累<sup>3</sup>。总的来看，ALK阳性ALCL的临床结果优于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%<sup>9</sup>。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果<sup>3,10</sup>。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%对36%；P=0.015）和OS率（70%对49%；P=0.016）均较高<sup>10</sup>。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%<sup>3</sup>。

ALCL原发皮肤变异型表现为缺乏ALK-1蛋白和惰性病程，特点为频繁复发，病变通常局限于皮肤。原发皮肤型ALCL常伴有很好的长期生存率，尽管伴有皮肤复发。因而，这类患者很少有联合化疗的指征。在上述国际T细胞淋巴瘤项目进行的分析中，原发皮肤ALCL患者的5年FFS和OS率分别为55%和90%<sup>3</sup>。

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%<sup>11-13</sup>。大部分乳腺NHL病例源于B细胞<sup>11-15</sup>。但是近年来，新的报告称该病与乳腺植入体和乳腺ALCL相关<sup>11,12,16</sup>。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<sup>16</sup>。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（9



5%CI, 2–157)<sup>16</sup>。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<sup>11, 12, 16, 17</sup>。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, 更接近原发皮肤或惰性ALCL<sup>11, 12</sup>。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<sup>11, 18</sup>。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<sup>11, 17, 18</sup>。

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”<sup>19</sup>。当前, ALCL与乳房植入相关的发病机制以及这些植入体的因果关系尚不清楚。

肠病相关T细胞淋巴瘤 (EATL) 是一种罕见的小肠T细胞淋巴瘤, 占有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<sup>20–23</sup>; 但是这些常规治疗方法的结果仍然较差。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%<sup>3</sup>。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, 可能改善结果<sup>24–26</sup>。

### 分期与预后

分期与其他侵袭性淋巴瘤采用的分期方法相似。历史上一直使用DLBCL派生出的国际预后指数 (IPI), 并且已证明对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<sup>4</sup>。根据多变量分析确定的危险因素包括: 年龄超过60岁、LDH水平升高、体能状态级别≥2以及骨髓受累。有2项危险因素患者的5年OS率为33%, 有3或4项危险因素的患者为18%。这种模式还筛选出了一个无不良风险因素、预后相对较好的患者亚组<sup>4</sup>。该组占有所有患者的20%, 5年OS为62%。在《NCCN 指南》中, 根据经年龄调整的预后指数 (aaPI), I–II期患者被分为两组 (低中危和中高危)。

在一项回顾性GELA研究中, 比较了PTCL (包括所有亚组) 患者和具有相似特点的B细胞淋巴瘤患者的预后, 这些患者接受类似的高强度联合化疗, 一些患者接受HDT/ASCR<sup>5</sup>。B细胞淋巴瘤和PTCL患者的CR率分别为63%和54%。5年无事件生存 (EFS) 率分别为45%和32%。B细胞淋巴瘤患者的5年OS率也高于PTCL患者 (52%对41%)。B细胞淋巴瘤组和PTCL组之间, 有2或3个IPI定义的不良危险因素的患者5年OS率的差异最为显著 (2个危险因素53%对36%; 3个危险因素35%对23%)<sup>5</sup>。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<sup>27</sup>。ALCL亚组的完全缓解率 (69%对45%) 和中位生存期 (65个月对20个月) 优于其他PTCL亚型。



## 诊断

PTCL 诊断与其它淋巴瘤描述的方法相似，需要进行充分免疫分型以与B细胞淋巴瘤区分。用于免疫组化(IHC)检查的初始石蜡切片抗体谱可仅包括泛T细胞标记物，在怀疑为T细胞淋巴瘤时可增加T细胞抗体指标。IHC分析应包括以下标记物：CD2、CD3、CD5、CD7、CD4、CD8、CD30、CD56、CD57、CD10、CD20、CD21、CD23、ALK、EBER-ISH、BCL6和Ki-67。作为替代办法，可用流式细胞术分析以下标记物：CD2、CD3、CD5、CD7、CD4、CD8、CD30、CD10、CD19、CD20、CD45、 $\kappa/\lambda$ 、TCR $\alpha\beta$ 和TCR $\gamma$ 。用额外IHC分析来评估 $\beta$ F1、CD279/PD1和CXCL-13等可能在某些情况下有助于确定淋巴瘤亚型。PTCL常与T细胞受体(TCR)基因的克隆性重排有关，但是这种现象较少见于非癌性T细胞疾病，尽管有时会出现假阳性结果或非恶性克隆。在一定情况下，用分子分析检测TCR基因重排及涉及ALK基因的易位（即t(2; 5)或变异）可能有助于诊断。

PTCL-NOS可表达不同的T细胞相关抗原，同时缺乏B细胞相关抗原表达（尽管在极少数情况下也可能遇到T细胞淋巴瘤CD20异常表达的情形）。除ALCL中始终有CD30表达外，各种侵袭性T细胞淋巴瘤的抗原表达多变。绝大部分淋巴结型病例表达CD4+同时缺失CD8-，但有时也可见CD4-/CD8+、CD4-/CD8-和CD4+/CD8+的病例<sup>28</sup>。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<sup>29,30</sup>。AITL也以经常存在EB病毒(EBV)阳性的B细胞为特征，还有EBV+DLBCL并存病例的报告。约40%的PTCL中，EBER(EB病毒编码RNA)为阳性，据一些病例系列报告称，EBER阳性肿瘤患者预后较差。

## 检查

PTCL的检查与其他淋巴组织肿瘤的检查相似。检查重点在于明确疾病分期，根据指征进行常规实验室检查（带分类计数和血小板计数的CBC、生化全项）、体检（包括完整皮肤检查）及影像学检查。具诊断质量的胸部、腹部和盆腔CT和/或PET-CT是很重要的检查。在某些情况下，颈部CT及头部CT或MRI可能有用。因化疗方案常以蒽环类药物为基础，所以推荐进行MUGA扫描或超声心动图检查。对于某些病例，进行HIV和HTLV-1（人类T细胞淋巴瘤病毒）血清学检测可能会有帮助。尤其是HTLV-1阳性能导致一些病例改变ATLL的诊断和治疗，这些病例在未获知HTLV-1病理学为阳性时，将会被病理学家分类为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<sup>31,32</sup>。但由于病例样本量小，不能用于评估化疗对PTCL患者的作用。专门针对PTCL患者的不同化疗方案疗效比较的随机研究资料很有限<sup>33</sup>。

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，其他亚型的结果均令人失望。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<sup>34,35</sup>。

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<sup>3,10</sup>。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<sup>3</sup>。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%对22%）<sup>6</sup>。此外，ALK阳性的ALCL患者的临床结果优于ALK阴性的ALCL患者（5年OS 58%对34%）。在德国高级别NHL研究组（DSHNHL）进行的一项随机研究中，比较了CHOP+依托泊苷（CHOEP）和CHOP单独给药。在具有较好预后、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%对79%；P=0.003）和5年EFS率（69%对58%；P=0.004）<sup>36</sup>。两组间没有观察到OS结果的显著差异。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<sup>36</sup>。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患者结果很好<sup>35</sup>。对于ALK阳性的ALCL患者，3年EFS和OS率分别为76%和90%。相应的结果分别是：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<sup>35</sup>。

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果进行了比较，其中一个方案是超分割强的松、长春新碱、环磷酰胺和阿霉素（hyper-CVAD）<sup>34</sup>。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%对70%）

<sup>34</sup>。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%<sup>34</sup>。NCI研究人员首次评估了EPOCH（依托泊苷、强的松、长春新碱、环磷酰胺和阿霉素）联合方案用于复发/难治性NHL患者<sup>37</sup>的疗效，该方案最近也在初治患者中进行了评估。一项前瞻性研究评估了剂量调整EPOCH对PTCL初治患者（N=38；ALK阳性ALCL, n=15；ALK阴性ALCL, n=7；其他PTCL, n=16）的疗效，ALK阳性和ALK阴性ALCL组报告了相似结果<sup>38</sup>。两个亚组的5年PFS率分别为80%和71%；5年OS率均为86%。非ALCL亚型（PTCL-NOS, n=10；AITL, n=1；EATL, n=1；其他, n=4）组的结果较差，5年PFS和OS仅为32%和50%<sup>38</sup>。关于ALCL患者的这些结果令人鼓舞，但非ALCL亚型采用化疗方案的结果仍然欠佳。

常规化疗通常较差的疗效，促使很多人探索将HDT/ASCR作为一线巩固治疗。多项回顾性研究<sup>39-47</sup>显示HDT/ASCR能改善PTCL患者的结果。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结果具有相关性，范围为44%至50%<sup>39, 47, 48</sup>。AITL亚型患者的结果通常较差，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<sup>42, 45, 49</sup>。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%<sup>42</sup>。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患者的治疗结果方面具有潜在作用<sup>25, 50-55</sup>。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）<sup>25, 54, 56</sup>。该研究不包括ALK阳性的ALCL患者。160名经病理结果证实的PTCL患者中（PTCL-NOS, 39%；ALK阴性ALCL, 19%；AITL, 19%；EATL, 13%），115名患者（72%）接受了HDT/ASCR<sup>25</sup>。中位随访60.5个月，5年OS和PFS率分

别为51%和44%。治疗相关死亡率为4%。PTCL-NOS患者亚组的5年OS和PFS分别为47%和38%。在ALK阴性的ALCL患者亚组中，相应的比率分别为70%和61%<sup>25</sup>。在GELTAMO研究组进行的一项前瞻性研究中（N=26），对MegaC HOP诱导治疗后取得CR或PR的患者计划行ASCR治疗<sup>50</sup>。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%<sup>50</sup>。在一项二期研究中（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<sup>52</sup>。中位随访3.2年，4年OS和PFS率分别为39%和30%。

Reimer等报告了在83位患者中行先期HDT/ASCR的首个前瞻性的PTCL受限多中心研究的最终分析结果<sup>53</sup>。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%（完全缓解56%）。预计3年OS和PFS率分别为48%和36%<sup>53</sup>。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蝶呤交替）]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果<sup>55</sup>。这些患者中有33名接受了ASCR。意向性分析显示，所有患者的3年OS和PFS率分别为67%和59%<sup>55</sup>。一项正在进行的国际随机III期试验正在评估CHOP诱导治疗加用CD52单克隆抗体阿仑单抗（关于阿仑单抗的研究在下面的复发/难治性疾病中讨论）对于初治PTCL患者的作用（与单用CHOP方案对比；标准组）（ACT试验）<sup>57</sup>。ALCL患者被排除在外，无论与ALK状态如何。年龄在60岁或以下的患者有资格接受HDT/ASCR治疗（ACT-1）。较年轻ACT-1患者组（n=68）中期分析结果显示，1年EFS为55%。1年OS和PFS率分别为78%和54%。病毒感染性事件较常发生于阿仑单抗组（28%对10%），主要由于无症状性CMV再激活引起。两个治疗组发生3级或更高级细菌及真菌感染几率相似<sup>57</sup>。

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果进行了比较<sup>51</sup>。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10年OS和EFS分别为37%和25%<sup>51</sup>。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子。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%<sup>51</sup>。

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结果的影响。由于缺乏比较常规化疗与HDT/ASCR一线巩固治疗的随机临床试验，HDT/ASCR仅在经诱导治疗缓解较好的患者中为合理的治疗方案。

#### NCCN建议

对于ALK阳性ALCL患者，多药化疗（通常CHOP-21或CHOEP-21）6周期加或不加放疗（I-IV期疾病的选择）或3-4周期多药化疗加放疗（I-II期疾病的选择）被认为是标准的一线治疗。虽然ALK阳性ALCL患者采用CHOP或CHOEP方案有良好的预后结果，但这些方案对其他PTCL组织学类型的患者并无类似的良好疗效。因此，对于其他亚型的患者，参加临床试验是首选治疗选择。缺乏合适的临床试验的情况下，对于处于I-II期（低危/低-中危）的患者，推荐采用多药联合化疗（4-6周期）并联合受累区域局部辅助放疗；而对于I-II期（高危/中-高危）或III-IV期患者，推荐采用多药联合化疗（6-8个周期）±放疗。推荐的多药化疗方案包括CHOEP、CHOP-14、CHOP-21、CHOP继以ICE或IVE、剂量调整EPOCH，或hyper-CVAD。



AITL是非常庞杂的一类疾病，有些可单采用皮质类固醇或其他免疫抑制剂治疗。环孢霉素在类固醇或多药化疗治疗后复发患者中被证明有效<sup>58</sup>。这些温和或替代方法通常最适合老年患者或感觉不能耐受联合化疗的患者。大多数AITL患者按上述类似针对其他PTCL形式的方法进行治疗；但是，《NCCN指南》专家组建议让老年患者或者联合化疗风险太大的有合并症的患者参加皮质类固醇单药对症治疗的临床试验。

乳腺植入相关ALCL是一种新出现的、尚未明确病源的临床疾病，需要进行个体化治疗。上述推荐不适用这些病例，因为植入相关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±放疗<sup>11,19</sup>。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或II期疾病（aaIPI低危/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移植或放疗在内的临床试验。治疗结束后，需行治疗完成后再分期。对于CR的患者，不必进一步治疗；可以对这些患者进行监测病情，每3-6个月临床随访一次，持续5年；以后每年随访一次，或根据临床指征进行随访。治疗结束后再分期显示PR的患者以及

经初始治疗或后续治疗无效或疾病进展的患者，按“复发或难治性疾病”所述部分进行治疗。

### I或II期疾病（aaIPI中高危/高危）或III-IV期疾病

完全缓解患者可以观察，或可用HDT/ASCR进行巩固治疗。HDT/ASCR治疗前后可进行局部放疗。初始治疗后部分缓解或无效或疾病进展患者的治疗与复发或难治性疾病患者相似。

### 复发或难治性患者的治疗

有几项回顾性研究评估了用HDT/ASCR治疗复发或难治性PTCL患者的作用<sup>44,59-63</sup>。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<sup>62</sup>。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PFS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%）<sup>60</sup>。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<sup>59</sup>。在40位接受ICE的患者中，27位（68%）进行HDT/ASCR。意向性分析显示，从最后一次ICE治疗起中位PFS为6个月，70%的患者在1年内出现复发。复发患者的3年PFS率显著高于原发难治性患者（20%对6%；P=0.0005）<sup>59</sup>。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%<sup>63</sup>。移植前疾病状态和过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）<sup>61</sup>。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%<sup>61</sup>。源自CIBMTR的一项数据分析评估了HDT/ASCR和异基因干细胞移植（SCT）对T细胞淋巴瘤患者（N=241；ALCL，46%；PTCL，42%）的疗效，HDT/ASCR比异基因SCT更能改善伴ALCL组织学类型患者亚组（但非其他组织学类型）的结果<sup>64</sup>。对于ALCL患者（n=111），HDT/ASCR组的3年PFS（55%对35%； $P=0.03$ ）和OS率（68%对41%； $P=0.003$ ）显著高于异基因SCT组。PTCL-NOS患者（n=102）采用HDT/ASCR的生存结局似乎欠佳，该亚组患者采用HDT/ASCR或异基因SCT在3年PFS率（29%对33%）或OS（45%对42%）方面未发现存在显著差异<sup>64</sup>。对于初次获完全缓解后接受移植的患者，HDT/ASCR组的3年PFS（41%对33%）和OS率（53%对41%）在数值上高于异基因SCT组，但这些差异并不具有统计学意义；在初次获完全缓解后接受移植的患者中，异基因SCT组的非因疾病复发死亡的累计发生率是高于HDT/ASCR组（ $P<0.001$ ）<sup>64</sup>。因此，这些发现表明以HDT/ASCR作为一线巩固治疗可能提供持久的生存获益，但该药对于复发或难治性病变患者较少能提供持久的生存获益，不过复发ALCL患者可能是个例外。尚需等待源自CIBMTR分析的更多数据。

最近的报告显示，异基因SCT可用于复发或难治性PTCL患者的治疗。对法国接受异基因SCT治疗患者（N=77；PTCL-NOS为35%；ALCL为35%；AITL为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%<sup>65</sup>。5年移植相关死亡率（TRM）为34%；100天时TRM为21%。这些患者的中位过往治疗次数为2次（范围1-5次），74%的患者移植前接受清髓性预处理<sup>65</sup>。对于过往接受过≤2线化疗的患者，5年OS率显著高于过往化疗线>2次的患者（73%对39%； $P=0.003$ ）。对于缓解（CR或PR）后移植的患者，5年OS率也显著高于未达到PR时移植的患者（69%对29%； $P=0.0003$ ）。对于这些预处理方案的结果（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<sup>65</sup>。在上述的CIB

MTR数据库中接受移植的T细胞淋巴瘤患者（N=241；PTCL，42%）进行的分析中，报告了HDT/ACSR（n=115）和异基因SCT（n=126；59%进行清髓预处理）的结果<sup>64</sup>。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%<sup>64</sup>。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%的患者进行清髓预处理）治疗的结果<sup>66</sup>。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<sup>66</sup>。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等人在一项二期研究中，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<sup>67</sup>。预期3年PFS和OS率分别为64%和81%。供者淋巴细胞输注在一些异基因移植后进展的患者中可以诱发缓解。预期2年非因疾病复发死亡率为6%<sup>67</sup>。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%<sup>68</sup>。5年NRM率为12%，广泛慢性GVHD与NRM风险升高相关。5年累积复发率为49%；移植时较

差疾病状态和过往更多线治疗具有较高的复发风险<sup>68</sup>。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<sup>69</sup>。

56%的患者进行清髓预处理，而剩余患者进行RIC。在1年时，累积NRM率为25%，清髓预处理（29%）和RIC（24%）两组的累积NRM率相似。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果无显著差异<sup>69</sup>。化疗敏感患者的PFS率明显优于化疗难治性患者（分别66%对33%）。对于确定异基因SCT（清髓预处理或RIC）在复发/难治性PTCL患者中的作用，需要进一步的前瞻性数据。

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。根据以下报告对很多药物的疗效进行了推断；这些研究的经验表明，吉西他滨<sup>70-72</sup>和阿仑单抗<sup>73,74</sup>具有疗效。Zinzani等人最近报告了复发/难治性T细胞淋巴瘤患者（N=39）采用吉西他滨（28日方案的第1、8和15日给予1200mg/m<sup>2</sup>/日吉西他滨，共3-6个周期）的结果。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）<sup>72</sup>。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%）<sup>73</sup>。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了5例死亡<sup>73</sup>。另一项二期研究初步结果显示，过往接受过治疗的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<sup>74</sup>。ORR为60%（CR为20%）。PTCL-NOS亚型患者的ORR为50%（CR为33%）。只有10%患者出现巨细胞病毒激活，而Enblad等人报告42%的患者出现巨细胞病毒激活。中位缓解持续时间为7个月<sup>74</sup>。

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<sup>75-77</sup>。一项枢纽

性国际二期临床研究（PROPEL）结果显示，过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）<sup>76,78</sup>。该研究中患者过往接受的全身治疗的中位数目为3次（范围1-12次），其中63%患者最近一次过往治疗效果不佳，有24%患者的过往所有治疗均无效，16%患者过往接受过自体SCT。中位缓解持续时间为10个月。对于所有患者，中位PFS和OS是分别为3.5个月和14.5个月<sup>76</sup>。最常见的3-4级不良事件有包括血小板减少（32%）、中性粒细胞减少（22%）、贫血（18%）和粘膜炎（22%）<sup>76</sup>。2009年9月，普拉曲沙成为首个FDA批准的治疗复发或难治性PTCL的单药药物。

罗米地辛是一种组蛋白去乙酰化酶（HDAC）抑制剂，对复发或难治性CTCL和PTCL患者进行单药治疗有显著疗效。在一项枢纽性多中心二期研究中，罗米地辛使复发/难治性PTCL患者（N=130位可评估）出现缓解<sup>79,80</sup>。该研究中患者过往接受的全身治疗的中位数目为2次（范围1-8次），16%患者过往自体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%<sup>80</sup>。中位缓解持续时间为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%]）<sup>79,80</sup>。另一项二期多中心研究在过往治疗的PTCL患者（N=47；PTCL-NOS, 57%；AITL, 15%；ALCL, 8.5%）中对罗米地辛进行了评估<sup>81</sup>。患者过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<sup>81</sup>。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）<sup>82,83</sup>。一项多中心二期临床研究对Brentuximab vedotin（每3周静脉用药一次，剂量1.8mg/kg，最多16个周期）在复发或难治性全身型ALCL患者中进行了评价（N=58）。患者过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%患者最近一次过往治疗效果不佳，有22%患者的过往所有治疗均无效<sup>84</sup>。ORR为86%（独立评审委员会评估），57%患者获CR。中位缓解持续时间约为13个月。所有患者中位PFS为13个月；当前随访中未能达到中位OS<sup>84</sup>。在这项研究中，报告的最常见3或4级不良事件包括中性粒细胞减少（21%）、血小板减少（14%）和外周感觉神经病变（10%）<sup>84</sup>。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，用于对过往至少一次多药联合化疗失败的全身型ALCL患者进行治疗。该药物还没有在复发/难治性皮肤型ALCL患者中进行评估，因此目前不推荐用于这些患者。

苯达莫司汀是一种含有嘌呤样苯并咪唑环成分的烷化剂，当前适用于治疗对过往含利妥昔单抗方案无效的惰性NHL患者，以及慢性淋巴细胞白血病（CLL）患者。最近在一项多中心II期研究（BENTLEY试验）中评估了该药对复发或难治性PTCL患者（N=60；AITL, 53%；PTCL-NOS, 38%）的疗效<sup>85</sup>。患者已接受中位1次过往治疗（范围1-3次），其中45%患者被认为对末次治疗无效；92%患者曾接受过CHOP或类似CHOP方案。应用3周期苯达莫司汀后ORR为50%，28%患者获CR（包括CRu）。40名患者（67%）完成了3或更多周期苯达莫司汀治疗；25%患者完成了所有6周期治疗。中位缓解持续时间较短，仅为3.5个月<sup>85</sup>。所有患者的PFS和OS分别为3.6个月和6.3个月。最常见的3或4级毒性反应包括中性粒细胞减少（30%）、血小板减少症（24%）和感染事件（20%）<sup>85</sup>。

## NCCN建议

适合进行移植的患者可在移植前采用二线化疗。推荐对CR或PR患者采用HDT/ASCR或异基因HSCT进行巩固治疗。大剂量化疗前后可对局限化病变的区域进行放疗。对于不适合接受移植的患者，采用二线方案或姑息性放疗。建议的治疗包括阿仑单抗、硼替佐米、Brentuximab vedotin（仅用于全身性ALCL患者）、环孢素（仅用于难治性AITL患者）、剂量调整EPOCH、吉西他滨、普拉曲沙或罗米地辛。强烈推荐这些患者参加临床试验。对于接受罗米地辛治疗的患者，需要对血钾和血镁水平进行监测，以减低ECG异常的风险。



## PTCL章节参考文献

1. Savage KJ. Peripheral T-cell lymphomas. Blood Rev 2007;21:201-216. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512649>.
2. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997;89:3909-3918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166827>.
3. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol 2008;26:4124-4130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18626005>.
4. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. Blood 2004;103:2474-2479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14645001>.
5. Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, et al. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Blood 1998;92:76-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9639502>.
6. Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Connors JM. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. Ann Oncol 2004;15:1467-1475. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367405>.
7. Mourad N, Mounier N, Briere J, et al. Clinical, biologic, and pathologic features in 157 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) trials. Blood 2008;111:4463-4470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18292286>.
8. Falini B, Pileri S, Zinzani PL, et al. ALK+ lymphoma: clinicopathological findings and outcome. Blood 1999;93:2697-2706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10194450>.
9. Gascoyne RD, Aoun P, Wu D, et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. Blood 1999;93:3913-3921. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10339500>.
10. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood 2008;111:5496-5504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385450>.
11. Lazzeri D, Agostini T, Bocci G, et al. ALK-1-negative anaplastic large cell lymphoma associated with breast implants: a new clinical entity. Clin Breast Cancer 2011;11:283-296. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21729665>.
12. Roden AC, Macon WR, Keeney GL, et al. Seroma-associated primary anaplastic large-cell lymphoma adjacent to breast implants: an indolent T-cell lymphoproliferative disorder. Mod Pathol 2008;21:455-463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18223553>.



13. Talwalkar SS, Miranda RN, Valbuena JR, et al. Lymphomas involving the breast: a study of 106 cases comparing localized and disseminated neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1299-1309. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18636016>.

14. Cohen PL, Brooks JJ. Lymphomas of the breast. A clinicopathologic and immunohistochemical study of primary and secondary cases. *Cancer* 1991;67:1359-1369. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1991299>.

15. Validire P, Capovilla M, Asselain B, et al. Primary breast non-Hodgkin's lymphoma: a large single center study of initial characteristics, natural history, and prognostic factors. *Am J Hematol* 2009;84:133-139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19199367>.

16. de Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, et al. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA* 2008;300:2030-2035. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18984890>.

17. Popplewell L, Thomas SH, Huang Q, et al. Primary anaplastic large-cell lymphoma associated with breast implants. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1481-1487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21699454>.

18. Carty MJ, Pribaz JJ, Antin JH, et al. A patient death attributable to implant-related primary anaplastic large cell lymphoma of the breast. *Plast Reconstr Surg* 2011;128:112e-118e. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21775924>.

19. U.S. Food and Drug Administration Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) In Women with Breast Implants: Preliminary FDA Findings and Analyses. 2011. Available at: <http://www.fda.gov/M>

[edicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239996.htm](http://www.fda.gov/medicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239996.htm). Accessed November 2011.

20. Babel N, Paragi P, Chamberlain RS. Management of enteropathy-associated T-cell lymphoma: an algorithmic approach. *Case Rep Oncol* 2009;2:36-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20740143>.

21. Daum S, Ullrich R, Heise W, et al. Intestinal non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter prospective clinical study from the German Study Group on Intestinal non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21:2740-2746. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860953>.

22. Gale J, Simmonds PD, Mead GM, et al. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. *J Clin Oncol* 2000;18:795-803. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10673521>.

23. Wohrer S, Chott A, Drach J, et al. Chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, vincristine and prednisone (CHOEP) is not effective in patients with enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2004;15:1680-1683. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520071>.

24. Bishton MJ, Haynes AP. Combination chemotherapy followed by autologous stem cell transplant for enteropathy-associated T cell lymphoma. *Br J Haematol* 2007;136:111-113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17116129>.

25. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol* 2012;30:3093-3099. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851556>.

26. Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood* 2010;115:3664-3670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20197551>.
27. Lopez-Guillermo A, Cid J, Salar A, et al. Peripheral T-cell lymphomas: initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. *Ann Oncol* 1998;9:849-855. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9789607>.
28. Jaffe ES. Pathobiology of Peripheral T-cell Lymphomas. *Hematology* 2006;2006:317-322. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17124078>.
29. Dupuis J, Boye K, Martin N, et al. Expression of CXCL13 by neoplastic cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL): a new diagnostic marker providing evidence that AITL derives from follicular helper T cells. *Am J Surg Pathol* 2006;30:490-494. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625095>.
30. Grogg KL, Attygalle AD, Macon WR, et al. Expression of CXCL13, a chemokine highly upregulated in germinal center T-helper cells, distinguishes angioimmunoblastic T-cell lymphoma from peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Mod Pathol* 2006;19:1101-1107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16680156>.
31. Greer JP. Therapy of Peripheral T/NK Neoplasms. *Hematology* 2006:331-337. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17124080>.
32. Horwitz SM. Management of peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2007;19:438-443. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762567>.
33. Simon A, Peoch M, Casassus P, et al. Upfront VIP-reinforced-ABVD (VIP-rABVD) is not superior to CHOP/21 in newly diagnosed peripheral T cell lymphoma. Results of the randomized phase III trial GOELAMS-LTP95. *Br J Haematol* 2010;151:159-166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20738307>.
34. Escalon MP, Liu NS, Yang Y, et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2005;103:2091-2098. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15816054>.
35. Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2010;116:3418-3425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660290>.
36. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104:626-633. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14982884>.
37. Wilson WH, Bryant G, Bates S, et al. EPOCH chemotherapy: toxicity and efficacy in relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1993;11:1573-1582. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7687667>.

38. Dunleavy K, Shovlin M, Pittaluga S, et al. DA-EPOCH Chemotherapy Is Highly Effective in ALK-Positive and ALK-Negative ALCL: Results of a Prospective Study of PTCL Subtypes in Adults. *Blood* 2011;118:Abstract 1618. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/1618>.

39. Feyler S, Prince HM, Pearce R, et al. The role of high-dose therapy and stem cell rescue in the management of T-cell malignant lymphomas: a BSBMT and ABMTRR study. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:443-450. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17589529>.

40. Jantunen E, Wiklund T, Juvonen E, et al. Autologous stem cell transplantation in adult patients with peripheral T-cell lymphoma: a nation-wide survey. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:405-410. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14676776>.

41. Kim MK, Kim S, Lee SS, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for peripheral T-cell lymphoma: complete response at transplant predicts survival. *Ann Hematol* 2007;86:435-442. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17256144>.

42. Kyriakou C, Canals C, Goldstone A, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in angioimmunoblastic lymphoma: complete remission at transplantation is the major determinant of Outcome-Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008;26:218-224. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182664>.

43. Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al. The results of consolidation with autologous stem-cell transplantation in patients

with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) in first complete remission: the Spanish Lymphoma and Autologous Transplantation Group experience. *Ann Oncol* 2007;18:652-657. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229774>.

44. Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al. The adjusted International Prognostic Index and beta-2-microglobulin predict the outcome after autologous stem cell transplantation in relapsing/refractory peripheral T-cell lymphoma. *Haematologica* 2007;92:1067-1074. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17640855>.

45. Schetelig J, Fetscher S, Reichle A, et al. Long-term disease-free survival in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Haematologica* 2003;88:1272-1278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14607756>.

46. Yamazaki T, Sawada U, Kura Y, et al. Treatment of high-risk peripheral T-cell lymphomas other than anaplastic large-cell lymphoma with a dose-intensified CHOP regimen followed by high-dose chemotherapy. A single institution study. *Acta Haematol* 2006;116:90-95. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16914902>.

47. Yang DH, Kim WS, Kim SJ, et al. Prognostic factors and clinical outcomes of high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T cell lymphoma, unspecified: complete remission at transplantation and the prognostic index of peripheral T cell lymphoma are the major factors predictive of outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:118-125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19135950>.

48. Blystad AK, Enblad G, Kvaloy S, et al. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T cell lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:711-716. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11360110>.
49. Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al. Prolonged survival of patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: the GELTAMO experience. *Eur J Haematol* 2007;78:290-296. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17378891>.
50. Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al. Frontline autologous stem cell transplantation in high-risk peripheral T-cell lymphoma: a prospective study from The Gel-Tamo Study Group. *Eur J Haematol* 2007;79:32-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17598836>.
51. Corradini P, Tarella C, Zallio F, et al. Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2006;20:1533-1538. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16871285>.
52. Mercadal S, Briones J, Xicoy B, et al. Intensive chemotherapy (high-dose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2008;19:958-963. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18303032>.
53. Reimer P, Rudiger T, Geissinger E, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:106-113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029417>.
54. Relander T, Lauritzsen GF, Jantunen E, et al. Favorable Outcome In ALK-Negative Anaplastic Large-Cell Lymphoma Following Intensive Induction Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT): a Prospective Study by the Nordic Lymphoma Group (NLG-T-01) [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 3566. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/3566>.
55. Sieniawski M, Lennard J, Millar C, et al. Aggressive primary chemotherapy plus autologous stem cell transplantation improves outcome for peripheral T cell lymphomas compared with CHOP-like regimens [abstract]. *Blood* 2009;114:Abstract 1660. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/1660>.
56. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. High-Dose Chemotherapy and 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>.
57. d'Amore F, Leppa S, da Silva MG, et al. First Interim Efficacy and Safety Analysis of an International Phase III Randomized Trial in Newly Diagnosed Systemic Peripheral T-Cell Lymphoma Treated with Chemotherapy with or without Alemtuzumab and Consolidated by High Dose Therapy [abstract]. *Blood* 2012;120:Abstract 57. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/57>.
58. Advani R, Horwitz S, Zelenetz A, Horning SJ. Angioimmunoblastic T cell lymphoma: treatment experience with cyclosporine. *Leuk Lymphoma* 2007;48:521-525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17454592>.



59. Horwitz S, Moskowitz C, Kewalramani T, et al. Second-line therapy with ICE followed by high dose therapy and autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: minimal benefit when analyzed by intent to treat [abstract]. Blood 2005;106:Abstract 2679. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/106/11/2679>.
60. Kewalramani T, Zelenetz AD, Teruya-Feldstein J, et al. Autologous transplantation for relapsed or primary refractory peripheral T-cell lymphoma. Br J Haematol 2006;134:202-207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16759221>.
61. Rodriguez J, Caballero MD, Gutierrez A, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: the GEL-TAMO experience. Ann Oncol 2003;14:1768-1775. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14630683>.
62. Song KW, Mollee P, Keating A, Crump M. Autologous stem cell transplant for relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma: variable outcome according to pathological subtype. Br J Haematol 2003;120:978-985. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12648067>.
63. Chen AI, McMillan A, Negrin RS, et al. Long-term results of autologous hematopoietic cell transplantation for peripheral T cell lymphoma: the Stanford experience. Biol Blood Marrow Transplant 2008;14:741-747. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18541192>.
64. Smith S, Burns LJ, van Besien K, et al. Autologous (auto) Versus Allogeneic (allo) Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) for T-NHL: A CIBMTR Analysis [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 689. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/689>.
65. Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A, et al. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. J Clin Oncol 2008;26:2264-2271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18390969>.
66. 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>.
67. 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>.
68. 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>.
69. Kyriakou C, Canals C, Finke J, et al. Allogeneic stem cell transplantation is able to induce long-term remissions in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a retrospective study from the lymphoma working party of the European group for blood and mar

row transplantation. J Clin Oncol 2009;27:3951-3958. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19620487>.

70. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Treatment of refractory T-cell malignancies using gemcitabine. Br J Haematol 2001;113:185-187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11328299>.

71. Zinzani PL, Magagnoli M, Bendandi M, et al. Therapy with gemcitabine in pretreated peripheral T-cell lymphoma patients. Ann Oncol 1998;9:1351-1353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9932168>.

72. Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. Ann Oncol 2010;21:860-863. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19887465>.

73. Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, et al. A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. Blood 2004;103:2920-2924. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15070664>.

74. Zinzani PL, Alinari L, Tani M, et al. Preliminary observations of a phase II study of reduced-dose alemtuzumab treatment in patients with pretreated T-cell lymphoma. Haematologica 2005;90:702-703. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15921394>.

75. O'Connor OA, Horwitz S, Hamlin P, et al. Phase II-I-II study of two different doses and schedules of pralatrexate, a high-affinity substrate for the reduced folate carrier, in patients with relapsed or refractory lymphoma reveals marked activity

in T-cell malignancies. J Clin Oncol 2009;27:4357-4364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652067>.

76. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results From the Pivotal PROPEL Study. J Clin Oncol 2011;29:1182-1189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21245435>.

77. Shustov AR, Pro B, Horwitz SM, et al. Pralatrexate in patients with relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma (PTCL): Relationship between response and survival. ASCO Meeting Abstracts 2010;28:8054. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15\\_suppl/8054](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/8054).

78. O'Connor O, Pro B, Pinter-Brown L, et al. PROPEL: Results of the pivotal, multicenter, phase II study of pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma (PTCL) [abstract]. J Clin Oncol 2009;27:Abstract 8561. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/8561>.

79. Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Final results from a pivotal, multicenter, international, open-label, phase 2 study of romidepsin in progressive or relapsed peripheral T-cell lymphoma (PTCL) following prior systemic therapy [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 114. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/114>.

80. Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Results From a Pivotal, Open-Label, Phase II Study of Romidepsin in Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma After Prior Systemic Therapy. J Clin Oncol 2012;30:631-636. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271479>.

81. Piekarz RL, Frye R, Prince HM, et al. Phase 2 trial of romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2011;117:5827-5834. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21355097>.

82. Shustov A, Advani R, Brice P, et al. Durable remissions with SGN-35 (brentuximab vedotin): updated results of a phase 2 study in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL) [abstract]. *Ann Oncol* 2011;22 (Supple 4):Abstract 125. Available at: [http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl\\_4/iv125.full.pdf+html](http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_4/iv125.full.pdf+html).

83. Shustov AR, Advani R, Brice P, et al. Complete Remissions with Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients with Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 961. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/961>.

84. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study. *J Clin Oncol* 2012;30:2190-2196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22614995>.

85. Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K, et al. Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. *J Clin Oncol* 2013;31:104-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109692>.

## 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、有时会进展侵及淋巴结、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%<sup>1</sup>。基于SEER项目1998–2002期间注册数据，CTCL的年发生率为9.6人/百万人口<sup>2</sup>。蕈样肉芽肿（MF）是最常见的一种CTCL。MF占CTCL病例的约50%–70%，而Sezary综合征（SS）仅占1%–3%<sup>1–3</sup>。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<sup>3</sup>。

已证实在MF一个亚组中有患者发生大细胞转化（LCT），其诊断标准是皮肤病灶活检中大细胞数量占淋巴/肿瘤细胞浸润大于25%<sup>4,5</sup>。由于LCT不易与其他淋巴增殖性疾病相鉴别，需要由血液病理学专家进行评估。LCT发生率主要取决于诊断时疾病分期（早期患者发生率为1.4%，IIB期患者发生率为27%，IV期患者发生率为56%–67%）<sup>6</sup>。已发表的报告显示，自确诊LCT起的中位OS在19和36个月之间<sup>4–7</sup>。然而，最近一项基于大型皮肤淋巴瘤数据库的研究中，LCT患者（n=70）的中位OS为8.3年，5年OS率为63%<sup>8</sup>。该研究多变量因素分析显示，LCT可使发生疾病进展的风险显著升高，但并不影响OS率。LCT常见，但并非总是侵袭性。肿瘤细胞表达CD30与MF或SS发生LCT相关，约发生于30–50%病例中<sup>4,6,7</sup>。这一发现潜在提示也许可行CD30导向治疗。

## 预后

已发表报告已确定出MF患者生存率的最重要预后因素，包括发病时年龄、皮肤受累程度和类型（T分类）、总分期、出现皮肤外病变和外周血受累<sup>8–12</sup>。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差。一项含有525名MF和SS患者的回顾性队列研究的长期随访数据显示，患者年龄、T分类以及出现皮肤外病变仍然具有独立预后价值（基于多变量分析）<sup>12</sup>。疾病进展、发生皮肤以外病变或MF致死的风险与初始T分期有关。对106位红皮病性MF和SS患者进行的一项回顾性队列研究中，老龄、晚期病变及外周血受累被证实为不良预后因素<sup>10</sup>。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<sup>10</sup>。对大群体CTCL患者（N=1197）进行的一项回顾性分析显示，红皮病CTCL患者组（n=124）的中位OS为5.1年（范围0.4–18.6年）<sup>13</sup>。血液受累程度（由流式细胞仪测定Sezary细胞计数）与生存率显著相关。多因素分析显示，老龄和乳酸脱氢酶（LDH）升高是OS不良的最强预测因素<sup>13</sup>。对一项大型皮肤淋巴瘤数据库中登记的MF/SS（N=1502）患者数据的研究中，多变量分析显示晚期皮肤（T）分期、外周血受累、LDH升高、及亲毛囊性MF为疾病进展风险增加和OS下降的独立预后因素<sup>8</sup>。最近一项研究报告了来自单中心的大型MF/SS患者队列（N=1263）的长期研究结果（1982–2009年间）<sup>14</sup>。大部分患者（71.5%）在确诊时呈早期MF（IA–IIA）。中位无疾病进展生存率（PFS）和OS分别为16年和24年。约12%患者出现疾病进展，发展至更高期病变，8%患者死于该病<sup>14</sup>。与进展和死亡风险相关的重要独立预后因素包括年龄、斑块分期、LDH水平和肿瘤范围<sup>14</sup>。

## 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<sup>15</sup>。根据修订的诊断标准，SS中明显血液受累（B2）被定义为血液中出现伴克隆T细胞受体（TCR）基因重排（克隆应与皮肤内克隆相关）的T细胞，并且Seza



ry细胞绝对计数 $\geq 1,000/\text{mcL}$ ，或CD4+或CD3+细胞增加且CD4/CD8 $\geq 10$ 或异常表型CD4+细胞增加（全部淋巴细胞中， $\geq 40\%$  CD4+/CD7-或 $\geq 30\%$  CD4+/CD26<sup>-</sup>）。

全面的皮肤检查、可疑皮肤病变的活检和皮肤活检标本的免疫组化检查是确诊所必需的。缺少明确皮肤诊断时，推荐进行可疑淋巴结活检和外周血Sezary细胞评估。MF和SS特征性免疫表型如下：CD2+、CD3+、CD5+、CD4+、CD8-、CCR4+、CD45RO+并且它们缺少特定的T细胞标记物、CD7和CD26<sup>16</sup>。MF的一些亚型也可以为CD8+，尽管罕见。如果发现大细胞转化（LCT）的组织学证据，建议检测CD30表型。T细胞还可表达皮肤淋巴细胞相关抗原（CLA）和TH2细胞因子。且与TH1和IL-12细胞因子减少有关。对TCR基因重排的结果进行解释时应慎重，因为TCR基因克隆性重排也可见于非恶性疾病中，或者并非所有MF/SS都会出现。对于选定病例，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的诊断及鉴别MF与炎症性皮肤病，尤其在一处以上皮肤病变部位显示为相同克隆时<sup>17</sup>。最近一项研究评估了基于PCR的TCRG和TCRB克隆性检测在鉴别MF与炎症性皮肤病的敏感性和特异性，结果显示联用这些检查（顺序）比单一使用TCRG检查更有效；针对伴中等验前概率患有MF的患者，研究者提出了一种按顺序使用这些检测的算法<sup>18</sup>。在危险人群中，评估HTLV-1状态可能有用。HTLV-1血清学检查可使用ELISA评估，若ELISA阳性，行Western印迹试验以确证。若Western印迹试验无法确定，可使用PCR检测HTLV-1。

## 分期

蕈样肉芽肿协作组（MFCG）制定的TNM分期系统过去一直是MF和SS患者分期和分类的标准<sup>19</sup>。最近，基于MFCG分期系统发表后MF和SS的免疫组化、活检和预后方面的新数据，国际皮肤淋巴瘤协会（ISCL）和EORTC专责小组建议对此分期系统进行修订<sup>20,21</sup>。在这个修订的分期系统中，所有不同

分期的患者应该具有明确的MF和SS诊断。T1期定义为小于10%的皮肤表面受累，病变为斑片或斑块状，而T4期则是至少80%皮肤弥漫受累的红皮病。根据受累病变占体表面积（BSA）的百分数来评价皮肤受累的程度，患者的手掌（不包括手指）相当于0.5% BSA，包括5个手指的手掌相当于1% BSA。仅对临床上异常淋巴结（直径 $> 1.5\text{cm}$ ）进行活检来评价分期。然而，“Nx”标记可用于表示未得到组织学确认的异常淋巴结。除皮肤、淋巴结或血液外，其它内脏器官（如脾、肝）的受累应该经过影像学检查证实。“Mx”标记可用来表示未得到组织学确认的异常内脏病变部位。血液受累分为3种：B0为没有明显的血液受累（Sezary细胞 $\leq 5\%$ ）；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/mcL或伴异常表型CD4+细胞增加（全部淋巴细胞中， $\geq 40\%$  CD4+/CD7-或 $\geq 30\%$  CD+/CD26<sup>-</sup>）。根据更新的分期系统，III期患者根据血液受累程度（分别为B0和B1）进一步分为IIIA和IIIB两个亚组<sup>20</sup>。

## 检查

确诊MF或SS患者的初始检查包括全面的皮肤检查以评估病变程度（即BSA百分比）、皮肤病变类型（如斑片/斑块、肿瘤、红皮病），及对淋巴结或其它肿块的检查以评价淋巴结肿大或器官肿大情况<sup>20</sup>。实验室检查应包括CBC及Sezary细胞筛查（人工阅片以识别Sezary细胞）和流式细胞计数以评价增加的CD4+细胞数、CD4/CD8比值增高或免疫表型异常。初始试验室检查也应包括代谢全项和LDH水平检查。若怀疑血液受累，则建议检测外周血淋巴细胞TCR基因重排。具有不良特征（T2期或更高，亲毛囊型MF或大细胞转化，可扪及淋巴结肿大或实验室检查异常）的患者应进行胸腔、腹腔和盆腔的CT或PET-CT扫描。在某些情况下，颈部CT检查可能有用。已发现联合PET-CT检测淋巴结受累的敏感性高于单纯的CT扫描，并可帮助直接活检<sup>22</sup>。病变分期不需行骨髓活检，但骨髓活检可能对疑有

骨髓受累患者（包括B2期血液受累）或存在无法解释的血液学异常的患者有用<sup>20</sup>。推荐对可疑淋巴结（即可扪及淋巴结直径>1.5cm和/或质硬、不规则、成簇或固定淋巴结）进行活检并检测TCR基因重排情况<sup>20</sup>，尤其是考虑到淋巴结中有克隆性重排的患者预后差<sup>23</sup>。

### MF和SS治疗选择

斑片/斑块疾病患者的初始治疗包括作用于皮肤的治疗（局部或广泛），难治性、持续性或进展性疾病患者应加用较温和全身性治疗（“SYST-CAT A”；见指南MFSS-A页）。具有不良预后特点（如向亲毛囊型或大细胞型转化的MF或B1受累）的患者可在治疗算法中提前进行全身性治疗。对于生物治疗无效的患者、侵袭性强或有皮肤以外病变的患者，可进行化疗<sup>24-26</sup>。由于这种情况罕见，需要个体化的治疗方法，推荐患者到学术水平高的专业性多学科治疗中心就诊。

### 作用于皮肤的治疗

作用于皮肤的局部治疗包括局部应用皮质类固醇、盐酸氮芥、卡莫司汀、局部类视黄醇（如贝沙罗汀）或局部咪喹莫特，或局部放疗（RT）。作用于皮肤的广泛性治疗如光疗[UVB或PUVA（补骨脂素+UVA）]和全身皮肤电子线照射（TSEBT），适用于广泛皮肤受累的患者（见指南MFSS-A页“作用于皮肤的治疗”部分）。

局部应用皮质类固醇激素是有效的，尤其是对于斑片期的MF，缓解率超过90%<sup>27,28</sup>。然而，长期局部使用皮质类固醇可导致皮肤萎缩或紫纹形成，随着药效的增强，上述皮肤改变的风险也增高。而且，在大面积皮肤表面使用大剂量皮质类固醇可能引起全身性吸收。局部应用化疗药如氮芥或卡莫司汀治疗MF已有数十年的历史<sup>29,30</sup>。一项含有203名I-III期MF患者的回顾性队列研究的长期随访结果，已证实了采用这种局部治疗的有效性和安全性<sup>31</sup>。总缓解率（ORR）为83%（完全缓解[CR]占50%）。获CR患

者的5年无复发生存率为42%。整个队列中位OS为16年，精算10年OS率为71%<sup>30</sup>。局部应用氮芥与采用水剂和软膏制剂的疗效相似，但软膏的过敏反应发生率更低。与T2期患者相比，T1期患者的ORR率更高（93%对72%），完全缓解率也更高（65%对34%）。而且，与T2期患者相比，T1期患者具有更长的中位OS（21个月对15个月）和更高的5年OS率（97%对72%）<sup>30</sup>。一项多中心随机II期试验对比了IA或IIA期MF患者（N=260）采用局部氮芥凝胶制剂或复合软膏制剂的疗效<sup>32</sup>。适合参见临床试验的患者在研究登记的2年内未接受过局部氮芥治疗，而且他们未接受过过往局部卡莫司汀治疗。根据指数病变严重程度综合评估（CAILS），使用凝胶制剂的缓解率为58.5%，使用软膏制剂的缓解率为48%；这些结果符合凝胶制剂组非劣效性标准。未见治疗相关严重不良反应的报告，无全身性吸收情况发生<sup>32</sup>。

合成的类视黄醇（贝沙罗汀和他扎罗汀）以及咪喹莫特已被用于MF和SS患者局部治疗。FDA批准的贝沙罗汀凝胶已经在117位CTCL患者参加的两项开放标签、历史数据对照的临床研究中进行了评估<sup>33,34</sup>。一项含有67名伴早期MF患者的I-II期试验中，ORR为63%（CR占21%）；预期中位缓解持续时间为99周<sup>33</sup>。过往未经治疗的患者缓解率高于接受过局部治疗者（75%对67%）。一项含有50名伴早期难治性MF患者的III期多中心研究中，ORR为44%（CR占8%）<sup>34</sup>。在经临床和组织学评价为早期斑片或斑块MF病变（经治疗稳定或难治）的患者（N=20）中进行的一项小型开放标签先导性研究显示，0.1%他扎罗汀凝胶能较好耐受，在临床和组织学评估上都是有效的辅助局部治疗<sup>35</sup>。小样本的病例研究显示，咪喹莫特对其它治疗难治的早期MF患者有效<sup>36-38</sup>。贝沙罗汀凝胶是唯一经FDA批准用于MF和SS的局部治疗的合成类视黄醇药物。考虑到局部应用类视黄醇药物及咪喹莫特时常见的皮肤刺激毒性，这些药物最好用于局部、有限区域治疗。

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<sup>39</sup>。已有报告显示伴早期病变患者单独采用放疗（N=21）具有很高的无病变生存（DFS）率（5年为75%；10年为64%）<sup>40</sup>。单病灶患者的10年DFS率为85%。最佳的放疗剂量为至少20Gy，该剂量时的DFS率为91%，无远处失败。另一项关于单病灶MF患者（n=18）的报告显示，局部放疗（大部分患者放疗剂量30.6Gy）可使ORR达到100%，10年无复发生存率和OS率分别为86%和100%<sup>41</sup>。TSEBT被证实对早期MF患者有效，而不需要辅助治疗<sup>42</sup>。采用TSEBT治疗（平均总放疗剂量30Gy）的T1期或T2期患者（N=57）中，ORR为95%；T1期和T2期疾病患者当中分别有87.5%和85%获得完全缓解<sup>42</sup>。中位随访114个月，5年DFS和OS率分别为50%和90%。10年OS率为65%<sup>42</sup>。TSEBT也被证实对厚斑块病灶（T2）或肿瘤期（T3）患者有效。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%对39%，T3期：44%对8%）<sup>43</sup>。TSEBT的标准剂量为30–36Gy（分次给药持续8–10周），但近期研究表明较低放疗剂量可能已有足够疗效。一项对T2–T4期疾病患者（N=102；不包括伴皮肤外病变患者）的回顾性研究显示，采用TSEBT 5至<30Gy的ORR（改善>50%）为96%，CR率占31%<sup>44</sup>。5至<10Gy（n=19），10至<20Gy（n=52），及20至<30Gy（n=32）亚组的ORR分别为90%，98%和97%。T2期患者组采用5至<30Gy的TSEBT的CR率高于T3期患者组（41%对17%）<sup>44</sup>。在T2或T3期疾病患者中，不同剂量组的OS和PFS之间不存在显著性差异，并与接受标准剂量TSEBT（即≥30Gy）的结果相当<sup>44</sup>。对于TSEBT较低剂量范围10至<20Gy，尚需进一步评估，尤其作为联合用药方案的一部分时。最近一项前瞻性研究中，IB–IV期MF患者（N=10）采用TSEBT（每周1Gy，总共10Gy）<sup>45</sup>。ORR为90%，70%患者获得CR或良好的部分缓解（PR）（受斑片/斑块影响皮肤<1%）。中位缓解持续时间为5个月。低剂量TSEBT在这部分患者人群中耐受性良好；关于TSEBT在联合方案中的使用尚需进一步研究。

采用UVB（包括窄带）的光疗和采用补骨脂素和UVA（PUVA）的光化疗是早期MF患者的有效替代治疗方案<sup>46–49</sup>。一项对IA期或IB期患者（N=56）的回顾性分析显示，窄带UVB光疗（n=21）和PUVA（n=35）具有类似的CR率（81%对71%）和中位无复发间隔（24.5个月对23个月）<sup>46</sup>。另一项对较大数量伴早期MF（IA–IIA期；N=114）患者的回顾性分析显示，窄带UVB光疗（n=19）和PUVA（n=95）也具有类似的CR率（68%对62%）和中位至复发时间（11.5个月对14个月）<sup>48</sup>。一项对接受PUVA后获得CR的早期MF患者（N=66）长期随访数据的回顾性分析显示，IA期病变患者的10年DFS率为30%，IB/IIA期病变患者10年DFS率为50%<sup>47</sup>。中位随访时间94个月。10年OS率分别为82%和69%；有趣的是，OS结果并不因复发状况不同而存在差异。三分之一患者出现慢性光损伤和继发皮肤恶性肿瘤体征<sup>47</sup>。应当指出的是，UV的累及剂量使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

关于CTCL患者的多种全身性治疗选择存在大量数据资料，尽管主要来源于小型临床研究。长期以来，关于CTCL的缓解标准的制定一直差强人意，缺乏经得起验证的缓解评估标准。最近研究中已纳入了缓解评估共识，并对较新的FDA批准药物的疗效进行了中心评估。

经作用于皮肤的初始治疗无效的患者，应首先选择全身治疗（体外光分离置换疗法（ECP）、干扰素、全身应用类视黄醇、或组蛋白去乙酰化酶（HDAC）抑制剂）而不是传统化疗（见指南“SYST-CAT A”下MFSS-A页）。多药联合化疗通常仅用于过往多药治疗无效（包括单药化疗和联合方案）或具有巨块型淋巴结或实体器官病变的患者。无其他不良预后特点时，推荐在多种局部的和作用于皮肤的治疗失败后才使用全身治疗。



ECP是利用补骨脂素和体外UVA照射的一种免疫调节治疗。该方法通过白细胞分离术,清除体内的白细胞,然后用8-甲氧基补骨脂素处理白细胞,再暴露于UVA,最后将白细胞回输给患者。ECP是一项应用较长时间的MF治疗方法,特别适用于已有血液受累或有血液受累风险的患者(红皮病III期或伴Sezary综合征的IVA期病变)<sup>50-52</sup>。在多项小型回顾性研究中,CTCL采用ECP治疗(通常应用6个月以上)的ORR约为50%-70%,CR占15%-25%;其中一项报告中位OS为6-8年,5年OS率为80%<sup>52-54</sup>。一项对19项研究(5项研究采用ECP单药,14项研究采用联合治疗)的荟萃分析纳入了400名以上CTCL患者中,结果显示所有期CTCL患者的总ORR为56%,18%获得CR<sup>51</sup>。ECP单药治疗的ORR为55.5%,15%获得CR<sup>51</sup>。红皮病(T4)和SS的相应缓解率为58%(15%完全缓解)和43%(9.5%完全缓解)。关于对含ECP联合方案的评估在下文“联合治疗”章节中讨论。

类视黄醇[全反式维甲酸(ATRA)、13-顺维甲酸和它们的合成类似物阿曲汀和异维甲酸]和干扰素用于治疗CTCL已经有许多年<sup>55,56</sup>。 $\alpha$ 干扰素(IFN)单药治疗的ORR大于70%,完全缓解率>20%<sup>55</sup>。IFN $\gamma$ 已被证明对IFN $\alpha$ 和其它局部或全身治疗难治的各期CTCL患者有效<sup>57</sup>。

有两项多中心临床试验评价了口服贝沙罗汀治疗难治或顽固早期和晚期CTCL<sup>58,59</sup>。对过往治疗难治的早期(IA-IIA期)CTCL患者中,贝沙罗汀耐受性良好,采用300mg/m<sup>2</sup>/日剂量的ORR为54%(n=28)<sup>59</sup>。采用这个剂量时疾病进展率为21%,报告时中位缓解持续时间未达到。在对过往治疗难治的晚期CTCL(IIB-IVB)患者中,采用300mg/m<sup>2</sup>/日剂量时(n=56)有45%患者获得临床CR及PR。采用高于300mg/m<sup>2</sup>/日剂量时(n=38),ORR为55%,包括13%临床完全缓解<sup>58</sup>。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。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(具有适度的单药疗效)<sup>60</sup>。贝沙罗汀(口服胶囊)已获FDA批准用于治疗难治性CTCL。

HDAC抑制剂是一类新型药物,是组蛋白去乙酰化、细胞周期阻滞和凋亡的强效诱导剂。已在II期临床试验中评估了HDAC抑制剂伏立诺他和罗米地辛对于难治性CTCL患者的疗效和安全性<sup>61-64</sup>。一项IIB研究中包括74名伴顽固、进展性或难治性IB-IVA期MF/SS患者,伏立诺他的ORR为30%,中位至进展时间为5个月<sup>62</sup>。伴晚期病变(IIB或更晚期)缓解者的中位至进展时间为9.8个月<sup>62</sup>。接受贝沙罗汀胶囊和地尼白介素-白喉毒素连接物患者的缓解率和中位缓解持续时间似乎类似。伏立诺他是首个获FDA批准可用于治疗接受两种全身治疗时或之后的进展性、顽固性或复发性CTCL患者的HDAC抑制剂。对此前IIB期临床试验中受益于伏立诺他治疗的患者及接受2年或更长时间伏立诺他治疗患者(n=6)进行的Post-hoc子集分析结果,为过往接受过大量治疗的患者(无论过往的治疗是否失败)应用伏立诺他的长期安全性和临床获益提供了部分证据<sup>65</sup>。

在167位过往治疗无效的CTCL患者中进行的两项开放标签临床研究[枢纽性2B期临床研究(GPI-04-0001)以及NCI 1312(支持性研究)],证实了罗米地辛单药治疗的疗效<sup>64,66</sup>。枢纽性IIB期临床研究(GPI-04-0001)登记了96位IB-IVA期CTCL患者(71%患者伴有晚期病变 $\geq$ IIB期;中位2次过往全身性治疗)<sup>64</sup>。ORR为34%(CR占6%)。伴晚期病变患者中,38%达到客观缓解(CR占7%)<sup>64,67</sup>。中位至缓解时间和中位缓解持续时间分别为2个月和15个月。初基线具有中至重度症状的65位患者中,有28例(43%)瘙痒症状得到改善,其中11例未能得到客观缓解<sup>67</sup>。这个结果和在类似人群(N=71)采用相同罗米地辛剂量和用药方案的小样本NCI 1312(支持性研究)研究的发现一致,该研究中罗米地辛治疗患者的ORR为34%(CR占7%),中位缓解持续时间为14个月<sup>68</sup>。在这个枢纽研究中,罗米地辛还在血液受累的患者中产生显著临床缓解<sup>69</sup>。可评估患者(n=27)的综合评估的ORR为32%,包括2例临床完全缓解。对这两项国际多中心研究汇总分析显示,可评估的人群(至少接受2周期罗米地辛;n=135)的客观缓解率为41%(完全缓解7%)<sup>63</sup>。IIB期及以上MF患者缓解率为42%,SS患者



缓解率为58%。中位缓解持续时间和中位至进展时间分别为15个月和8个月<sup>63</sup>。罗米地辛已获FDA批准可用于治疗已接受至少一次过往全身治疗的CTCL患者。

地尼白介素-白喉毒素连接物是白介素-2 (IL-2) 和白喉毒素的重组融合蛋白, 其靶点为恶性T和B细胞表达的高亲和力IL-2受体 (CD25)。尽管基于III期研究地尼白介素-白喉毒素连接物已获FDA批准可用于治疗顽固性或复发性CTCL患者<sup>70,71</sup>, 但现在该药已停止使用 (2012年6月); 制药商最近终止了一项关于PTCL的III期研究, 以优先发展该药的新改进配方。

传统细胞毒性全身化疗仅作为晚期患者 (即IIB-IV期, 见指南MFSS-A治疗页“SYST-CAT-B”和“SYST-CAT-C”下的治疗) 或大细胞转化患者 (见MFSS-6和MFSS-A页“SYST-CAT-C”下治疗) 的初始治疗, 及对作用于皮肤的治疗和全身生物治疗难治的早期病变患者 (见MFSS-5难治性病变页) 的二线治疗。采用小剂量甲氨蝶呤治疗早期MF和SS已有多年的历史, 虽然数据有限<sup>72,73</sup>。已在曾行大量治疗的晚期CTCL患者中评估了吉西他滨单药治疗的疗效, 并在初治患者中评估了吉西他滨作为一线治疗的疗效<sup>74-77</sup>。另一核苷类似物喷司他丁单药治疗或与IFN $\alpha$ 联合治疗均显示对晚期MF或SS患者有效<sup>78-80</sup>。有限数据同样表明, 烷化剂替莫唑胺口服和蛋白酶体抑制剂硼替佐米对初治MF患者具有一定疗效<sup>81,82</sup>。

聚乙二醇脂质体阿霉素单药治疗对过往接受过治疗的、晚期或难治性CTCL患者具有很好的疗效<sup>83-85</sup>。在一项小型前瞻性II期研究中, 曾行过往治疗的CTCL患者 (N=19; MF, n=13 [包括转化的MF, n=3]; SS, n=3) 采用聚乙二醇脂质体阿霉素治疗的ORR为84% (CR占42%), I-IIA期和IIB-IV期患者的ORR之间未见显著差异<sup>84</sup>。中位观察23个月后, 中位无事件生存期和OS分别为18个月和34个月。在另一项前瞻性研究中, 晚期或难治性MF/SS患者 (N=25) 采用聚乙二醇脂质体阿霉素治疗的ORR为56% (CR占2

0%)<sup>85</sup>。中位OS为44个月。一项来自EORTC的II期多中心试验评估了聚乙二醇脂质体阿霉素在接受至少2次过往全身性治疗后无效或复发的晚期MF患者 (IIB、IVA、IVB期, N=49) 中的作用<sup>86</sup>。ORR为41% (CR占6%)。中位至进展时间为7个月, 中位缓解持续时间为6个月。聚乙二醇脂质体阿霉素单药治疗耐受性良好, 没有3级或4级血液毒性; 最常见的3或4级毒性包括除手足之外部位皮肤毒性 (6%)、全身症状 (4%)、胃肠道毒性 (4%) 和感染 (4%)<sup>86</sup>。一项最近的II期研究评估了聚乙二醇脂质体阿霉素继以口服贝沙罗汀对晚期或难治性CTCL患者 (N=37; IV期, n=21 [包括SS, n=7], IIB期, n=10; 难治性, n=6) 的疗效<sup>87</sup>。8剂脂质体阿霉素 (16周) 治疗的ORR为41%, 其中2名患者获得临床完全缓解 (n=34, 可评估)。接受脂质体阿霉素治疗16周后可达最大疗效; 序贯性使用贝沙罗汀并不能改善缓解率或缓解持续时间。随访时发现 (存活患者中位随访为7.5个月) 中位PFS约为5个月<sup>87</sup>。

普拉曲沙是一种叶酸类似物, 适用于复发/难治性外周T细胞淋巴瘤 (PTCL) 患者, 也被证实对CTCL患者有效。在一项多中心剂量探索研究中, 评估了普拉曲沙10mg/m<sup>2</sup>至30mg/m<sup>2</sup> (每周一次, 3周内持续给药2周或4周内持续给药3周) 对复发或难治性CTCL患者 (N=54; MF n=38 [70%]; SS, n=15 [28%]) 的疗效<sup>88</sup>。患者已接受中位4次过往全身治疗 (范围1-11次)。推荐给药方案被定为15mg/m<sup>2</sup>每周一次, 持续3周 (4周周期)。该研究中所有可评估患者的ORR为41% (CR占5.5%)。在接受推荐给药方案的患者中 (剂量探索队列和扩大队列中, n=29), ORR为45% (CR占3%)<sup>88</sup>。因此, 小剂量普拉曲沙被证实对已经过多前期治疗的CTCL患者具有很高的疗效。

基于临床研究和病例报告的有限资料, 脂质体阿霉素、地尼白介素-白喉毒素连接物和吉西他滨被证明对转化的MF患者具有一定疗效<sup>85,89,90</sup>。PROPEL试验评估了普拉曲沙 (7周周期中, 每周一次30mg/m<sup>2</sup>持续6周) 对PTCL的疗效, 该实验的复发/难治性转化MF (n=12) 患者亚组中, 研究者和独

立评估中心获得的ORR分别为58%和25%<sup>91,92</sup>。研究者评估发现的中位缓解持续期为4个月，中位PFS为5个月。中位OS为13个月<sup>91</sup>。

### 联合治疗

不同于联合化疗的联合生物治疗或非细胞毒治疗，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（见指南MFSS-A页“联合治疗”下方案）。CTCL选择这些全身性联合方案的理由在于这些方案具有协同作用，但并不增加毒性。常联用全身性药物和作用于皮肤的治疗以获得最大的临床疗效。已在临床试验中对用于CTCL患者的数种联合治疗进行了研究。最常使用的联合治疗包括光疗+IFN或全身类视黄醇、ECP+IFN或全身类视黄醇，或ECP+IFN+全身类视黄醇<sup>93-99</sup>。在一项I期试验中（N=15）；IB期至IVB期患者采用PUVA联合IFN $\alpha$ 治疗的ORR为93%（CR占80%），中位缓解持续时间超过23个月<sup>93</sup>。一项前瞻性随机研究对比了IFN联合PUVA与IFN联合类视黄醇对I期或II期CTCL患者（N=82，可评估）的疗效，IFN联合PUVA方案对该患者人群具有显著较高的完全缓解率（70%对38%）<sup>97</sup>。在一项II期研究中，症状性MF/SS患者（N=63；IA-IIA，n=43；IIA-IIIB期，n=6；III-IVA期，n=14）采用IFN联用PUVA（获CR患者继以PUVA维持治疗）时，75%患者获得完全缓解，中位缓解持续时间32个月<sup>99</sup>。5年DFS和OS率分别为75%和91%。在另一项前瞻性II期研究中，早期MF（IA-IIA期；N=89）患者采用小剂量IFN $\alpha$ 与PUVA联合方案的ORR为98%（84%获CR）<sup>94</sup>。小剂量贝沙罗汀联合PUVA也可使对过往治疗难治或不耐受的各期MF/SS患者（小群体，N=15）的ORR达93%（47%获CR）<sup>100</sup>。然而，一项EORTC的III期随机研究最近报告称，早期MF患者（IB期和IIA期；N=93）采用贝沙罗汀和PUVA联合方案或单用PUVA的结果之间未显示出显著性差异<sup>101</sup>。联合方案组的ORR为77%（31%获CR），单用PUVA组ORR为71%（22%获CR）；中位缓解持续时间分别为5.8个月和9.7个月。发现这样一个趋势，即联合治疗组患者需要较少PUVA照射期及较低UVA剂量即可获得完全

缓解，尽管这个差异并不显著<sup>101</sup>。由于患者人数太少，该试验被提前关闭。

联用生物制剂和ECP已被证实可改善晚期CTCL患者的缓解率<sup>53,98,102</sup>。在一项回顾性研究中，晚期CTCL患者（N=47）采用ECP±生物制剂（即IFN、全身类视黄醇、沙格司亭）的ORR为79%（26%获CR），中位OS为74个月<sup>98</sup>。伴血液受累的III或IV期病变患者亚组的中位OS为55个月。与单纯接受ECP相比，联合治疗方案（ECP+IFN和/或全身类视黄醇）具有较高的缓解率（84%对75%）和中位OS（74个月对66个月），尽管采用联合治疗方案的患者伴有不良预后特点；然而，两组间的结果差异无统计学意义<sup>98</sup>。最近一项回顾性队列研究中，SS患者（N=98）接受3个月以上ECP，并联用1种或更多种生物制剂（即IFN $\alpha$ 、全身类视黄醇，IFN $\gamma$ 、和/或GM-CSF），ORR为75%，30%患者获完全缓解<sup>102</sup>。该研究中，大部分患者采用了ECP联合IFN $\alpha$ （89%）和/或全身类视黄醇（86%）；30%患者采用了ECP联合IFN $\alpha$ 及全身类视黄醇。自确诊时起的5年OS率为55%，中位OS为65%<sup>102</sup>。III B、IVA1、IVA2及IVB期患者亚组的5年OS率分别为80%、80%、76%和0%。基线较高的单核细胞百分比与完全缓解率显著相关<sup>102</sup>。

已有全身类视黄醇治疗与其他生物反应调节剂联合用于晚期患者的相关研究。报告显示在小型CTCL患者病例系列（红皮病性CTCL和滤泡性MF）中，小剂量贝沙罗汀和小剂量IFN $\alpha$ 联用时具有协同作用<sup>103</sup>。在一项II期研究中，评估了口服贝沙罗汀治疗（标准剂量：300mg/m<sup>2</sup>/日，至少持续8周）加用IFN $\alpha$ （单用贝沙罗汀8周后未获CR患者加用IFN）对CTCL患者（N=22；所有分期）的疗效<sup>104</sup>。在可评估患者中（n=18），采用联合治疗方案的ORR为39%（6%获CR）。尽管该方案耐受性良好，其缓解率相对于单用贝沙罗汀所预期的ORR未出现改善<sup>58,59</sup>。贝沙罗汀和地尼白介素-白喉毒素连接物的联合使用特别有令人感兴趣，因为研究显示贝沙罗汀可增加CD25在CTCL细胞上的表达，从而潜在增加T细胞对地尼白介素-白喉

毒素连接物的敏感性。在一项I期研究中，复发/难治性CTCL患者（N=14）采用地尼白介素-白喉毒素连接物联合贝沙罗汀的ORR为67%（28.5%获CR）<sup>105</sup>。最后，在一项长期随访研究中评估了口服异维甲酸联用IFN $\alpha$ （继以TSEBT和局部氮芥和IFN $\alpha$ 维持治疗）对MF患者（N=95；IA-IIA期，n=50；IIB-IVB期，n=45）的疗效<sup>106</sup>。ORR率为85%，60%患者获CR；早期MF患者（24%缓解者的缓解期>5年）的CR率为76%，晚期MF患者CR率为40%（17%缓解者的缓解期>5年）。伴早期病变患者的DFS和OS分别为62个月和145个月。伴晚期病变患者的DFS和OS分别为7个月和36个月。伴早期病变MF患者的5年预期OS率为94%，伴晚期病变MF患者该值为35%。根据多变量分析，疾病分期是生存结局的唯一独立预后因素<sup>106</sup>。

## 基于临床分期的NCCN建议

### 主要治疗

《NCCN指南》专家组建议被诊断为MF/SS的患者在擅长治疗这种病的专门研究中心治疗。应当指出的是，与其他NHL亚型不同，MF/SS的缓解标准与其预后无关。常根据临床指标决定继续原治疗方案或改用其他方案。基于一个国际专家组达成的共识，最近公布了一项详细的MF/SS缓解标准提案<sup>21</sup>。

IA期病变患者单独采用作用于皮肤的治疗具有良好的预后，与相匹配的对照人群相比其预期寿命未发生改变<sup>8,12</sup>。IA期患者主要采用作用于皮肤的治疗，可单一治疗，或联合其它作用于皮肤的治疗，包括局部放疗（见MFSS-4页）。推荐进行局部放疗（12-36 Gy），特别是只有单病灶的情况。可选择的治疗方案包括局部应用皮质类固醇，局部化疗（即氮芥或卡莫司汀）、局部应用类视黄醇（即贝沙罗汀或他扎罗汀）、局部应用咪喹莫特、和/或光疗（UVB用于斑片病灶或薄斑块病灶；PUVA用于厚斑块病灶）（见MFSS-A页）。初始治疗后获部分缓解的患者（即伴有顽固性T1皮肤病变）应选择上文所列建议疗法中的其他方案。

IB-IIA期患者需要较广泛的皮肤治疗（见MFSS-5页）。局部使用类视黄醇不推荐用于广泛皮肤受累的患者，因为这些疗法可产生明显刺激。除了其它用于IA期病变的作用于皮肤的治疗（如上所述），对于皮肤症状严重或有广泛厚斑块病灶或肿瘤病灶的患者，TSEBT（12-36Gy）也是一种治疗选择（见MFSS-A页）。尽管TSEBT对T1病变（IA期）非常有效，但因为它的毒性相对较大，长期治疗结果并无优势，仅用于广泛性或顽固性皮肤病变治疗。TSEBT后采用干扰素或贝沙罗汀全身治疗以维持缓解是一种通行的做法。对于广泛治疗无效的患者，必须加用其他治疗。伴顽固性T1皮肤病变患者应选择用于治疗IA期病变患者的作用于皮肤的治疗方案；伴顽固性T2病变患者应选择用于上述治疗广泛性皮肤受累患者所列治疗中的其他方案。

伴有B1血液受累的早期疾病（IA期，IB-IIA期）患者最好采用与伴有B1血液受累的III期疾病的加强治疗相同的治疗（见下文讨论）。具有向亲毛囊型或大细胞转化（LCT）组织学证据者，常采用对IIB疾病所述的方法进行治疗（见下文讨论）。

IIB期患者和/或具有亲毛囊型或LCT组织学证据的患者可分成两类：1) 局限性肿瘤病变±斑片/斑块病变；或2) 广泛性肿瘤病变，转化性和/或亲毛囊性病变（见MFSS-6页）。对于伴肿瘤病变患者，若疑有大细胞转化则需行再次活检。局限性肿瘤病变患者可行肿瘤病变部位局部放疗。可考虑采用联合治疗或辅助性全身治疗（SYST-CAT A：类视黄醇、IFN，HDAC抑制剂、ECP、甲氨蝶呤[每周≤100mg]）以提高总体缓解率和缓解持续时间。上文所述用于I-IIA期病变的作用于皮肤的治疗可用以治疗残存的斑片或斑块病灶。

广泛性肿瘤病变患者采用TSEBT或全身治疗±作用于皮肤的治疗。对于接受TSEBT治疗的患者，可考虑采用辅助治疗加全身治疗（SYST-CAT A）以提高缓解持续时间。对于全身治疗，推荐治疗选择包括SYST-CAT A中所



列方案（如上所列）、SYST-CAT B所列方案（一线：脂质体阿霉素、吉西他滨；二线：苯丁酸氮芥、喷司他丁、依托泊苷、环磷酰胺、替莫唑胺、甲氨蝶呤[每周>100mg]、硼替佐米、小剂量普拉曲沙）、或SYST-CAT C所列方案（脂质体阿霉素、吉西他滨、罗米地辛、小剂量或标准剂量普拉曲沙，NHL指南中对PTCL的推荐治疗方案）、或联合治疗。

全身治疗是LCT患者的初始治疗（见MFSS-6和MFSS-A页）。如果无侵袭性生长证据，进行SYST-CAT A或SYST-CAT B全身治疗是恰当的。惰性/斑块性亲毛囊性MF患者（无LCT证据）在采用SYST-CAT B或SYST-CAT C所列方案之前，应首先考虑SYST-CAT A所列治疗方案。对于呈侵袭性生长的LCT，NHL指南专家组建议采用SYST-CAT C中所列全身治疗选择。联合治疗方案通常仅用于治疗复发或难治性或皮肤以外病变患者的治疗。初始治疗结束后，伴顽固性T1期或T2期病变患者应选择用于治疗局限性（T1）或广泛（T2）皮肤受累的作用于皮肤的治疗方案。伴顽固性T3期局限性病变患者应继续采用局部放疗加辅助全身治疗（SYST-CAT A）或全身治疗（±作用于皮肤的治疗以及±放疗）。伴顽固性T3期病变患者应继续接受TSEBT、全身治疗或联合治疗，加或不加作用于皮肤的治疗。

III期患者的治疗取决于血液受累程度（见MFSS-7页）：无明显血液受累（B0）、或有一定程度血液受累（B1）但受累程度不及SS中所观（B2）。无明显血液受累的患者接受广泛的作用于皮肤的治疗（与IB-IIA期的推荐治疗方法相似，见MFSS-A页）。III期病变患者应谨慎使用广泛的作用于皮肤的治疗，因为除局部类固醇激素之外的治疗可能耐受性欠佳。光疗（PUVA或UVB）或TSEBT可能对这部分患者具有完美的疗效。对于血液受累的III期患者，ECP可能是更为适合的全身治疗。其他治疗包括SYST-CAT A所列的其他治疗方案加或不加作用于皮肤的治疗。为减少皮肤症状，全身治疗应当联合中强度皮质类固醇使用。由于此类患者发生继发性感染的风险加大，因此应当考虑使用抗生素治疗。缓解不充分或伴顽

固性病变患者应采用初始治疗列表中其他治疗选择（广泛的作用于皮肤的治疗或用于血液受累的治疗，SYST-CAT A加或不加作用于皮肤的治疗）。

IV期病变包括SS和非Sezary或内脏（实体器官）病变。SS患者可采用单药全身治疗（SYST-CAT A中所列药物）或联合治疗（见MFSS-8和MFSS-A页）。目前仍缺乏全身性应用类视黄醇联合TSEBT以及伏立诺他联合光疗或TSEBT的安全性数据。非Sezary病变或实体器官性病变常常采用全身治疗（SYST-CAT B或SYST-CAT C）±放疗以局部控制。这些患者可能会表现出更具侵袭性的生长特性。如果没有侵袭性生长的证据，则选择SYST-CAT B中全身治疗方案可能更为合适。发现存在侵袭性生长证据的病例，首选SYST-CAT C中所列方案。化疗后可考虑采用辅助性生物治疗来改善缓解持续时间。

所有出现缓解（和/或临床获益）的患者（IA期到IV期）都应当考虑维持治疗或采用逐渐减量治疗来延长缓解持续时间。初始治疗后部分缓解或疾病复发的患者，在接受针对难治性疾病的治疗前，应当接受一线治疗方案中的其他方案治疗以增加缓解率。此外，疾病复发始或持续的患者可考虑参加临床试验。IV期患者应当考虑参加临床试验。

#### 难治、进展或高危/晚期疾病

##### 异基因干细胞移植的作用

自体干细胞移植（SCT）已经用于治疗CTCL患者，但并不常用。总的来看，这种治疗方法的缓解期较短，因此限制了其效用和使用<sup>107</sup>。关于晚期MF和SS采用异基因SCT治疗<sup>107-111</sup>，仅有个案报道和小系列研究或回顾性研究进行了报告<sup>112-114</sup>。这些已公布的病例中，有些病例对移植抗宿主病（GVHD）和肿瘤缓解之间的关系，或GVHD与撤掉（或减量）免疫抑制剂后再次诱导缓解的关系进行了报道，显示移植抗肿瘤效应可能在异基因SCT所获得的疾病控制程度方面起着重要作用<sup>108, 109, 111-113</sup>。一项荟萃分析（基



于源自文献的患者病例 (N=35) 比较了MF和SS患者的异基因SCT和自体SCT的结果<sup>115</sup>。分析结果显示接受异基因SCT患者具有更好的OS结果和更长的缓解持续时间<sup>115</sup>。异基因SCT组中大多数患者 (70%) 发生了顽固性移植抗宿主病 (GVHD)，主要呈轻至中度的严重度。接受自体SCT患者中大多数死亡病例源于疾病进展，<sup>115</sup> 而与异基因SCT相关的死亡可能更多源于非复发死亡 (NRM)。已公布报告中异基因SCT所伴的NRM发生率约为21%-25%<sup>112-114</sup>。一项研究中评估了TSEBT联用异基因HSCT对晚期CTCL (N=19) 的作用，ORR为68% (58%获完全缓解)，报道时未达到中位OS；TRM率为21%<sup>113</sup>。一项对注册于EBMT数据库的MF/SS患者 (N=60) 的回顾性分析结果显示，采用异基因SCT的3年PFS和OS率分别为34%和54%<sup>112</sup>。2年时NRM率为22%。不同组织学类型的结果之间未见显著性差异。然而，晚期疾病患者的3年复发率显著高于早期疾病患者 (53%对25%； $P=0.02$ )。降低强度预处理 (RIC) 组比清髓性预处理组具有显著降低的2年NRM率 (14%对49%； $P=0.021$ ) 及更高的3年OS率 (63%对29%； $P=0.019$ )；两亚组的2年复发率之间无差别。与源自非亲缘性供者的移植组相比，源自匹配的亲缘性供者的移植组也具有显著降低的NRM率 (16%对40%； $P=0.035$ ) 和更高的OS率 (63%对24%； $P=0.001$ )<sup>112</sup>。对于晚期CTCL患者来说，异基因SCT似乎是一种有希望的治疗方法。尚需更多前瞻性研究数据以确定异基因SCT对这些患者的作用。

### 阿仑单抗

阿仑单抗 (一种人源化抗CD52单克隆抗体) 对晚期MF和SS患者显示出令人满意的疗效<sup>116-121</sup>。研究中曾行大量治疗的晚期MF或SS患者采用标准剂量阿仑单抗 (IV或SC；每周三次持续12周) 的ORR为38%-84% (CR为0-47%)；大多数患者在4-6个月出现疾病进展<sup>116, 121, 122</sup>。一项II期研究中，晚期MF/SS患者 (N=22；III-IV期占86%，中位3次过往治疗) 采用阿仑单抗单药治疗的ORR为55% (CR为32%)<sup>116</sup>。中位至治疗失败时间 (缓解患者中) 为12个月。最近一项关于曾行大量治疗的复发/难治性红皮病MF和SS患者 (N

=19) 采用阿仑单抗的研究中，ORR为84% (CR为47%)；中位PFS和OS分别为6个月和41个月<sup>122</sup>。与阿仑单抗相关的主要毒性反应包括骨髓毒性和感染性并发症 (包括CMV再激活引发的感染)，因此提示对较低剂量阿仑单抗进行研究<sup>118, 119</sup>。一项研究中，基于Sezary细胞计数，SS患者 (N=14；复发/难治SS，n=11) 接受小剂量阿仑单抗皮下注射 (每次给药剂量3-15mg) 短期治疗，ORR为86% (CR为21%)，毒性谱可以接受<sup>118</sup>。中位至治疗失败时间为12个月。采用10mg剂量患者中无一出现血液学毒性或感染，证明小剂量阿仑单抗 (每剂最多10mg) 可能为曾行治疗的SS患者的合理治疗方案。

### 复发、进展性IA-IIB期疾病的治疗

对于初始采用作用于皮肤的治疗发生进展或无效的伴IA、IB-IIA期病患者，建议参加临床试验，或使用SYST-CAT A中所列药物 (单药或联合用药) 进行全身治疗 (见MFSS-5页)。作用于皮肤的治疗可作为辅助治疗用于减轻皮肤症状。对SYST-CAT A中所列药物无反应的患者，应考虑参加临床试验或采用TSEBT (若未曾使用过)。在无合适临床试验时，按SYST-CAT B中所列方案采用单药物全身化疗。

对于伴有限程度肿瘤病变 (伴或不伴斑片/斑块) 的难治性或进展性IIB期疾病患者，治疗选择可包括用于治疗IIB期广泛肿瘤病变的初始治疗 (见MFSS-6页)；这些治疗选择包括TSEBT (加或不加SYST-CAT-A中用以提高缓解持续时间的辅助性全身治疗)、全身化疗、或联合治疗-加或不加作用于皮肤的治疗。对这些治疗方案无效或使用后发生疾病进展的IIB期患者，治疗选择包括多药化疗、考虑行异基因SCT、或参加临床试验。大多数患者在接受多药联合化疗之前普遍已接受过多药治疗 (SYST-CAT A或SYST-CAT B) 或联合治疗。

### 复发III期疾病或高危疾病的治疗

对于难治性或进展性III期疾病患者，应考虑行联合治疗或参加临床试验（见MFSS-7页）；若患者在接受二线治疗过程中仍然对治疗无效或出现疾病进展，可考虑参加临床试验，或使用SYST-CAT B中所列药物进行全身治疗，或接受异基因SCT（包括使用非清髓性预处理）。这种情况下也可考虑使用阿仑单抗。对于伴复发（缓解后复发）或顽固性病变（缓解不完全）IV期SS患者或非Sezary病变患者，如合适可考虑行异基因SCT治疗。对于难治或进展性SS患者（对初始治疗无反应），使用SYST-CAT B中所列药物进行全身治疗、使用阿仑单抗治疗、或参加临床试验均为合适的治疗选择。对于难治或进展性非Sezary或内脏病变患者，应考虑参加临床试验。

### 对异基因SCT的考虑

如上所述，对采用初始治疗后疾病进展或对治疗无效的IIB-IV期疾病患者，可以考虑行异基因SCT治疗。对于合适的患者（多种全身治疗/联合治疗或充分尝试作用于皮肤的治疗失败的IIB期或III期MF患者；初始治疗采用全身治疗、联合治疗和/或多药化疗之后复发或缓解不完全的高危IV期患者），可请求会诊以探讨移植问题。通常来讲，生物治疗方案失败且单药化疗失败的患者才考虑接受异基因SCT。如果合适，移植前可考虑采用TSEBT实施减细胞治疗。仅在皮肤部位伴有复发/难治性病变的患者，不应考虑移植治疗。异基因SCT治疗的理想时机是在患者病情在诱导治疗后获得良好控制，并且病情进展到异基因SCT后缓解或生存机会较低之前。这尤其适用于初始治疗后复发（或伴顽固性病变）的高危IV期疾病患者。对于这些患者，应在治疗阶段及早考虑行异基因SCT治疗，以便使移植前诱导治疗的疗效最大化。因此，对于高危IV期疾病，不应将异基因SCT作为“最后手段”。

目前，除了异基因SCT有此可能外，还没有可对晚期患者产生可靠的持久缓解或治愈的确定治疗方法。对于所有复发或疾病进展的患者，《NCCN指南》建议将参加临床试验作为一个治疗选择。

### MF/SS患者的支持治疗

#### 瘙痒的治疗

瘙痒症状可见于大多数（将近90%）CTCL患者，可能降低患者的生活质量<sup>123, 124</sup>。对于MF/SS患者应在每次就诊时评估其瘙痒状况。应排除可引起瘙痒的其他潜在原因（如接触性皮炎、特应性皮炎、银屑病、其他皮肤炎症）。应确定瘙痒的程度（局部还是广泛性），应注意病变部位和局部瘙痒间的潜在关系。每日使用保湿剂和润肤剂有助于维护和保护皮肤的屏障功能。对瘙痒症状的治疗需要优化使用作用于皮肤的治疗和全身治疗。局部应用类固醇（±闭合给药模式）可能对早期病变及伴随的瘙痒有效<sup>125, 126</sup>。全身治疗的一线选择包括抗组胺药、三环类抗抑郁药多虑平、或抗惊厥药加巴喷丁<sup>125, 127</sup>。作为二线治疗时，全身治疗可考虑选用神经激肽-1受体拮抗剂阿瑞吡坦、四环类抗抑郁药米氮平或选择性5-羟色胺再摄取抑制剂<sup>125, 127-129</sup>。若使用上述药物后瘙痒症状不缓解，可考虑口服阿片受体拮抗剂纳曲酮<sup>130-132</sup>。

#### 感染的预防和治疗

感染性并发症常见于MF/SS患者，尤其皮肤细菌感染和皮肤疱疹病毒感染（如HSV或HZV感染）<sup>133</sup>。在MF/SS患者回顾性队列研究中，细菌血症/脓毒血症和细菌性肺炎被报告为感染所致死亡的主要原因<sup>133</sup>。对于MF/SS患者，可采用一些预防性措施以减少感染并发症发生。这些措施包括维护/保护皮肤屏障（常规使用皮肤保湿剂和/或润肤剂），采用漂白浴或浸泡（仅用于有限区域），避免使用中央静脉导管（尤其红皮病患者）以及金黄色葡萄球菌（金葡菌）定植时预防性使用莫匹罗星。对于接受含阿

仑单抗方案治疗的MF/SS患者，应严密监测CMV再激活，并预防性使用抗病毒药以防发生明显CMV疾病（参见指南NHL支持治疗章节）。

若伴红皮病患者存在感染或疑有感染，应采用皮肤拭子和鼻腔（鼻孔）细菌培养检测金葡菌感染和定植。若感染区域有限，漂白浴或浸泡可能有效。抗菌治疗包括鼻内应用莫匹罗星和/或口服双氯西林或头孢氨苄。对于疑有耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）感染病例，应考虑使用甲氧苄啶/新诺明（TMP/SMX）或强力霉素。若使用上述药物后感染状况无改善，或疑有菌血症，应开始给予万古霉素。关于合理使用万古霉素的更多信息，列于《NCCN指南》的肿瘤相关感染的预防和治疗部分（[nccn.org](http://nccn.org)也可查到）。

革兰阴性杆菌感染常见于坏死性肿瘤病例，并可引起严重的并发症如菌血症/脓毒血症。若溃疡性和坏死性肿瘤患者发生感染或疑有感染，应进行血液培养并给予经验性抗菌药物治疗，即使患者无发热。开始应选用广谱抗生素（能同时覆盖革兰氏阴性杆菌和革兰氏阳性球菌）。在这种情况下皮肤/伤口细菌培养的作用尚不清楚。关于存在感染风险的肿瘤患者的经验性治疗的更多信息，列于《NCCN指南》的肿瘤相关感染的预防和治疗部分（[nccn.org](http://nccn.org)也可查到）。

## MF/SS章节参考文献

1. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009;113:5064-5073. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19279331>.
2. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol* 2007;143:854-859. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638728>.
3. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-3785. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15692063>.
4. Vergier B, de Muret A, Beylot-Barry M, et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. French Study Group of Cutaneous Lymphomas. *Blood* 2000;95:2212-2218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10733487>.
5. Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, et al. Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood* 1998;92:1150-1159. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9694702>.
6. Arulogun SO, Prince HM, Ng J, et al. Long-term outcomes of patients with advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma and large cell transformation. *Blood* 2008;112:3082-3087. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18647960>.
7. Benner MF, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. *Blood* 2012;119:1643-1649. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22160616>.
8. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol* 2010;28:4730-4739. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20855822>.
9. de Coninck EC, Kim YH, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and outcome of patients with extracutaneous mycosis fungoides. *J Clin Oncol* 2001;19:779-784. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157031>.
10. Kim YH, Bishop K, Varghese A, Hoppe RT. Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *Arch Dermatol* 1995;131:1003-1008. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7661601>.
11. Kim YH, Chow S, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1999;135:26-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9923777>.
12. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, et al. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol* 2003;139:857-866. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12873880>.



13. Vidulich KA, Talpur R, Bassett RL, Duvic M. Overall survival in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: an analysis of prognostic factors in a cohort of patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Dermatol* 2009;48:243-252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19261011>.
14. Talpur R, Singh L, Daulat S, et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res* 2012;18:5051-5060. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22850569>.
15. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:1053-1063. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16310068>.
16. Kim EJ, Hess S, Richardson SK, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest* 2005;115:798-812. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15841167>.
17. Thurber SE, Zhang B, Kim YH, et al. T-cell clonality analysis in biopsy specimens from two different skin sites shows high specificity in the diagnosis of patients with suggested mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:782-790. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17646032>.
18. Zhang B, Beck AH, Taube JM, et al. Combined use of PCR-based TCRG and TCRB clonality tests on paraffin-embedded skin tissue in the differential diagnosis of mycosis fungoides and inflammatory dermatoses. *J Mol Diagn* 2010;12:320-327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20203005>.
19. Mycosis fungoides cooperative study. *Arch Dermatol* 1975;111:457-459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1079128>.
20. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110:1713-1722. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17540844>.
21. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2598-2607. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21576639>.
22. Tsai EY, Taur A, Espinosa L, et al. Staging accuracy in mycosis fungoides and sezary syndrome using integrated positron emission tomography and computed tomography. *Arch Dermatol* 2006;142:577-584. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702495>.
23. Lynch JW, Jr., Linoilla I, Sausville EA, et al. Prognostic implications of evaluation for lymph node involvement by T-cell antigen receptor gene rearrangement in mycosis fungoides. *Blood* 1992;79:3293-3299. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1596570>.

24. Hymes KB. Choices in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Oncology (Williston Park)* 2007;21:18-23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17474355>.
25. Keehn CA, Belongie IP, Shistik G, et al. The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides. *Cancer Control* 2007;14:102-111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17387295>.
26. Rosen ST, Querfeld C. Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Hematology* 2006;323-330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17124079>.
27. Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. *Dermatol Ther* 2003;16:283-287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14686970>.
28. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol* 1998;134:949-954. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9722724>.
29. Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) in the treatment of mycosis fungoides. *Dermatol Ther* 2003;16:299-302. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14686972>.
30. Kim YH. Management with topical nitrogen mustard in mycosis fungoides. *Dermatol Ther* 2003;16:288-298. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14686971>.
31. Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppe RT. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. *Arch Dermatol* 2003;139:165-173. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12588222>.
32. Lessin SR, Duvic M, Guitart J, et al. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol* 2013;149:25-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23069814>.
33. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, et al. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2002;138:325-332. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11902983>.
34. Heald P, Mehlmauer M, Martin AG, et al. Topical bexarotene therapy for patients with refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma: results of the phase III clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:801-815. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14576658>.
35. Apisarnthanarax N, Talpur R, Ward S, et al. Tazarotene 0.1% gel for refractory mycosis fungoides lesions: an open-label pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:600-607. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15034511>.
36. Coors EA, Schuler G, Von Den Driesch P. Topical imiquimod as treatment for different kinds of cutaneous lymphoma. *Eur J Dermatol* 2006;16:391-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16935796>.
37. Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP, et al. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:275-280. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15692473>.

38. Martinez-Gonzalez MC, 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>.
39. Hoppe RT. Mycosis fungoides: radiation therapy. *Dermatol Ther* 2003;16:347-354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14686978>.
40. Wilson LD, Kacinski BM, Jones GW. Local superficial radiotherapy in the management of minimal stage IA cutaneous T-cell lymphoma (Mycosis Fungoides). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:109-115. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9422565>.
41. Micaily B, Miyamoto C, Kantor G, et al. Radiotherapy for unifocal mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:361-364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9788416>.
42. Ysebaert L, Truc G, Dalac S, et al. Ultimate results of radiation therapy for T1-T2 mycosis fungoides (including reirradiation). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1128-1134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15001254>.
43. Chinn DM, Chow S, Kim YH, Hoppe RT. Total skin electron beam therapy with or without adjuvant topical nitrogen mustard or nitrogen mustard alone as initial treatment of T2 and T3 mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:951-958. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10192339>.
44. Harrison C, Young J, Navi D, et al. Revisiting low-dose total skin electron beam therapy in mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e651-657. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21489711>.
45. Kamstrup MR, Lindahl LM, Gniadecki R, et al. Low-dose total skin electron beam therapy as a debulking agent for cutaneous T-cell lymphoma: an open-label prospective phase II study. *Br J Dermatol* 2012;166:399-404. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21967035>.
46. 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>.
47. Gathers RC, Scherschun L, Malick F, et al. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:191-197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12140464>.
48. Ponte P, Serrao V, Apetato M. Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:716-721. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19929938>.
49. Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, et al. Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy. *Arch Dermatol* 2005;141:305-311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15781671>.
50. Edelson R, Berger C, Gasparro F, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. *Prel*

iminary results. N Engl J Med 1987;316:297-303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3543674>.

51. Zic JA. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. Dermatol Ther 2003;16:337-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14686977>.

52. Zic JA, Stricklin GP, Greer JP, et al. Long-term follow-up of patients with cutaneous T-cell lymphoma treated with extracorporeal photochemotherapy. J Am Acad Dermatol 1996;35:935-945. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8959953>.

53. Gottlieb SL, Wolfe JT, Fox FE, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photopheresis monotherapy and in combination with recombinant interferon alfa: a 10-year experience at a single institution. J Am Acad Dermatol 1996;35:946-957. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8959954>.

54. Bisaccia E, Gonzalez J, Palangio M, et al. Extracorporeal photochemotherapy alone or with adjuvant therapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: a 9-year retrospective study at a single institution. J Am Acad Dermatol 2000;43:263-271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10906649>.

55. Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Dermatol Ther 2003;16:311-321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14686974>.

56. Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. Dermatol Ther 2006;19:264-271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17014481>.

57. Kaplan EH, Rosen ST, Norris DB, et al. Phase II study of recombinant human interferon gamma for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J Natl Cancer Inst 1990;82:208-212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2104937>.

58. Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. J Clin Oncol 2001;19:2456-2471. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331325>.

59. Duvic M, Martin AG, Kim Y, et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol 2001;137:581-593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11346336>.

60. Querfeld C, Rosen ST, Guitart J, et al. Comparison of selective retinoic acid receptor- and retinoic X receptor-mediated efficacy, tolerance, and survival in cutaneous t-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 2004;51:25-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15243520>.

61. Duvic M, Talpur R, Ni X, et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). Blood 2007;109:31-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16960145>.

62. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIB multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2007;25:3109-3115. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17577020>.



63. Demierre M, Whittaker S, Kim Y, et al. Pooled analyses of two international, multicenter clinical studies of romidepsin in 167 patients with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) [abstract]. J Clin Oncol 2009;27:Abstract 8546. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/8546>.

64. Kim Y, Whittaker S, Demierre MF, et al. Clinically significant responses achieved with romidepsin in treatment-refractory cutaneous T-cell lymphoma: final results from a Phase 2B, international, multicenter, registration study [abstract]. Blood 2008;112:Abstract 263. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/263>.

65. Duvic M, Olsen EA, Breneman D, et al. Evaluation of the long-term tolerability and clinical benefit of vorinostat in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma 2009;9:412-416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19951879>.

66. Piekarz R, Wright J, Frye R, et al. Final results of a phase 2 NCI multicenter study of romidepsin in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma (PTCL) [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 1657. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/1657>.

67. Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2010;28:4485-4491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20697094>.

68. Piekarz RL, Frye R, Turner M, et al. Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. J

Clin Oncol 2009;27:5410-5417. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826128>.

69. Kim YH, Demierre MF, Kim EJ, et al. Clinically significant responses achieved with romidepsin in 37 patients with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) with blood involvement [abstract]. Blood 2009;114:Abstract 2683. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/2683>.

70. Olsen E, Duvic M, Frankel A, et al. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2001;19:376-388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208829>.

71. Prince HM, Duvic M, Martin A, et al. Phase III placebo-controlled trial of denileukin diftitox for patients with cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2010;28:1870-1877. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20212249>.

72. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Hwang ST. Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in twenty-nine patients. J Am Acad Dermatol 1996;34:626-631. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8601652>.

73. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. J Am Acad Dermatol 2003;49:873-878. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14576667>.

74. Duvic M, Talpur R, Wen S, et al. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma 2006;7:51-58. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879770>.

75. Marchi E, Alinari L, Tani M, et al. Gemcitabine as front-line treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. *Cancer* 2005;104:2437-2441. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16216001>.

76. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol* 2000;18:2603-2606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10893292>.

77. Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. *Ann Oncol* 2010;21:860-863. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19887465>.

78. Cummings FJ, Kim K, Neiman RS, et al. Phase II trial of pentostatin in refractory lymphomas and cutaneous T-cell disease. *J Clin Oncol* 1991;9:565-571. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2066753>.

79. Foss FM, Ihde DC, Breneman DL, et al. Phase II study of pentostatin and intermittent high-dose recombinant interferon  $\alpha$ -2a in advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *J Clin Oncol* 1992;10:1907-1913. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1453206>.

80. Tsimberidou AM, Giles F, Romaguera J, et al. Activity of interferon- $\alpha$  and isotretinoin in patients with advanced, refractory lymphoid malignancies. *Cancer* 2004;100:574-580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14745875>.

81. Tani M, Fina M, Alinari L, et al. Phase II trial of temozolomide in patients with pretreated cutaneous T-cell lymphoma.

*Haematologica* 2005;90:1283-1284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16154858>.

82. Zinzani PL, Musuraca G, Tani M, et al. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:4293-4297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17709797>.

83. Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2003;98:993-1001. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12942567>.

84. Pulini S, Rupoli S, Goteri G, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Haematologica* 2007;92:686-689. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17488695>.

85. Quereux G, Marques S, Nguyen JM, et al. Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sezary syndrome. *Arch Dermatol* 2008;144:727-733. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559761>.

86. Dummer R, Quaglino P, Becker JC, et al. Prospective international multicenter phase II trial of intravenous pegylated liposomal doxorubicin monochemotherapy in patients with stage II B, IVA, or IVB advanced mycosis fungoides: final results from EORTC 21012. *J Clin Oncol* 2012;30:4091-4097. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23045580>.

87. Straus DJ, Duvic M, Horwitz SM, et al. Final Results of Phase II Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) Followed

by Bexarotene (Bex) in Advanced Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL) [abstract]. Blood 2011;118:Abstract 882. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/882>.

88. Horwitz SM, Kim YH, Foss F, et al. Identification of an active, well-tolerated dose of pralatrexate in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). Blood 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22394596>.

89. Talpur R, Jones DM, Alencar AJ, et al. CD25 expression is correlated with histological grade and response to denileukin diftitox in cutaneous T-cell lymphoma. J Invest Dermatol 2006;126:575-583. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16410787>.

90. Awar O, Duvic M. Treatment of transformed mycosis fungoides with intermittent low-dose gemcitabine. Oncology 2007;73:130-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18337626>.

91. Foss F, Horwitz SM, Coiffier B, et al. Pralatrexate is an effective treatment for relapsed or refractory transformed mycosis fungoides: a subgroup efficacy analysis from the PROPEL study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2012;12:238-243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22542448>.

92. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results From the Pivotal PROPEL Study. J Clin Oncol 2011;29:1182-1189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21245435>.

93. Roenigk HH, Jr., Kuzel TM, Skoutelis AP, et al. Photochemotherapy alone or combined with interferon alpha-2a in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J Invest Dermatol 1990;95:198S-205S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2258636>.

94. Rupoli S, Goteri G, Pulini S, et al. Long-term experience with low-dose interferon-alpha and PUVA in the management of early mycosis fungoides. Eur J Haematol 2005;75:136-145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16000130>.

95. McGinnis KS, Shapiro M, Vittorio CC, et al. Psoralen plus long-wave UV-A (PUVA) and bexarotene therapy: An effective and synergistic combined adjunct to therapy for patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol 2003;139:771-775. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12810509>.

96. Kuzel TM, Roenigk HH, Jr., Samuelson E, et al. Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the Sezary syndrome. J Clin Oncol 1995;13:257-263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7799028>.

97. Stadler R, Otte HG, Luger T, et al. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon -2a plus a citretin versus interferon -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. Blood 1998;92:3578-3581. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9808550>.

98. Suchin KR, Cucchiara AJ, 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>.

99. Chiarion-Sileni V, Bononi A, Fornasa CV, et al. Phase II trial of interferon-alpha-2a plus psoralen with ultraviolet light A in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2002;95:569-575. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209749>.
100. Rupoli S, Pimpinelli N, Goteri G, et al. Low Dose Bexarotene and Ultraviolet A Photochemotherapy (PUVA) In a Prospective Phase II Clinical Study for Refractory and/or Resistant Cutaneous T Cell Lymphomas (CTCL) [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 3953. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/3953>.
101. Whittaker S, Ortiz P, Dummer R, et al. Efficacy and safety of bexarotene combined with psoralen-ultraviolet A (PUVA) compared with PUVA treatment alone in stage IB-IIA mycosis fungoides: final results from the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force phase III randomized clinical trial (NCT00056056). *Br J Dermatol* 2012;167:678-687. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22924950>.
102. Raphael BA, Shin DB, Suchin KR, et al. High clinical response rate of Sezary syndrome to immunomodulatory therapies: prognostic markers of response. *Arch Dermatol* 2011;147:1410-1415. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844430>.
103. McGinnis KS, Junkins-Hopkins JM, Crawford G, et al. Low-dose oral bexarotene in combination with low-dose interferon alpha in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: clinical synergism and possible immunologic mechanisms. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:375-379. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14988678>.
104. Straus DJ, Duvic M, Kuzel T, et al. Results of a phase II trial of oral bexarotene (Targretin) combined with interferon alpha-2b (Intron-A) for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2007;109:1799-1803. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17366595>.
105. Foss F, Demierre MF, DiVenuti G. A phase-I trial of bexarotene and denileukin diftitox in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2005;106:454-457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15811959>.
106. Duvic M, Apisarnthanarax N, Cohen DS, et al. Analysis of long-term outcomes of combined modality therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:35-49. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12833006>.
107. Duarte RF, Schmitz N, Servitje O, Sureda A. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:597-604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18176611>.
108. Burt RK, Guitart J, Traynor A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced mycosis fungoides: evidence of a graft-versus-tumor effect. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:111-113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10654025>.
109. Kahata K, Hashino S, Takahata M, et al. Durable remission of Sezary syndrome after unrelated bone marrow transplantation by reduced-intensity conditioning. *Acta Haematol* 2008;120:14-18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18716396>.
110. Masood N, Russell KJ, Olerud JE, et al. Induction of complete remission of advanced stage mycosis fungoides by allogeneic



ic hematopoietic stem cell transplantation. J Am Acad Dermatol 2002;47:140-145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12077596>.

111. Tsuji H, Wada T, Murakami M, et al. Two cases of mycosis fungoides treated by reduced-intensity cord blood transplantat ion. J Dermatol 2010;37:1040-1045. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21083707>.

112. Duarte RF, Canals C, Onida F, et al. Allogeneic hematopoi etic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Trans plantation. J Clin Oncol 2010;28:4492-4499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20697072>.

113. Duvic M, Donato M, Dabaja B, et al. Total skin electron b eam and non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem-cell t ransplantation in advanced mycosis fungoides and Sezary syndro me. J Clin Oncol 2010;28:2365-2372. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20351328>.

114. Molina A, Zain J, Arber DA, et al. Durable clinical, cyto genetic, and molecular remissions after allogeneic hematopoiet ic cell transplantation for refractory Sezary syndrome and myc osis fungoides. J Clin Oncol 2005;23:6163-6171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135483>.

115. Wu PA, Kim YH, Lavori PW, et al. A meta-analysis of patie nts receiving allogeneic or autologous hematopoietic stem cell transplant in mycosis fungoides and Sezary syndrome. Biol Bloo d Marrow Transplant 2009;15:982-990. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19589488>.

116. Lundin J, Hagberg H, Repp R, et al. Phase 2 study of alem tuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advan ced mycosis fungoides/Sezary syndrome. Blood 2003;101:4267-427 2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12543862>.

117. Alinari L, Geskin L, Grady T, et al. Subcutaneous alemtuz umab for Sezary Syndrome in the very elderly. Leuk Res 2008;32: 1299-1303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18096224>.

118. Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, et al. Low-dose in termittent alemtuzumab in the treatment of Sezary syndrome: cl inical and immunologic findings in 14 patients. Haematologica 2007;92:784-794. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17550851>.

119. Zinzani PL, Alinari L, Tani M, et al. Preliminary observa tions of a phase II study of reduced-dose alemtuzumab treatmen t in patients with pretreated T-cell lymphoma. Haematologica 2 005;90:702-703. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15921394>.

120. Gautschi O, Blumenthal N, Streit M, et al. Successful tre atment of chemotherapy-refractory Sezary syndrome with alemtuz umab (Campath-1H). Eur J Haematol 2004;72:61-63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14962265>.

121. Kennedy GA, Seymour JF, Wolf M, et al. Treatment of patie nts with advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome with a lemtuzumab. Eur J Haematol 2003;71:250-256. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12950233>.

122. Querfeld C, Mehta N, Rosen ST, et al. Alemtuzumab for rel apsed and refractory erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma:

a single institution experience from the Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1969-1976. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19860617>.

123. Demierre MF, Gan S, Jones J, Miller DR. Significant impact of cutaneous T-cell lymphoma on patients' quality of life: results of a 2005 National Cutaneous Lymphoma Foundation Survey. *Cancer* 2006;107:2504-2511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17048251>.

124. Sampogna F, Frontani M, Baliva G, et al. Quality of life and psychological distress in patients with cutaneous lymphoma. *Br J Dermatol* 2009;160:815-822. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19120325>.

125. Meyer N, Paul C, Misery L. Pruritus in cutaneous T-cell lymphomas: frequent, often severe and difficult to treat. *Acta Derm Venereol* 2010;90:12-17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20107719>.

126. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Eur J Cancer* 2006;42:1014-1030. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16574401>.

127. Demierre MF, Taverna J. Mirtazapine and gabapentin for reducing pruritus in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:543-544. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16908377>.

128. Booken N, Heck M, Nicolay JP, et al. Oral aprepitant in the therapy of refractory pruritus in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2011;164:665-667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21039410>.

129. Duval A, Dubertret L. Aprepitant as an antipruritic agent? *N Engl J Med* 2009;361:1415-1416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19797294>.

130. Bigliardi PL, Stammer H, Jost G, et al. Treatment of pruritus with topically applied opiate receptor antagonist. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:979-988. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17320241>.

131. Brune A, Metze D, Luger TA, Stander S. [Antipruritic therapy with the oral opioid receptor antagonist naltrexone. Open, non-placebo controlled administration in 133 patients]. *Hautarzt* 2004;55:1130-1136. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15517116>.

132. Metze D, Reimann S, Beissert S, Luger T. Efficacy and safety of naltrexone, an oral opiate receptor antagonist, in the treatment of pruritus in internal and dermatological diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:533-539. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10495371>.

133. Axelrod PI, Lorber B, Vonderheid EC. Infections complicating mycosis fungoides and Sezary syndrome. *JAMA* 1992;267:1354-1358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1740857>.

## 成人T细胞白血病/淋巴瘤

成人T细胞白血病/淋巴瘤（ATLL）是由一种逆转录病毒（人类T淋巴细胞白血病病毒I型，简称HTLV-1）引起的外周T细胞恶性肿瘤，常伴有很长的潜伏期（常在接触病毒几十年后显现）<sup>1,2</sup>。受HTLV-1分布影响，ATLL在某些区域呈地方性发病，包括日本西南部、加勒比海地区、以及中部非洲部分地区<sup>1-3</sup>。在国际外周T细胞淋巴瘤（PTCL）项目中，ATLL包括约10%已确诊的PTCL或NK/T细胞淋巴瘤病例（N=1153）<sup>4</sup>。ATLL在北美或欧洲罕发（≤2%），但在亚洲流行（25%），所有亚洲病例来源于日本。在日本HTLV-1携带者中，ATLL的终生累积患病风险预计为2.5%；在日本ATLL每年发病约700例<sup>2</sup>。

ATLL可表现为侵袭性病程，急性或淋巴瘤亚型患者的中位总体生存期为6-10个月<sup>4-6</sup>。日本临床肿瘤学组（JCOG）的淋巴瘤研究组根据实验室检查（如血LDH水平、血钙水平、淋巴细胞减少）及ATLL临床特征（如淋巴结病变、肝脾肿大、皮肤受累），将ATLL分成为四个亚型（冒烟型、慢性型、急性型或淋巴瘤型）<sup>6</sup>。冒烟亚型和慢性亚型被认为属于惰性ATLL。两种亚型特征经常表现为，外周血中有5%或更高比例的异常T淋巴细胞，并可能存在皮肤或肺部病灶（但无腹水或胸水）。此外，冒烟亚型常伴有正常的淋巴细胞计数和正常的血钙水平，LDH水平在正常值上限的1.5倍以内，无肝脾、CNS、骨组织或胃肠道受累<sup>6</sup>。该亚型的预期中位OS通常超过5年<sup>2</sup>。慢性亚型特征性表现为绝对淋巴细胞增多（ $\geq 4 \times 10^9/L$ ）伴T细胞计数 $\geq 3.5 \times 10^9/L$ ，血钙水平正常，LDH水平在正常值上限的2倍以内，无CNS、骨组织或胃肠道受累；可能存在淋巴结病变及肝脾受累<sup>6</sup>。淋巴瘤亚型特征性表现为，无淋巴细胞增多，异常T淋巴细胞 $\leq 1\%$ ，组织学证实存在淋巴结病变伴随或不伴随结外病灶。急性亚型常呈白血病表现和肿瘤病变，并且不能归类为其它三种类型<sup>6</sup>。急性亚型常表现为快速进行性病程，特征包括LDH水平升高、高钙血症（伴或不伴溶骨性病变），B类症状，广泛性淋巴结病变，脾大，肝大，皮肤受累及器官浸润<sup>1,2</sup>。

冒烟亚型和慢性亚型的预后要远优于急性或淋巴瘤亚型。日本临床肿瘤学组（JCOG）的淋巴瘤研究组对ATLL患者（N=818；平均年龄57岁）的分析中，急性亚型、淋巴瘤亚型、慢性亚型及冒烟亚型患者的预期4年OS率分别为5%、6%、27%和63%<sup>6</sup>。中位OS分别为6、10、24和未达到。该研究中最长随访时间为7年<sup>6</sup>。来自国际PTCL项目的分析证实了急性亚型或淋巴瘤亚型ATLL患者的结果较差，中位OS为10个月<sup>4</sup>。最近一项对新诊断为惰性ATLL患者（N=90）的长期随访报告中，中位OS为4年，预期5年、10年和15年生存率分别为47%、25%和14%<sup>7</sup>。该亚组分析结果显示，慢性亚型的15年OS率（15%）和中位OS（5年）常高于冒烟亚型（OS率13%；中位OS 3年）。这些关于惰性ATLL的长期结果似乎比预想的更差；可影响结果的异质性（即便对于惰性亚型）在一定程度上可能解释为患者及疾病相关因素之间的差异。

基于对大量患者的研究资料，体能状态较差、LDH升高、总受累病变 $\geq 4$ 、高钙血症、及年龄 $\geq 40$ 岁被识别为ATLL患者的主要不良预后因素<sup>2,8</sup>。对于慢性亚型患者，体能状态较差、总受累病变 $\geq 4$ 、骨髓受累、LDH升高、血尿素氮升高和低白蛋白被识别为生存期缩短的潜在预后因素<sup>2,7</sup>。需要含有大量患者的进一步研究，以确定有助于对惰性ATLL患者进行进一步危险分级的预后因素。对于ATLL侵袭性亚型患者，国际PTCL项目最近报告称国际预后指数（IPI）评分是有用的预后模型<sup>4</sup>。基于单因素分析显示，存在B类症状、血小板计数 $< 150 \times 10^9/L$ 、高IPI评分（ $\geq 3$ ）与OS降低有关。然而基于多变量分析，IPI评分为OS结果的唯一独立预后因素<sup>4</sup>。最近一份来自北美的基于ATLL患者（N=89；急性亚型或淋巴瘤亚型占79%）研究资料的报告显示，IPI评分并不能完全预测ATLL的结果，并提出了一种新的预后模型<sup>5</sup>。该研究中，研究者基于以下因素确定出3种预后分类。ECOG体能状态、安阿伯分期、年龄和确诊时血钙水平<sup>5</sup>。

在《NCCN指南》中，根据Shimoyama标准，ATLL患者被分为4个亚型（慢性型、冒烟型、急性型和淋巴瘤型）<sup>6</sup>。

## Diagnosis

ATLL的诊断需要对肿瘤病变的病理组织学检查和免疫分型、非典型细胞外周血涂片分析、外周血流式细胞术分析和HTLV-1血清学检查<sup>9,10</sup>。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 $\geq 5\%$ 时方可诊断为ATLL<sup>6</sup>。ATLL的细胞学特征可能较多，但典型ATLL细胞特征表现为“花细胞”，具有明显的多分叶核，染色质均匀凝集，核仁小或无核仁，无颗粒及胞浆嗜碱<sup>1,10</sup>。这些细胞学特征在急性亚型中最为明显<sup>2</sup>。应使用ELISA进行HTLV-1血清学检查，若ELISA阳性，行Western印迹试验以确证。若Western印迹试验无法确定，可使用PCR检测HTLV-1。HTLV-1前病毒DNA单克隆整合发生于所有ATLL病例；已报告HTLV-1的整合方式对ATLL有临床和预后意义<sup>11</sup>。确诊ATLL通常不需要骨髓活检或穿刺检查。然而，在骨髓受累已被认为是ATLL预后较差的独立预后因素时，进行骨髓检查可能有用<sup>12</sup>。如果根据外周血检查结果不能诊断ATLL，应当进行骨髓活检，或者对淋巴结、或者皮肤或胃肠道病变进行活检。对疑似病变活检可能会有助于排除一些潜在的感染（如结核、组织胞浆菌和弓形体感染）。建议对淋巴结切除活检，而不是空芯针活检<sup>10</sup>。

若已行活检，则免疫表型检查应至少包括以下标记物：CD3、CD4、CD7、CD8和CD25。大部分ATLL患者的典型免疫表型涉及成熟CD4阳性T细胞，表达CD2、CD5、CD25、CD45RO、CD29、T细胞受体和HLA-DR<sup>1,10</sup>。大部分ATLL细胞缺乏CD7和CD26表达，对CD3弱阳性表达<sup>10</sup>。《指南》纳入以下标记物，作为ATLL典型免疫表型的代表：CD2+、CD3+、CD4+、CD7-、CD8-、CD25+、CD30-/+、TCR  $\alpha$   $\beta$  +。

不同亚型和疾病分期的ATLL具有不同的临床特点，但最常见的急性或淋巴瘤亚型患者常表现为淋巴结病变（77%）、疲劳（32%）、食欲不振（26%）、皮疹（23%）、腹痛（23%）、肺部并发症（18%；由白血病浸润和/或感染所致）、脾大（13%）和肝大（10%）<sup>2,4</sup>。骨髓受累（28%）和CNS受累（10%）也并不少见<sup>2,4</sup>。

## 检查

ATLL初步检查应当包括完整的体检、全面的皮肤检查以及胸部、腹部和盆腔CT扫描。大部分急性ATLL患者都有LDH水平升高，而在急性或慢性型表现的患者中可见到淋巴细胞增多。实验室检查应包括全血细胞计数（CBC）、生化检查（血电解质水平、血钙、肌酐及血尿素氮），以及血清LDH检测。

对于某些病例应考虑进行上消化道内镜检查，因为胃肠道受累常见于侵袭性ATLL患者<sup>13</sup>。对于所有急性或淋巴瘤亚型患者或有神经系统表现的患者，使用CT扫描、MRI扫描和/或腰椎穿刺进行中枢神经系统检查也可能有用<sup>14</sup>。

## 缓解标准

当前针对ATLL所使用的缓解标准根据在国际共识会议上建议的原始JCOG（1991）缓解标准改良版而制定。改良版缓解标准反映了在CLL和NHL中广泛使用的标准，这两种病的缓解标准分别在1996年和1999年公布<sup>15,16</sup>。这些缓解标准是根据肿大淋巴结和结外肿块大小恢复正常或缩减（按可测量病变的最大直径乘积之和计算而得）、肝脏或脾脏大小的缩减以及外周血、骨髓和皮肤的受累程度而制定<sup>10</sup>。缓解分为完全缓解（CR：所有临床、显微镜、影像学方面的病变证据完全消失，及外周血中绝对淋巴细胞计数，包括花细胞， $< 4 \times 10^9/L$ ），部分缓解（PR：可测量病灶的最大直径乘积之和缩减 $\geq 50\%$ ，无新病灶出现，脾脏和肝脏大小无增加，皮



肤受累缩减 $\geq 50\%$ ，外周血绝对淋巴细胞计数降低 $\geq 50\%$ ），疾病稳定（SD：未达到CR或PR，且无疾病进展），疾病复发或疾病进展（PD：新发病变或淋巴结病变、结外瘤块或脾/肝增大 $\geq 50\%$ ，皮肤受累增加 $\geq 50\%$ ，花细胞计数从最低值增加 $\geq 50\%$ ，淋巴细胞（包括花细胞）绝对计数 $> 4 \times 10^9/L$ ）<sup>10</sup>。对每一缓解分类标准应至少观察4周，以确定所属标准（如CR、PR、SD）。缓解标准还包括了称为不确定完全缓解的一类，定义为肿瘤缩小 $\geq 75\%$ ，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。冒烟亚型和慢性亚型被认为是惰性疾病，通常作为惰性NHL处理，观察直至出现症状性病变。相反，急性亚型和淋巴瘤亚型通常需要立即治疗。

一些小型研究和病例中已报告了联用抗逆转录病毒制剂齐多夫定和 $\alpha$ 干扰素（IFN）对ATLL患者的疗效<sup>17-22</sup>。初治侵袭性ATLL患者采用齐多夫定抗病毒治疗和 $\alpha$ 干扰素的总体缓解率（ORR）为58%–80%，完全缓解率20%–50%<sup>17-19</sup>。曾行过过往治疗的复发/难治性患者采用该疗法的结果较差，ORR为17%–67%（几乎全为PR）<sup>21,22</sup>。Bazarbachi等人最近报告了一项关于ATLL患者采用齐多夫定和干扰素治疗的荟萃分析结果（N=254）<sup>23</sup>。该分析中大部分患者（n=207可评估）为急性亚型（47%）和淋巴瘤亚型（41%），其余患者表现为惰性疾病。患者已采用一线单独抗病毒治疗（n=75；齐多夫定和 $\alpha$ 干扰素联合治疗占97%病例）、单独化疗（n=77；CHOP[环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松]86%病例）、或化疗后继以抗病毒维持治疗（n=55）。接受一线单独抗病毒治疗的患者中，60%具有急性亚型；相比之下，接受单独化疗患者中，62%具有淋巴瘤亚型。在可获得生存资料和已记录一线治疗的患者中（n=207），接受一线单独抗病毒治疗、单

独化疗及化疗后继以抗病毒治疗患者组的5年OS率分别为46%、20%和12%<sup>2</sup>。接受一线抗病毒治疗患者组（n=62可评估）的ORR为66%（CR占35%），接受一线单独化疗患者组（n=48可评估）的ORR为88%（CR占25%）。化疗后继以抗病毒治疗的患者组（n=14可评估）ORR为93%（CR占50%）<sup>23</sup>。所有具有随访生存数据的患者中（n=238），中位OS为12个月，5年OS率为23%。在ATLL各亚型的亚组分析中，急性亚型、淋巴瘤亚型及惰性（慢性或冒烟型）亚型的中位OS分别为6个月、13个月和未达到；5年OS率分别为15%、16%和76%<sup>23</sup>。在按一线质量方案进行的亚组分析中，抗病毒治疗组的中位OS（17个月对12个月）和5年OS率（46%对14%）显著高于化疗（±维持性抗病毒治疗）组。有趣的是，仅急性亚型和惰性亚型患者显著受益于一线抗病毒治疗，而淋巴瘤亚型患者采用抗病毒治疗后具有更差的生存结局，而采用一线化疗（±维持性抗病毒治疗）后具有较好的生存结局。多变量分析显示只有ATLL亚型和一线治疗类型是较差OS结果的重要独立预后因素<sup>23</sup>。这些资料表明齐多夫定和 $\alpha$ 干扰素抗病毒治疗对白血病性ATLL患者有效，但对淋巴瘤亚型患者无效。最近一项回顾性分析中评估了侵袭性ATLL患者（N=73；60%为淋巴瘤亚型）采用单独化疗（n=39；初始采用含CHOP方案）或化疗和抗病毒联合治疗（齐多夫定和 $\alpha$ 干扰素；化疗时同时给药或化疗后序贯给药，或延迟给药）<sup>24</sup>。急性亚型和淋巴瘤亚型患者组的中位OS分别为7.5个月和10个月。采用抗病毒治疗（研究中任何时间使用）后，急性亚型和淋巴瘤亚型ATLL的OS均有显著受益<sup>24</sup>。淋巴瘤亚型患者（n=32）采用一线联合治疗（化疗+抗病毒治疗）或化疗加延迟抗病毒治疗比采用单独化疗具有显著的OS获益<sup>24</sup>。

ATLL患者采用CHOP联合化疗的ORR为64%至88%，CR率18%至25%<sup>5,23,25</sup>。已公布报告的中位OS为8–12个月<sup>23,25-27</sup>。在上述关于ATLL患者一线治疗的荟萃分析中，单独化疗（初始CHOP）的中位OS为10个月，化疗±维持性抗病毒治疗的中位OS为12个月<sup>23</sup>。如前面所讨论，淋巴瘤亚型患者一线治疗采用CHOP或类似CHOP化疗（±维持性抗病毒药）比单独采用抗病毒药物获

益更多。在淋巴瘤亚型患者亚组中，一线治疗采用化疗组的OS结果（ $n=72$ ；中位OS为16个月；5年OS为18%）显著优于一线治疗单独采用抗病毒治疗组（ $n=13$ ；中位OS为7个月；5年OS为0%； $P=0.009$ ）<sup>23</sup>。一些前瞻性研究已对更大强度的化疗联合方案进行了研究。一项II期多中心试验研究了CHOP继以联合方案（依托泊苷、长春地辛、雷莫司汀、米托蒽醌及G-CSF）对ATLL患者的疗效（ $N=81$ ）<sup>28</sup>。采用强化方案的ORR为74%（36%获CR），中位缓解持续时间8个月。所有患者的中位OS仍然很短，为8.5个月；3年OS率为13.5%<sup>28</sup>。在一项由AIDS恶性肿瘤协会实施的小型II期试验中，伴侵袭性ATLL患者（ $N=19$ ）采用EPOCH化疗继以抗逆转录病毒治疗（齐多夫定、拉米夫定、 $\alpha$ 干扰素长达1年）的ORR为58%（10.5%获CR），中位缓解持续时间13个月<sup>29</sup>。虽然看起来该方案对这部分患者人群有效，但在治疗时出现的病毒再激活与疾病进展密切相关，这可能导致治疗失败<sup>29</sup>。一项由JCOG实施的II期试验评估了更大强度多药联合化疗方案对侵袭性ATLL患者（ $N=93$ ）的疗效，该方案为VCAP-AMP-VECP[长春新碱、环磷酰胺、阿霉素和强的松（VCAP）、阿霉素、雷莫司汀和强的松（AMP），与长春地辛、依托泊苷、卡铂和强的松（VECP）]，给予G-CSF支持治疗<sup>30</sup>。该方案ORR为81%，35.5%患者获CR。中位OS为13个月，预期2年OS率为31%。即便使用了G-CSF，4级中性粒细胞减少（65%）及血小板减少症（53%）仍然常见<sup>30</sup>。基于该研究令人满意的结果，由JCOG实施的一项随机III期试验对比了一线治疗采用VCAP-AMP-VECP或采用CHOP两周一次（CHOP-14）对侵袭性ATLL患者（ $N=118$ ）的疗效<sup>25</sup>。VCAP-AMP-VECP组的CR率显著高于CHOP-14组（40%对25%； $P=0.02$ ），但两组的1年PFS率（28%对16%）和3年OS率（24%对13%）无显著差异。两个治疗组的中位PFS（7个月对5个月）和中位OS（13个月对11个月）无显著差异<sup>25</sup>。与CHOP-14相比，VCAP-AMP-VECP方案的毒性反应发生率较高，包括4级中性粒细胞减少（98%对83%）、4级血小板减少（74%对17%）及3-4级感染（32%对15%）。最近，数量非常有限的ATLL患者接受了hyper-CVAD（超分割环磷酰胺、长春新碱、阿

霉素、地塞米松），该方案较常用于治疗侵袭性B细胞NHL和成人急性淋巴细胞白血病<sup>31</sup>。报告称两例ATLL患者采用该方案后在持续完全缓解方面获得令人满意的结果<sup>31</sup>；然而，尚需前瞻性研究评估。

异基因HSCT（使用清髓性预处理或非清髓性预处理）可改善某些ATLL患者的预后<sup>32-37</sup>，提示具有移植抗白血病效应<sup>38,39</sup>。研究报告显示ATLL患者采用异基因HSCT（主要使用清髓性预处理）具有令人满意的无病生存和OS结果，中位无白血病生存期超过17个月，3年OS率约为45%<sup>33,35,37</sup>。然而，移植手术具有很高40%-63%的治疗相关死亡率（TRM）<sup>33,35,37</sup>。一项多中心回顾性分析中评估了侵袭性ATLL患者采用清髓性异基因HSCT（ $N=40$ ）的疗效，所有患者移植后的中位OS约为10个月<sup>33</sup>。急性移植物抗宿主病（GVHD）发生于67%患者。预期3年无复发生存率和OS率分别为34%和45%。TRM发生率为42.5%，13名患者（32.5%）发生早期TRM（移植后6个月内）<sup>33</sup>。一项大型回顾性分析中，ATLL患者采用了异基因HSCT（亲缘性或非亲缘性）（ $N=386$ ）<sup>34</sup>。中位随访41个月，该患者队列3年OS率为33%。整体来讲，TRM发生率为43%，主要源于感染并发症和器官衰竭。根据多变量分析结果，患者年龄（ $>50$ 岁）、性别为男性、移植时没有取得完全缓解以及使用了非亲缘性或脐带血造血干细胞移植，都被认为是OS的不良预后因素<sup>34</sup>。为了降低异基因HSCT治疗中较高的TRM发生率，在小型前瞻性试验中评估了降低强度预处理（RIC）异基因HSCT对ATLL患者的疗效<sup>32,36</sup>。一项对两个临床试验的联合分析中（ $N=29$ ），采用RIC异基因HSCT的5年OS率为34%<sup>32</sup>。NRM率为27.5%；11名患者死于疾病进展。移植后中位随访82个月，10名患者仍然存活<sup>32</sup>。

最近一项回顾性研究在日本大群体ATLL患者中（ $N=586$ ）评估了清髓性预处理HSCT和RIC异基因HSCT的疗效<sup>40</sup>。大多数患者呈急性亚型（57%）或淋巴瘤亚型（28%）。接受RIC HSCT的患者年龄高于接受清髓性预处理方案的患者（中位57岁对49岁）。接受清髓性预处理患者的中位OS（生存期

从HSCT后开始算起)为9.5个月, 3年OS为39%。接受RIC方案患者的中位OS为10个月, 3年OS为34%。清髓性预处理方案组的3年TRM累积发生率为38%, RIC组为33%。两组的ATLL相关死亡3年累积发生率分别为22.5%和33%<sup>40</sup>。根据多变量分析结果, 年龄大(>55岁)、男性、接受HSCT时未达完全缓解、体能状态较差(PS≥1)、以及非亲缘捐赠者HSCT是较差OS结果的重要独立预后因素。年龄大(>55岁)是接受清髓性预处理患者OS结果较差的重要独立预后因素, 但不适用于接受RIC的患者。多变量分析表明, 关于TRM风险的重要独立预测因素包括男性、体能状态较差(PS≥1)、以及非亲缘捐赠者HSCT; 影响ATLL相关死亡率的重要独立预测因素包括接受HSCT时未达完全缓解、体能状态较差(PS≥2)及RIC<sup>40</sup>。该分析表明接受异基因HSCT时采用清髓性预处理或RIC具有相似结果, HSCT可使某些ATLL患者获得长期生存。需要关于更大群体患者的前瞻性研究以进一步评估异基因HSCT(清髓性预处理或RIC)在ATLL治疗中的作用。

接受异基因HSCT治疗后复发的ATLL患者预后较差, 可供选择的治疗非常有限。一项回顾性分析中, 初次异基因HSCT治疗后发生疾病进展或复发的患者(N=35)采用了供者淋巴细胞输注(DLI)治疗, 其中一些患者被报告获得长期缓解<sup>41</sup>。该分析中对大部分患者的初始处理为撤掉免疫抑制剂。序贯接受DLI的患者中(n=9)复发/疾病进展后中位OS为17个月; 3年OS率为33%。DLI之前进行肿瘤细胞灭减治疗(减量CHOP或RT)似乎可改善结果; 6名接受DLI前肿瘤细胞灭减治疗的患者中有5名获得缓解。DLI治疗使这些患者中的3名患者获得超过3年的缓解期<sup>41</sup>。未接受DLI患者中(n=26), 中位OS为4个月, 3年OS为14%。这些患者中大多数在初始撤掉免疫抑制剂后给予化疗<sup>41</sup>。该分析表明, 通过如DLI等治疗诱导移植抗ATLL效应可使某些复发ATLL患者获得长期缓解。然而, 需要实施前瞻性临床试验以证实这些发现。

## NCCN建议

关于ATLL尚无最佳的标准治疗方案。因此, 《NCCN指南》专家组建议所有ATLL患者可将参与临床试验作为一种选择。建议所有接受治疗的ATLL患者预防性采用抗类圆线虫药物以及使用复方新诺明预防卡氏肺囊虫肺炎<sup>10</sup>。

## 主要治疗

对于慢性亚型或冒烟亚型ATLL患者, 观察法是无症状病例的一项有效治疗, 因为这两种亚型均被认为是惰性疾病。另外, 若患者出现症状, 合适的话可在皮肤病变部位应用作用于皮肤的治疗(如NCCN的NHL指南中推荐用于蕈样肉芽肿或Sezary综合征的治疗), 或采用齐多夫定和α干扰素联合抗病毒治疗。如上文所述, 如有可能鼓励患者参加合适的临床试验。

对于急性亚型ATLL患者, 治疗选择包括参与临床试验、齐多夫定和α干扰素抗病毒治疗、或联合化疗方案(即CHOP、CHOEP、剂量调整EPOCH、或hyper-CVAD; 所有方案仅基于有限资料)。对于淋巴瘤亚型患者, 主要治疗选择包括参加临床试验或联合化疗(如上述用于急性亚型ATLL的方案); 单独抗病毒治疗被认为对该组患者无效<sup>23</sup>。对于淋巴瘤亚型患者, 建议进行中枢神经系统预防(鞘内注射甲氨蝶呤和阿糖胞苷和皮质类固醇)。对于这些侵袭性ATLL患者尚未确定出最佳治疗方案, 且长期治疗的疗效有限。如前文所述, 异基因HSCT可能对某些ATLL患者有效。

除了临床试验外, 如果患者使用齐多夫定和α干扰素抗病毒治疗无效或出现疾病进展, 就应当停止治疗。如果有证据显示临床获益, 则应继续治疗直至获得最佳缓解。初始治疗的持续时间通常为2个月。然而, 如果出现危及生命的临床表现, 可以在两个月治疗期结束前停止治疗。



对于ATLL患者，尚未确定最佳化疗方案。《NCCN指南》中所列化疗方案基于各医疗机构的偏好所定，包括CHOP、CHOEP、剂量调整EPOCH或hyper-CVAD。

Mogamulizumab (KW-0761) 是一种人源化单克隆抗体，在日本已获批准用于治疗复发或难治性CCR4阳性ATLL患者。该批准基于一项关于复发、侵袭性CCR4阳性ATLL患者 (N=28) 的多中心II期研究结果<sup>42</sup>。该研究的主要终点为ORR；次要终点包括PFS和OS结果。患者采用Mogamulizumab静脉输入，1mg/kg，每周一次持续8周，该给药方案源自I期试验<sup>43</sup>。在可以评估的患者中 (n=26)，ORR为50% (95% CI, 30 - 70%)<sup>42</sup>。中位PFS和OS分别约为5个月和14个月。最常见的不良事件包括输注反应 (89%) 和皮疹 (63%)<sup>42</sup>。在美国Mogamulizumab属于科研用药，尚未获得FDA批准用于任何指征。目前一项多中心开放标签随机试验中 (美国及其他地区) 正评估该药对曾行过往治疗ATLL患者的疗效。

#### 疗效评价和进一步治疗

对于已获初步缓解 (开始治疗后2个月时；缓解包括CR、未确定PR或PR) 的慢性亚型或冒烟亚型ATLL患者，建议继续采用齐多夫定和 $\alpha$ 干扰素治疗。对于伴顽固性病变患者或在开始治疗后2个月时出现疾病进展 (初始治疗无效者) 的患者，附加治疗选择包括参与临床试验 (如有可能) 或采用联合化疗方案 (即CHOP、EPOCH或hyper-CVAD) 或最佳支持治疗。对于急性或淋巴瘤亚型的患者，则应当考虑异基因HSCT。

对于主要治疗后获得初步缓解的急性亚型或淋巴瘤亚型ATLL患者，继续过往治疗或接受异基因HSCT (如有供者) 是合适的选择。对于伴顽固性病变或主要治疗后疾病进展 (无反应者) 的急性亚型ATLL患者，应在临床试验环境下接受治疗 (如有可能)、采用最佳支持治疗或采用未曾用过的其他方案 (ATLL所用的一线治疗，指南中推荐用于PTCL的二线治疗，或齐多夫定和干扰素抗病毒治疗)。对于一线治疗无缓解的淋巴瘤亚型

ATLL患者，二线治疗选择包括参加临床试验、最佳支持治疗或PTCL患者建议方案中的二线治疗方案。对于二线治疗后获得缓解的急性亚型或淋巴瘤亚型ATLL患者，应考虑进行异基因HSCT治疗 (如有供者)。



### ATLL章节参考文献

- Ohshima K, Jaffe ES, Kikuchi M. Adult T-cell leukemia/lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:281-284.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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;31:7

51-757. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17188352>.

13. Utsunomiya A, Hanada S, Terada A, et al. Adult T-cell leukemia with leukemia cell infiltration into the gastrointestinal tract. *Cancer* 1988;61:824-828. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3257406>.

14. Teshima T, Akashi K, Shibuya T, et al. Central nervous system involvement in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer* 1990;65:327-332. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2295055>.

15. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996;87:4990-4997. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8652811>.

16. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an International Workshop to standardize response criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol* 1999;17:1244-1253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561185>.

17. Bazarbachi A, Hermine O. Treatment with a combination of zidovudine and alpha-interferon in naive and pretreated adult T-cell leukemia/lymphoma patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;13 Suppl 1:186-190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8797722>.

18. Gill PS, Harrington W, Kaplan MH, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alpha and zidovudine. *N Engl J Med* 1995;332:1744-1748. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7760890>.

19. Hermine O, Allard I, Levy V, et al. A prospective phase II clinical trial with the use of zidovudine and interferon-alpha in the acute and lymphoma forms of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Hematol J* 2002;3:276-282. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12522449>.

20. Hermine O, Bouscary D, Gessain A, et al. Brief report: treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with zidovudine and interferon alpha. *N Engl J Med* 1995;332:1749-1751. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7760891>.

21. Matutes E, Taylor GP, Cavenagh J, et al. Interferon alpha and zidovudine therapy in adult T-cell leukaemia lymphoma: response and outcome in 15 patients. *Br J Haematol* 2001;113:779-784. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11380470>.

22. White JD, Wharfe G, Stewart DM, et al. The combination of zidovudine and interferon alpha-2B in the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2001;40:287-294. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11426550>.

23. Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, et al. Meta-analysis on the use of Zidovudine and interferon-alpha in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol* 2010;28:4177-4183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20585095>.

24. Hodson A, Crichton S, Montoto S, et al. Use of Zidovudine and Interferon Alfa With Chemotherapy Improves Survival in Both Acute and Lymphoma Subtypes of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29:4696-4701. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22042945>.

25. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JC09801. *J Clin Oncol* 2007;25:5458-5464. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968021>.
26. Besson C, Panelatti G, Delaunay C, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma by CHOP followed by therapy with antinucleosides, alpha interferon and oral etoposide. *Leuk Lymphoma* 2002;43:2275-2279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12613513>.
27. Shapira I, Feldman J, Solomon W. CHOP chemotherapy is better than non-doxorubicin based therapy in patients with HTLV-1 adult T-cell leukemia-lymphoma (ATLL) [abstract]. *J Clin Oncol* 2005;23:Abstract 6681. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16\\_suppl/6681](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/6681).
28. Taguchi H, Kinoshita KI, Takatsuki K, et al. An intensive chemotherapy of adult T-cell leukemia/lymphoma: CHOP followed by etoposide, vindesine, ranimustine, and mitoxantrone with granulocyte colony-stimulating factor support. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;12:182-186. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8680890>.
29. Ratner L, Harrington W, Feng X, et al. Human T-cell leukemia virus reactivation with progression of adult T-cell leukemia-lymphoma. *PLoS ONE* 2009;4:e4420. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19204798>.
30. Yamada Y, Tomonaga M, Fukuda H, et al. A new G-CSF-supported combination chemotherapy, LSG15, for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9303. *Br J Haematol* 2001;113:375-382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11380402>.
31. Alduaij A, Butera JN, Treaba D, Castillo J. Complete remission in two cases of adult T-cell leukemia/lymphoma treated with hyper-CVAD: a case report and review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10:480-483. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21156467>.
32. Choi I, Tanosaki R, Uike N, et al. Long-term outcomes after hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: results of prospective trials. *Bone Marrow Transplant* 2010;46:116-118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20400987>.
33. Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 2005;19:829-834. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15744352>.
34. Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood* 2010;116:1369-1376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20479287>.
35. Kami M, Hamaki T, Miyakoshi S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Br J Haematol* 2003;120:304-309. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12542491>.
36. Okamura J, Uike N, Utsunomiya A, Tanosaki R. Allogeneic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Hematol* 2007;86:118-125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17875524>.

37. Utsunomiya A, Miyazaki Y, Takatsuka Y, et al. Improved outcome of adult T cell leukemia/lymphoma with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2001;27:15-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11244433>.

38. Shiratori S, Yasumoto A, Tanaka J, et al. A retrospective analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T cell leukemia/lymphoma (ATL): clinical impact of graft-versus-leukemia/lymphoma effect. Biol Blood Marrow Transplant 2008;14:817-823. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18541202>.

39. Yonekura K, Utsunomiya A, Takatsuka Y, et al. Graft-versus-adult T-cell leukemia/lymphoma effect following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2008;41:1029-1035. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18332910>.

40. Ishida T, Hishizawa M, Kato K, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study. Blood 2012;120:1734-1741. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22689862>.

41. Itonaga H, Tsushima H, Taguchi J, et al. Treatment of relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Nagasaki Transplant Group experience. Blood 2013;121:219-225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23100309>.

42. Ishida T, Joh T, Uike N, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. J Clin Oncol 2012;30:

837-842. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312108>.

43. Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, et al. Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2010;28:1591-1598. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177026>.



## 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%）<sup>1</sup>。亚洲人的发生率高于西方人（22%对5%）。美国监测、流行病学和最终结果（SEER）注册数据库中的数据报告称，美国1992到2005年间ENKL（鼻型）的发生率增加，年度百分比变化为11%<sup>2</sup>。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<sup>1,3</sup>。

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<sup>4</sup>。然而，ENKL可能还存在鼻外表现<sup>1,5,6</sup>。ENKL（鼻型）常常局限于上呼吸消化道，包括鼻腔、鼻咽、鼻窦、喉咽和喉头<sup>6,7</sup>。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<sup>6,7</sup>。与鼻型患者相比，大部分鼻外型患者为疾病晚期（68%对27%），肿块>5cm（68%对12%），超过2个鼻外病变部位（55%对16%），LDH水平升高（60%对45%）和B症状（54%对39%）<sup>1</sup>。ENKL（鼻型）的预后也较好，5年OS率（42%对9%）较高，中位OS（19个月 对 4个月）更长<sup>1,3</sup>。

## 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<sup>6</sup>。淋巴瘤细胞多种多样，但是通常为中等大小或小细胞和大细胞混杂在一起。诊断活检中坏死很常见，而且很可能会延误诊断。活检样本应当包括病变的边缘，以便增加包括活性组织的机会。即便是在没有明显受累的区域，多次鼻咽活检也有可能是有效的检查方法。

确诊必须依赖于组织病理学检查和充分的免疫表型分型。ENKL病例中始终存在EBV感染，应通过EBV编码RNA的原位杂交（EBER-ISH）测定。对临床高度可疑ENKL病例，初始免疫组化（IHC）谱应当包括细胞质CD3g（cCD3g）、CD56和EBER-ISH。如果EBER-ISH结果为阴性，则提示应进行血液病理学检查以鉴别诊断。其他推荐的IHC检查标记物包括CD20、CD2、CD4、CD5、CD7、CD8（对于T细胞系）。某些情况下，分子遗传学分析检测TCR基因重排可能有助于诊断，因约三分之一的ENKL（鼻型）病例出现克隆TCR重排<sup>1</sup>。

NK细胞ENKL的典型免疫表型为：CD20-、CD2+、cCD3g+（表面CD3-）、CD4-、CD5-、CD7-/++、CD8-/++、CD43+、CD45RO+、CD56+、TCRαβ-、TCRδγ-、EBV-EBER+和细胞毒性颗粒蛋白阳性（如TIA-1+、颗粒酶B+）<sup>1,8</sup>。对于NK细胞系，TCR和免疫球蛋白基因代表了生殖序列。T细胞系的典型免疫表型为：CD2+、cCD3g+、表面CD3+、可变CD4/CD5/CD7/CD8、TCRαβ+或TCRδγ+、EBV-EBER+和细胞毒性颗粒蛋白阳性。对于T细胞系，可发现TCR基因克隆性重排。已经报告Ki-67表达可用于预测I/II期ENKL（鼻型）患者<sup>9,10</sup>。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<sup>9</sup>。

## 检查

ENKL的初始检查应当包括体检，对鼻咽部受累做完整ENT评估（包括韦氏环），并评估睾丸和皮肤。应检测血细胞计数、白细胞分类、血小板计数、生化常规、血清尿酸、以及乳酸脱氢酶（LDH）水平。应行胸部、腹部和盆腔PET-CT及CT扫描，以及具有诊断质量的增强扫描。如有受累，鼻腔、硬腭和颅前窝的专用CT或MRI扫描是初始检查中必不可少的。如果考虑使用含蒽环类药物或蒽二酮方案，应对患者进行MUGA扫描或超声心动图检查。推荐进行骨髓活检和穿刺。诊断时骨髓受累并不常见，且仅

见于不到10%的患者中<sup>11</sup>。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<sup>11-14</sup>。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<sup>15,16</sup>。EBV-DNA达 $6.1 \times 10^7$ 拷贝/mL或更高与无病生存期短相关<sup>15</sup>。

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<sup>17</sup>。大部分患者接受蒽环类药物为基础的化疗方案±放疗(RT)。该模型根据是否存在4种预后因素(B症状、疾病分期、LDH和局部淋巴结受累)划分了生存结局不同的4个风险组。大部分患者接受蒽环类药物为基础的化疗方案±放疗(RT)。不伴危险因素(1组: 低危)和一项危险因素(2组: 低中危)的患者, 5年OS率分别为81%和64%<sup>17</sup>。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%<sup>17</sup>。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<sup>18</sup>。

《NCCN指南》专家组建议将EBV-DNA载量测量以及NK/T细胞淋巴瘤预后指数的计算纳入初始检查。

### 治疗方案选择

放疗是初始治疗的重要组成部分, 局限性ENKL患者单独放疗比单纯化疗能够达到较好的CR率<sup>19-27</sup>。54Gy或更大剂量的放疗具有较好的OS和DFS结果, 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%<sup>26</sup>。上述国际T细胞淋巴瘤项目

也回顾性分析了ENKL患者(N=136)的临床结果, 结果显示放疗使患者获益<sup>1</sup>。相比鼻外病变患者, 更多ENKL(鼻型)患者接受放疗±化疗(52%对24%), 其余患者接受单独化疗。在早期ENKL(鼻型)患者亚组(n=57)中, 化疗+放疗与单独化疗相比, 显著提高3年OS率(57%对30%)<sup>1</sup>。一项对局限性I/II期ENKL(鼻型)患者(N=105)的回顾研究发现, 单独放疗的CR率高于单独化疗(83%对20%); 在接受化疗继以放疗的患者中, CR率提高至81%<sup>25</sup>。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结果<sup>25</sup>。最近一项多中心回顾性研究显示, 与单用化疗组相比, ENKL(鼻型)患者(N=36)采用放疗加化疗(同时给药或序贯给药)具有显著升高的完全缓解率(90%对33%;  $P<0.0001$ )和5年OS率(75%对35%;  $P=0.041$ )<sup>27</sup>。

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<sup>28,29</sup>。在日本临床肿瘤学组实施的一/二期研究中(JCOG0211研究), I/II期鼻型病变的高危患者(N=33; 淋巴结受累、B症状以及LDH升高)接受同时放疗(50Gy)和3个疗程的化疗(地塞米松、依托泊苷、异环磷酰胺和卡铂, 简称DeVIC)<sup>29</sup>。中位随访32个月, 2年OS率为78%, 而CR率为77%。该研究长期随访(中位随访68个月)结果显示5年PFS和OS率分别为67%和73%<sup>30</sup>。迟发性毒性反应可被治疗(几乎无3或4级事件), 仅包括1个3级事件(月经不调)和1个4级事件(鼻部皮肤穿孔)。韩国研究组进行的二期研究在I/II期鼻型ENKL患者(N=30)中对顺铂和放疗(40-52.8Gy)的同步化放疗继以三个周期的依托泊苷、异环磷酰胺、顺铂和地塞米松(VIPD)进行了评估, 也报告了类似满意的结果<sup>28</sup>。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%<sup>28</sup>。这些研究的结果支持I/II期患者采用同步化放疗,

尤其对于那些伴高危疾病特征的患者。同步化放疗也是晚期患者的首选治疗方案，而局部放疗则是局部控制病变的必要辅助手段。

ENKL淋巴瘤细胞与导致多药耐药性的P-糖蛋白高度表达相关，而多药耐药有可能造成在其他淋巴瘤的治疗中，常规基于蒽环类药物的化疗疗效较差<sup>31</sup>。几项研究证实L-天门冬酰胺酶为基础的治疗方案对于晚期、复发或难治性疾病患者具有疗效<sup>32-36</sup>。在难治和复发性ENKL（鼻型）患者（N=45）的系列研究中，受试者接受L-天门冬酰胺酶为基础的化疗继以受累野放疗（IFRT），总体缓解率（ORR）为82%（CR率为55%）。3年和5年OS率均为67%<sup>34</sup>。一项对难治性或复发性ENKL患者（N=19）中进行的二期组间研究，评估了L-天门冬酰胺酶联合甲氨喋呤和地塞米松（AspaMetDex方案）的疗效<sup>32</sup>。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消失与较好结果之间显著相关<sup>32</sup>。

最近在NK细胞肿瘤研究组进行的一项二期研究中，对新的L-天门冬酰胺酶为基础的联合化疗方案SMILE（皮质类固醇=地塞米松、甲氨喋呤、异环磷酰胺、L-天门冬酰胺酶和依托泊苷）用于新诊断的IV期、复发或难治性患者的安全性和疗效进行了评估。共28位患者（74%）完成了该二期研究的治疗计划，其ORR和CR率分别为79%和45%<sup>35</sup>。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%<sup>35</sup>。该研究的一项独立分析显示，EBV-DNA拷贝数还可预测SMILE化疗后的缓解。全血中EBV-DNA低于 $10^5$ 拷贝/mL的患者的ORR为88%，但高于 $10^5$ 拷贝/mL的患者的ORR为44%<sup>37</sup>。此外，血浆EBV-DNA大于 $10^4$ 拷贝/mL的患者发生4级非血液学毒性反应的几率显著较高（55%对14%）<sup>37</sup>。最近由亚洲淋巴瘤研究组实施的一项I期研究评估了SMILE方案对新诊断或复发/难治性NKTL（N=87；复发/难

治性，n=44；鼻型，n=60）患者的疗效<sup>38</sup>。ORR为81%（CR占66%），新诊断和复发/难治性患者具有相似的缓解率。中位随访31个月，4年DFS率为64%，5年OS率为50%<sup>38</sup>。这些数据说明基于L-天门冬酰胺酶的化疗方案对于晚期、复发或难治性疾病是一个合理的选择。需要在较大规模的随机临床试验中证实长期效益。

其他近期研究也评估了以L-天门冬酰胺酶为基础的方案继以放疗对初治NKTL（鼻型）患者的疗效。一项II期研究评估了2或3周期LVP（L-天门冬酰胺酶、长春新碱和强的松）联合放疗对新诊断NKTL患者（N=26）的疗效，ORR为88.5%（CR占81%）；中位随访27个月，2年PFS和OS率分别为81%和88.5%<sup>39</sup>。3级白细胞减少发生于2名患者（8%），未见4级毒性反应或治疗相关死亡报告<sup>39</sup>。在另一项II期研究中，评估了GELOX（吉西他滨、奥沙利铂和L-天门冬酰胺酶）继以IFRT对新诊断IE/II期NKTL患者的疗效（N=27）<sup>40</sup>。使用该方案的ORR为96%（CR占74%），2年PFS和OS均为86%。3或4级毒性反应少见，未见治疗相关死亡报告<sup>40</sup>。关于这些研究结果需要较大前瞻性研究证实。

在主要治疗有效的早期和晚期患者中，评价了作为巩固治疗的大剂量化疗加自体造血干细胞解救（HDT/ASCR）。在回顾性分析中，行HDT/ASCR时的疾病状况是生存期和无复发生存期最重要的预后因素<sup>41-43</sup>。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%）<sup>43</sup>。当按照基于NK/T细胞淋巴瘤预后指数的风险分级时，低危患者的移植组和对照组的疾病特异性生存率上并没有显著差别（87%对69%），而且在高危组患者中，移植的生存获益显著要高（100%对52%）<sup>43</sup>。NK细胞肿瘤研究组进行的一项回顾性研究中，一组ENKL（鼻型）患者（n=15）进行了HDT/ASCR<sup>44</sup>。在这些患者中，移植后中位时间超过48个月后，7名存活，并且为CR（范围25+至87+个月）；6名患者死于



该病，都是在移植后5个月内（范围0.2至5个月）。大部分存活并且位于CR的患者在移植时处于首次或第二次CR<sup>44</sup>。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<sup>45</sup>。与自体HSCT组相比，异基因HSCT组疾病IV期患者比例较高（64%对33%），低危IPI评分患者较少（34%对62%）。因此，该系列中进行自体HSCT的患者看来具有较好预后特点。自体HSCT组的2年OS率显著高于异基因HSCT组（69%对41%）。但是，在多因素分析中，并对其他重要因素（即移植时的疾病IV期、非CR和体能状态）进行控制时，移植的类型并不是一个重要的预后因素<sup>45</sup>。

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<sup>44, 46-49</sup>。在一项对NK细胞恶性肿瘤进行的回顾性、基于问卷调查的研究（N=28；ENKL，n=22）中，化疗敏感和难治性患者主要使用清髓性方案后，进行异基因HSCT<sup>48</sup>。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，具有较好的远期结果，取得3-5年的持续缓解<sup>47, 49</sup>。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<sup>44</sup>。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<sup>44</sup>。

## NCCN建议

由于ENKL是极少见的恶性肿瘤，尚没有随机临床试验来比较不同的治疗方案。因此对ENKL患者还没有建立标准治疗。大部分现有数据都来源于回顾性分析和小型前瞻性研究。推荐ENKL患者在擅长治疗此病的治疗中心接受治疗，并且如果可能，参加临床试验。

## 诱导治疗

在《NCCN指南》中，ENKL患者根据鼻型和鼻外型病变表现分级，然后再按疾病情况分期<sup>50</sup>。I期患者再进一步根据危险因素分级（60岁或60岁以上、出现B症状、ECOG体能状态为2级或更高、局部淋巴结受累、肿瘤局部入侵、LDH升高、组织学证据显示高Ki-67染色以及EBV-DNA $\geq 6.1 \times 10^7$ 拷贝/mL）。

任何一期的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（ $\geq 50$ Gy）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）]。IV期鼻型ENKL和鼻外型病变（任何一期）患者的可以采用L-天门冬酰胺酶为基础的联合化疗（AspaMetDex或SMILE方案）±放疗；或同步化放疗[放疗（50Gy）和3个疗程的DeVIC；或放疗（40-52.8Gy）同步顺铂化疗继以3周期VIPD]。注意应使用培门冬酶替代L-天门冬酰胺酶，因为后者在美国已停售。

## 疗效评价和进一步治疗

诱导治疗后对患者重新分期。重新分期应当包括基于初始检查的检查类型而确定的合适影像学检查（CT、MRI或PET-CT）、可视内镜检查、重复活检、以及EBV-DNA测定。应注意的是，在该病中PET扫描的作用还没有明确。

对于诱导治疗后取得CR的I期鼻型病变患者，可以进行观察，无需进一步治疗。确定病例达到CR，应包括ENT评估阴性。对于诱导治疗后取得PR的患者，HSCT是合适的选择；如果有匹配的供者，首选异基因HSCT。若符合条件，HSCT也应考虑用于所有诱导治疗后取得完全缓解或部分缓解的II期或IV期鼻型病变及鼻外病变患者（任何一期）。





对于难治性ENKL患者（鼻型或鼻外型，不管病变分期等级），采用以L-天门冬酰胺酶为基础的化疗（使用培门冬酶替代L-天门冬酰胺酶）（根据“诱导治疗”中所述）可能会获益。对于HSCT在该类患者中的作用，相关的数据较少。建议所有难治性疾病患者接受补救性化疗（使用以L-天门冬酰胺酶为基础的联合治疗，使用培门冬酶）或最佳支持治疗。

## ENKL章节参考文献

1. Au W-y, Weisenburger DD, Intragumtornchai T, et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2009;113:3931-3937. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029440>.
2. Abouyabis AN, Shenoy PJ, Lechowicz MJ, Flowers CR. Incidence and outcomes of the peripheral T-cell lymphoma subtypes in the United States. *Leuk Lymphoma* 2008;49:2099-2107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021052>.
3. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2008;26:4124-4130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18626005>.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008.
5. Chan JK, Sin VC, Wong KF, et al. Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood* 1997;89:4501-4513. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9192774>.
6. Chan JKC, Quintanilla-Martinez L, Ferry JA, Peh S-C. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:285-288.
7. Liang R. Advances in the management and monitoring of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Br J Haematol* 2009;147:13-21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19604234>.
8. Kwong YL. Natural killer-cell malignancies: diagnosis and treatment. *Leukemia* 2005;19:2186-2194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16179910>.
9. Kim SJ, Kim BS, Choi CW, et al. Ki-67 expression is predictive of prognosis in patients with stage I/II extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Ann Oncol* 2007;18:1382-1387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17693651>.
10. Yasuda H, Sugimoto K, Imai H, et al. Expression levels of apoptosis-related proteins and Ki-67 in nasal NK / T-cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2009;82:39-45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18778369>.
11. Wong KF, Chan JK, Cheung MM, So JC. Bone marrow involvement by nasal NK cell lymphoma at diagnosis is uncommon. *Am J Clin Pathol* 2001;115:266-270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11211616>.
12. Chim CS, Ma ESK, Loong F, Kwong YL. Diagnostic cues for natural killer cell lymphoma: primary nodal presentation and the role of in situ hybridisation for Epstein-Barr virus encoded early small RNA in detecting occult bone marrow involvement. *J Clin Pathol* 2005;58:443-445. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15790718>.
13. Huang W-T, Chang K-C, Huang G-C, et al. Bone marrow that is positive for Epstein-Barr virus encoded RNA-1 by in situ hybridization is related with a poor prognosis in patients with e

xtranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. Haematologica 2005;90:1063-1069. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16079105>.

14. Lee J, Suh C, Huh J, et al. Effect of positive bone marrow EBV in situ hybridization in staging and survival of localized extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal-type. Clin Cancer Res 2007;13:3250-3254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17545530>.

15. Au W-Y, Pang A, Choy C, et al. Quantification of circulating Epstein-Barr virus (EBV) DNA in the diagnosis and monitoring of natural killer cell and EBV-positive lymphomas in immunocompetent patients. Blood 2004;104:243-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15031209>.

16. Kim HS, Kim KH, Kim KH, et al. Whole blood Epstein-Barr virus DNA load as a diagnostic and prognostic surrogate: extranodal natural killer/T-cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2009;50:757-763. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330658>.

17. Lee J, Suh C, Park YH, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study. J Clin Oncol 2006;24:612-618. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/16380410>.

18. Kim TM, Park YH, Lee SY, et al. Local tumor invasiveness is more predictive of survival than International Prognostic Index in stage I(E)/II(E) extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. Blood 2005;106:3785-3790. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16109779>.

19. Kim GE, Lee SW, Chang SK, et al. Combined chemotherapy and radiation versus radiation alone in the management of localized angiocentric lymphoma of the head and neck. Radiother Oncol 2001;61:261-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11730995>.

20. Cheung MMC, Chan JKC, Lau W-h, et al. Early stage nasal NK/T-cell lymphoma: clinical outcome, prognostic factors, and the effect of treatment modality. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54:182-190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12182990>.

21. Chim CS, Ma SY, Au WY, et al. Primary nasal natural killer cell lymphoma: long-term treatment outcome and relationship with the International Prognostic Index. Blood 2004;103:216-221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12933580>.

22. Li CC, Tien HF, Tang JL, et al. Treatment outcome and pattern of failure in 77 patients with sinonasal natural killer/T-cell or T-cell lymphoma. Cancer 2004;100:366-375. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14716773>.

23. You JY, Chi KH, Yang MH, et al. Radiation therapy versus chemotherapy as initial treatment for localized nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: a single institute survey in Taiwan. Ann Oncol 2004;15:618-625. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15033670>.

24. Kim K, Chie EK, Kim CW, et al. Treatment outcome of angiocentric T-cell and NK/T-cell lymphoma, nasal type: radiotherapy versus chemoradiotherapy. Jpn J Clin Oncol 2005;35:1-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681596>.

25. Li Y-X, Yao B, Jin J, et al. Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE nasal natural killer/T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:181-189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16382127>.
26. Huang MJ, Jiang Y, Liu WP, et al. Early or up-front radiotherapy improved survival of localized extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type in the upper aerodigestive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:166-174. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/17919841>.
27. Chauchet A, Michallet AS, Berger F, et al. Complete remission after first-line radio-chemotherapy as predictor of survival in extranodal NK/T cell lymphoma. *J Hematol Oncol* 2012;5:27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22682004>.
28. Kim SJ, Kim K, Kim BS, et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-Cell Lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study. *J Clin Oncol* 2009;27:6027-6032. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884539>.
29. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, et al. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0211. *J Clin Oncol* 2009;27:5594-5600. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/19805668>.
30. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, et al. Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: an updated analysis of the Japan clinical oncology group study JCOG0211. *J Clin Oncol* 2012;30:4044-4046. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23045573>.
31. Yamaguchi M, Kita K, Miwa H, et al. Frequent expression of P-glycoprotein/MDR1 by nasal T-cell lymphoma cells. *Cancer* 1995;76:2351-2356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8635042>.
32. Jaccard A, Gachard N, Marin B, et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. *Blood* 2011;117:1834-1839. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21123825>.
33. Jaccard A, Petit B, Girault S, et al. L-asparaginase-based treatment of 15 western patients with extranodal NK/T-cell lymphoma and leukemia and a review of the literature. *Ann Oncol* 2009;20:110-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18701429>.
34. Yong W, Zheng W, Zhu J, et al. L-asparaginase in the treatment of refractory and relapsed extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Ann Hematol* 2009;88:647-652. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19107482>.
35. Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, et al. Phase II Study of SMILE Chemotherapy for Newly Diagnosed Stage IV, Relapsed, or Refractory Extranodal Natural Killer (NK)/T-Cell Lymphoma, Nasal Type: The NK-Cell Tumor Study Group Study. *J Clin Oncol* 2011;29:4410-4416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21990393>.
36. Yamaguchi M, Suzuki R, Kwong YL, et al. Phase I study of dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide (SMILE) chemotherapy for advanced-stage, relapsed or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma and 1



eukemia. Cancer Sci 2008;99:1016-1020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18294294>.

37. Suzuki R, Kimura H, Kwong Y-L, et al. Pretreatment EBV-DNA Copy Number Is Predictive for Response to SMILE Chemotherapy for Newly-Diagnosed Stage IV, Relapsed or Refractory Extranodal NK/T-Cell Lymphoma, Nasal Type: Results of NKTSG Phase II Study [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 2873. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/2873>.

38. Kwong YL, Kim WS, Lim ST, et al. SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group. Blood 2012;120:2973-2980. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22919026>.

39. Jiang M, Zhang H, Jiang Y, et al. Phase 2 trial of "sandwich" L-asparaginase, vincristine, and prednisone chemotherapy with radiotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma. Cancer 2012;118:3294-3301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22139825>.

40. Wang L, Wang ZH, Chen XQ, et al. First-line combination of gemcitabine, oxaliplatin, and L-asparaginase (GELOX) followed by involved-field radiation therapy for patients with stage IE/IIE extranodal natural killer/T-cell lymphoma. Cancer 2013;119:348-355. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22811078>.

41. Au WY, Lie AKW, Liang R, et al. Autologous stem cell transplantation for nasal NK/T-cell lymphoma: a progress report on its value. Ann Oncol 2003;14:1673-1676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581277>.

42. Kim HJ, Bang SM, Lee J, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in extranodal NK/T-cell lymphoma: a retrospective comparison with non-transplantation cases. Bone Marrow Transplant 2006;37:819-824. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16547486>.

43. Lee J, Au W-Y, Park MJ, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in extranodal natural killer/T cell lymphoma: a multinational, multicenter, matched controlled study. Biol Blood Marrow Transplant 2008;14:1356-1364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19041057>.

44. Suzuki R, Suzumiya J, Nakamura S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for natural killer-cell lineage neoplasms. Bone Marrow Transplant 2006;37:425-431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16400344>.

45. Suzuki R, Kako S, Hyo R, et al. Comparison of Autologous and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Extranodal NK/T-Cell Lymphoma, Nasal Type: Analysis of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT) Lymphoma Working Group [abstract]. Blood 2011;118:Abstract 503. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/503>.

46. Ennishi D, Maeda Y, Fujii N, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. Leuk Lymphoma 2011;52:1255-1261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21599584>.

47. Li M, Gao C, Li H, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a salvage strategy for relapsed or refractory

actory nasal NK/T-cell lymphoma. Med Oncol 2011;28:840-845. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20414818>.

48. Murashige N, Kami M, Kishi Y, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a promising treatment for natural killer-cell neoplasms. Br J Haematol 2005;130:561-567. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16098071>.

49. Yokoyama H, Yamamoto J, Tohmiya Y, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant following chemotherapy containing l-asparaginase as a promising treatment for patients with relapsed or refractory extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type. Leuk Lymphoma 2010;51:1509-1512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20496989>.

50. Kohrt H, Lee M, Advani R. Risk stratification in extranodal natural killer/T-cell lymphoma. Expert Rev Anticancer Ther 2010;10:1395-1405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20836675>.

## 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%<sup>1</sup>。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<sup>1,2</sup>。约30%的患者还出现皮肤病变<sup>2</sup>。

诊断T-PLL的基本检测包括外周血的形态学检测，以及通过流式细胞术进行足够的免疫表型测定。约半数以上的病例，外周血涂片显示具有圆形或椭圆形细胞核的幼淋巴细胞，余下病例为不规则细胞核（经常伴核卷绕）；大部分病例（约75%）中，典型形态学为中等大小的幼淋巴细胞，具有无颗粒嗜碱胞浆和单个可见核仁，而在其余20%至25%的病例中，为小细胞，核仁可能无法被有效识别<sup>1,3</sup>。外周血流式细胞术分析应包括以下标记物：TdT、CD1a、CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD52和TCR α β。在某些情况下，对骨髓活检样品行免疫组化（IHC）检测可能有用。此类病例中，IHC检测应包括TdT、CD1a、CD2、CD3、CD5和TCL-1。然而，通常情况下，骨髓活检并非确诊T-PLL所必须。T-PLL的免疫表型成熟后胸腺T细胞表型一致，典型免疫表型为TdT-、CD1a-、CD2+、CD5+和CD7+<sup>1,3</sup>。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<sup>1,2</sup>。CD52通常具有高表达<sup>1,4</sup>。T-PLL通常出现骨髓弥漫性浸润，但是仅基于骨髓评估很难建立诊断。组织学特点不是建立该诊断的重要检验方法。T-PLL的细胞遗传学异常较为常见，包括染色体14的倒位或易位，以及最常见的、与TCL-1致癌基因相关的inv(14)(q11;q32)或t(14;14)(q11;q32)的倒位或易位<sup>2,5,6</sup>。尽管较少见，与MTCP-1致癌基因相关的t(X;14)(q28;q11)易位也可能发生。TCL-1和MTCP-1过度表达与T-PLL的发病机制有关<sup>7-9</sup>。染色体8异常也经常出现，主要为8q染色体三体<sup>2,5,6</sup>。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<sup>10,11</sup>。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<sup>10,11</sup>。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过往具有心脏病病史的患者。进行人类T淋巴细胞病毒1型（HTLV-1）抗体的血清学检测可能会有帮助，尤其是对于区分成人T细胞白血病/淋巴瘤和T-PLL（后者应为HTLV-1阴性）。如果ELISA的血清学检测为HTLV-1阳性，应行Western印迹试验以确证。在含阿仑单抗方案治疗前，强烈建议进行活动性感染和巨细胞病毒（CMV）血清学筛查。

### 治疗方案选择

对于少数无症状、病程更为惰性的患者，在症状出现前，进行观察是合理的措施。但是，在大多数T-PLL病例中，疾病出现时就会表现出症状。T-PLL是一种侵袭性恶性肿瘤，具有快速的疾病进展。在一项早期研究中，T-PLL患者（N=78）接受烷化剂、喷司他丁或CHOP（环磷酰胺、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<sup>2</sup>。在一项回顾性

分析中，后胸腺T细胞恶性肿瘤患者（初治和过往进行过治疗）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%<sup>12</sup>。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<sup>12</sup>。

最近，在初治和过往未进行治疗的T-PLL患者中，抗CD52单克隆抗体阿仑单抗显示出高缓解率<sup>13-16</sup>。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%）<sup>14</sup>。中位无病期（从治疗结束至疾病复发）为7个月。在过往进行过治疗的患者（n=37）中，过往治疗均未取得CR，并且61.5%的患者对过往治疗耐药<sup>14</sup>。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）<sup>14</sup>。一项后续报告显示相似结果，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%<sup>13</sup>。在对T-PLL患者进行的一项较大规模（N=76；先前治疗过，n=72）的研究中，静脉注射（IV）阿仑单抗治疗后，ORR为51%（CR率为39.5%）；在4位接受阿仑单抗作为一线治疗的患者中，3位取得CR<sup>15</sup>。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<sup>15</sup>。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<sup>13</sup>。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<sup>14,15</sup>。

在T-PLL患者中也对阿仑单抗作为联合治疗的一部分进行了评估。一项二期研究在T细胞恶性肿瘤患者中对阿仑单抗联合喷司他丁进行了评估，结果显示T-PLL患者亚组（n=13）的ORR为69%，CR率为62%<sup>17</sup>。该亚组患者的中位PFS和OS分别为8个月和10个月。该研究包括过往接受过治疗的患者和初治患者<sup>17</sup>。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；过往治疗过，n=6）中，对FCM（氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌）初始化疗疗程中缓解的患者，序贯给予阿仑单抗（作为巩固治疗）<sup>18</sup>。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<sup>18</sup>。该研究（N=25；曾行治疗，n=9）的最近一项随访报告显示，FCM后ORR为68%，CR为24%<sup>19</sup>。阿仑单抗巩固治疗后，ORR增至92%，CR达48%（意向性分析人群）。中位PFS和OS分别为12个月和17个月。TCL-1表达水平较高患者的PFS较短。在接受阿仑单抗巩固性治疗的患者中（n=21），13名患者出现CMV再激活（62%）；9名患者为临床相关CMV感染（43%）<sup>19</sup>。该治疗方法的疗效令人满意；然而，针对较高的CMV再激活率，需要进行仔细监测（及在病毒载量升高时先驱性抗病毒治疗）以预防发生CMV相关并发症。

许多个体病例研究对异基因造血干细胞移植（HSCT）在T-PLL患者中的潜在作用进行了报告<sup>14,20-23</sup>。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<sup>24</sup>。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)<sup>24</sup>。在对来源于数据库的资料进行的回顾性分析中评估了异基因HSCT对T-PLL患者的疗效<sup>25-27</sup>。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%<sup>25</sup>。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%<sup>25</sup>。在另一项研究中,基于EBMT数据库资料评估了异基因HSCT对T-PLL患者的疗效(N=41)<sup>26</sup>。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<sup>26</sup>。首次缓解(CR或部分缓解[PR])中接受HSCT的患者倾向于具有较低的复发率(2年复发率:30%对46%)和较高的无事件生存率(2年无事件生存率:39%对15%),均好于疾病晚期进行移植的患者。根据多因素分析,全身照射(TBI)预处理以及确诊和移植间的较短间隔,是异基因HSCT较长RFS的重要独立预测因素。被评估的指标均不是OS结果的独立预测因素<sup>26</sup>。在另一项最近回顾性研究中,基于源自法国多中心试验的资料(N=20;完全缓解期移植, n=9)评估了异基因HSCT对T-PLL患者的疗效<sup>27</sup>。大多数患者(85%)在HSCT前接受了利妥昔单抗治疗。异基因HSCT后CR率为85%。中位随访29个月,10名患者仍然存活,其中7名患者处于完全缓解。6名患者(30%)发生TRM,其中2名患者发生早期TRM。4名患者死于疾病进展。预期3年PFS和OS率分别为29%和42%<sup>27</sup>。3年的TRM率为38%。复发几率为51%,中位至复发时间(HSCT后)为14个月<sup>27</sup>。尽管已有的数据是基于回顾性评估结果,但是异基因HSCT可能是T-PLL患者亚组获得长期疾病控制的最佳选择。

对于T-PLL患者使用自体HSCT,已经公布的数据非常有限。上述在大部分过往接受过治疗的患者中评估阿仑单抗的研究中,一小组患者(n=7)在

经阿仑单抗治疗取得CR后,进行自体HSCT<sup>14</sup>。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个月出现复发,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<sup>14</sup>。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<sup>24</sup>。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%)<sup>24</sup>。所有进行自体HSCT患者的中位OS(从开始阿仑单抗治疗起)为52个月,优于接受单独阿仑单抗治疗的患者(20个月)。自体对异基因HSCT间的OS没有统计学上的显著差异(52个月对33个月)<sup>24</sup>。但是,由于现有数据有限,自体HSCT在T-PLL治疗中的作用还没有确定性的结论。

### NCCN建议

鉴于T-PLL的预后较差,《NCCN指南》专家组建议患者参加临床试验,接受最新方案的治疗。没有合适临床试验的情况下,建议有症状的T-PLL患者接受含阿仑单抗的方案作为初始治疗。有资料显示采用皮下注射阿仑单抗给药途径的缓解率较低<sup>13,28</sup>,专家组建议采用静脉注射阿仑单抗给药途径。初始治疗方案包括静脉注射阿仑单抗的单药治疗,或阿仑单抗联合喷司他丁治疗。也可以考虑FCM继以静脉注射阿仑单抗的序贯治疗。考虑到阿仑单抗治疗后,病毒再激活和机会性感染的潜在风险(如CMV再激活/感染、卡氏肺囊虫肺炎[PCP]),患者应进行抗病毒预防性治疗和PCP的预防性治疗(如TMP-SMX)。此外,应使用定量PCR测定常规监测CMV再激活,给予先驱性抗病毒治疗(若合适)(见指南NHL支持治疗章节)。

对于初始治疗后取得缓解（CR或部分缓解[PR]）的患者，如果有匹配的供者，并且患者的体能能够承受移植手术，建议进行异基因HSCT的巩固治疗。对于初治缓解后复发的患者，或治疗后无缓解的患者（或治疗期间出现疾病进展），二线治疗方案包括参加临床试验（首选）或更换为一线治疗中未使用过的方案。

## T-PLL章节参考文献

1. Dearden CE. T-cell prolymphocytic leukemia. Clin Lymphoma M yeloma 2009;9 Suppl 3:S239-243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19778847>.
2. Matutes E, Brito-Babapulle V, Swansbury J, et al. Clinical and laboratory features of 78 cases of T-prolymphocytic leukemia. Blood 1991;78:3269-3274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1742486>.
3. Catovsky D, Muller-Hermelink HK, Ralfkiaer E, eds. T-cell prolymphocytic leukaemia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours or Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th). Lyon2008.
4. Ginaldi L, De Martinis M, Matutes E, et al. Levels of expression of CD52 in normal and leukemic B and T cells: correlation with in vivo therapeutic responses to Campath-1H. Leuk Res 1998;22:185-191. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9593475>.
5. Brito-Babapulle V, Catovsky D. Inversions and tandem translocations involving chromosome 14q11 and 14q32 in T-prolymphocytic leukemia and T-cell leukemias in patients with ataxia telangiectasia. Cancer Genet Cytogenet 1991;55:1-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1913594>.
6. Maljaei SH, Brito-Babapulle V, Hiorns LR, Catovsky D. Abnormalities of chromosomes 8, 11, 14, and X in T-prolymphocytic leukemia studied by fluorescence in situ hybridization. Cancer Genet Cytogenet 1998;103:110-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9614908>.
7. Gritti C, Dastot H, Soulier J, et al. Transgenic mice for M TCP1 develop T-cell prolymphocytic leukemia. Blood 1998;92:368-373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9657733>.
8. Herling M, Patel KA, Teitell MA, et al. High TCL1 expression and intact T-cell receptor signaling define a hyperproliferative subset of T-cell prolymphocytic leukemia. Blood 2008;111:328-337. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17890451>.
9. Virgilio L, Lazzeri C, Bichi R, et al. Deregulated expression of TCL1 causes T cell leukemia in mice. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:3885-3889. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9520462>.
10. Stilgenbauer S, Schaffner C, Litterst A, et al. Biallelic mutations in the ATM gene in T-prolymphocytic leukemia. Nat Med 1997;3:1155-1159. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9334731>.
11. Stoppa-Lyonnet D, Soulier J, Lauge A, et al. Inactivation of the ATM gene in T-cell prolymphocytic leukemias. Blood 1998;91:3920-3926. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9573030>.
12. Mercieca J, Matutes E, Dearden C, et al. The role of pento statin in the treatment of T-cell malignancies: analysis of response rate in 145 patients according to disease subtype. J Clin Oncol 1994;12:2588-2593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7989933>.
13. Dearden CE, Khot A, Else M, et al. Alemtuzumab therapy in T-cell prolymphocytic leukaemia: comparing efficacy in a series

s treated intravenously and a study piloting the subcutaneous route. Blood 2011;118:5799-5802. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21948296>.

14. Dearden CE, Matutes E, Cazin B, et al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. Blood 2001; 98:1721-1726. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11535503>.

15. Keating MJ, Cazin B, Coutre S, et al. Campath-1H treatment of T-cell prolymphocytic leukemia in patients for whom at least one prior chemotherapy regimen has failed. J Clin Oncol 2002; 20:205-213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773171>.

16. Pawson R, Dyer MJ, Barge R, et al. Treatment of T-cell prolymphocytic leukemia with human CD52 antibody. J Clin Oncol 1997;15:2667-2672. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9215839>.

17. Ravandi F, Aribi A, O'Brien S, et al. Phase II study of alemtuzumab in combination with pentostatin in patients with T-cell neoplasms. J Clin Oncol 2009;27:5425-5430. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805674>.

18. Hopfinger G, Busch R, Barbara E, et al. TPLL-1 Protocol of the German CLL Study Group (GCLLSG) - A Prospective Phase II Trial of Fludarabine Phosphate, Mitoxantrone and Cyclophosphamide (FMC) Followed by Alemtuzumab Consolidation in T-PLL [abstract]. Blood 2007;110:Abstract 2039. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/110/11/2039>.

19. Hopfinger G, Busch R, Pflug N, et al. Sequential chemotherapeutic therapy of fludarabine, mitoxantrone, and cyclophosphamide i

nduction followed by alemtuzumab consolidation is effective in T-cell prolymphocytic leukemia. Cancer 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23512246>.

20. Collins RH, Pineiro LA, Agura ED, Fay JW. Treatment of T prolymphocytic leukemia with allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1998;21:627-628. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9580345>.

21. de Lavallade H, Faucher C, Furst S, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in a patient with T-cell prolymphocytic leukemia: graft-versus-tumor effect and long-term remission. Bone Marrow Transplant 2006; 37:709-710. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474410>.

22. Garderet L, Bittencourt H, Kaliski A, et al. Treatment of T-prolymphocytic leukemia with nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation. Eur J Haematol 2001;66:137-139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11168523>.

23. Murase K, Matsunaga T, Sato T, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in a patient with T-prolymphocytic leukemia with small-intestinal involvement. Int J Clin Oncol 2003;8:391-394. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14663643>.

24. Krishnan B, Else M, Tjonnfjord GE, et al. Stem cell transplantation after alemtuzumab in T-cell prolymphocytic leukaemia results in longer survival than after alemtuzumab alone: a multicentre retrospective study. Br J Haematol 2010;149:907-910. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20201944>.



25. Kalaycio ME, Kukreja M, Woolfrey AE, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant for prolymphocytic leukemia. Biol Blood Marrow Transplant 2010;16:543-547. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19961946>.

26. Wiktor-Jedrzejczak W, Dearden C, de Wreede L, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in T-prolymphocytic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the Royal Marsden Consortium. Leukemia 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116553>.

27. Guillaume T, Beguin Y, Leblond V, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for T-Prolymphocytic leukemia: A Retrospective Analysis From the Societe francaise De Grefe De Moelle Et De Therapie Cellulaire [abstract]. Blood 2012; 120:Abstract 2008. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/2008>.

28. Khot AtS, Matutes E, Kaczmarek PA, et al. Alemtuzumab Administered by Subcutaneous Route Is Less Effective Than Intravenous Route for First Line Therapy of T-Cell Prolymphocytic Leukemia: Results of a Pilot Study (UKCLL05) [abstract]. Blood 2008;112:Abstract 4204. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/4204>.

## 移植后淋巴细胞增生性疾病

移植后淋巴增殖性疾病（PTLD）是实体器官移植（SOT）或异基因造血干细胞移植（HSCT）后，与免疫抑制相关的一组异质性淋巴组织肿瘤<sup>1-4</sup>。自体HSCT后的PTLD极为罕见。对于异基因HSCT和SOT后的PTLD，大部分都起源于B细胞而且通常与Epstein Barr病毒（EBV）有关<sup>2,5-8</sup>。尽管少见，也可发生T细胞或NK细胞起源的PTLD（EBV相关者约占30%病例），并常较晚发生（一病例系列中，在移植后中位6年发病）<sup>9</sup>。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）<sup>10-12</sup>。基因表达谱分析显示EBV阴性的PTLD在生物学上不同于EBV相关PTLD<sup>13,14</sup>。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<sup>2,3,15-20</sup>。

异基因HSCT后发生PTLD的几率范围约为1%-3%，稍微高于接受脐带血移植的患者发生率<sup>1,21-24</sup>。这些PTLD绝大部分发病较早，在移植后6-12个月内发病<sup>1,21-23</sup>。根据器官移植类型不同，SOT后发生PTLD的几率范围约为1%-10%<sup>2,25-28</sup>。小肠移植发生PTLD的几率最高，约20%<sup>2,29</sup>。SOT后发生的PTLD病例中超过50%是在移植后12个月以上被诊断出来<sup>26,28,30,31</sup>。儿童患者发生PTLD的几率通常高于成年患者<sup>2,8,21,29,31</sup>。PTLD确诊后（SOT后）中位生存期范围约为10-32个月<sup>8,26,28,32,33</sup>。异基因HSCT后发生的PTLD病例生存结局很差<sup>21</sup>。

EBV和巨细胞病毒（CMV）的血清学状况（受体和供体）、年龄、器官移植类型、免疫抑制剂的类型（可能与免疫抑制的程度相关）、移植后的时间等因素，均影响到PTLD的发病<sup>2,34-37</sup>。在进行异基因HSCT的患者中，导致PTLD发病风险增加的因素包括供者移植物T细胞耗竭、非亲缘供者或HLA不匹配的亲缘供者、以及用于预防和治疗移植物抗宿主病（GVHD）的抗T细胞治疗（如抗胸腺细胞球蛋白[ATG]或抗CD3单克隆抗体）<sup>1,20-23</sup>。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

（比如肠、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（比如ATG或OKT3）<sup>2,10,31,36-38</sup>。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<sup>31,38-40</sup>。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<sup>37,41,42</sup>。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<sup>7,32,43,44</sup>。

考虑到无特异性临床表现、以及组织病理学和免疫病理学表现的异质性，PTLD的诊断和分类具有一定的挑战性。此外，PTLD亚型可能在同一个体中出现重叠。在2008年WHO分类中，把PTLD分为四个主要类型：早期病变、单形性PTLD、多形性PTLD和经典霍奇金淋巴瘤（cHL）型PTLD<sup>3</sup>。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<sup>45</sup>。早期病变包括2种组织学亚型，浆细胞过度增生和传染性单核细胞增多症样PTLD<sup>3</sup>。单形性组织学是最常见的PTLD亚型<sup>28,30,46,47</sup>，类似于免疫功能正常个体中B细胞淋巴瘤（惰性淋巴瘤除外）或T细胞/NK细胞淋巴瘤的一种。EBV病毒血清学状态可以根据细胞谱的不同而有所不同；大部分单形性B细胞PTLD为EBV阳性，而大部分T细胞PTLD为EBV阴性<sup>9,45</sup>。单形性PTLD最类似于弥漫性大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<sup>3</sup>。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<sup>3</sup>。

## 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<sup>3,48,49</sup>。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<sup>50,51</sup>。单形性PTLD（71%的中心母细胞DLBCL）中可检测到BCL-6的表达，而在多形性PTLD中却始终无表达。92%的多形性PTLD优先表达MUM1<sup>50</sup>。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<sup>50,51</sup>。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 $\kappa$ ， $\lambda$ 轻链。建议用流式细胞仪分析细胞表面标记物CD3、CD5、CD7、CD4、CD8、CD19、CD20、CD10、 $\kappa$ 和 $\lambda$ 。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 $\kappa$ 和 $\lambda$ 。

EBV感染状态的评估是诊断性检查的另一重要组成部分。可通过IHC检测潜伏膜蛋白1（LMP1）或通过EBV编码RNA的原位杂交技术（EBER-ISH）来检测EBV。EBER-ISH比免疫组化检测更为敏感<sup>48</sup>，在EBV-LMP1呈阴性时推荐使用。若EBV-LMP1免疫染色检查阳性，则不需行EBER-ISH检查。某些情况下，通过Southern印迹检测EBV也有助于疾病的诊断。

免疫球蛋白重链（IGH）基因突变见于大部分B细胞PTLD病例，早期病变除外<sup>45,51,52</sup>。MYC、NRAS和TP53的遗传改变仅见于单形性PTLD<sup>45,53</sup>。BCL6突变则与较短的生存期和疗效差有关<sup>54</sup>。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过往史进行评估。应对胸部、腹部和盆腔进行CT扫描。在某些病例中，PET-CT扫描及脑部MRI可能有用。此外，如果考虑使用含蒽环类药物方案或含蒽二酮的治疗方案，可对患者进行MUGA扫描或超声心动图检查。考虑到患者进行免疫治疗（士利妥昔单抗）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<sup>55-57</sup>。EBV血清学检测用于评估原发感染对再激活可能有助于疾病诊治。如上文所述，CMV感染也与EBV血清阴性患者中PTLD风险增加有关<sup>37,41</sup>。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<sup>58</sup>。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<sup>2,44,58,59</sup>。一项前瞻性二期研究在SOT后成年PTLD患者（N=20；n=16位可评估）中对一种序贯治疗方法（即首先RI，如果未达到完全缓解（CR），然后 $\alpha$ 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）<sup>60</sup>。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<sup>60</sup>。因为大部分PTLD都与潜



伏EBV有关，抗病毒治疗的作用一直存在争议。在免疫功能低下的患者中，大约40%的EBV相关淋巴增殖性疾病都报告存在EBV-DNA在体内复制<sup>61,62</sup>。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<sup>63</sup>。

几项二期研究和回顾性分析证实了利妥昔单抗单药治疗B细胞PTLD患者的疗效<sup>64-70</sup>。一项前瞻性多中心二期研究在SOT后PTLD患者中（N=46；n=43位可评估）发现，利妥昔单抗诱导44%的患者缓解（CR率为28%），一年总体生存（OS）率为67%<sup>65</sup>。另一项前瞻性多中心二期研究证实，在实体器官移植后PTLD患者（N=38）中，长期使用利妥昔单抗治疗（如2个疗程的利妥昔单抗）诱导的完全缓解率高（60.5%；包括接受第二个疗程的患者），而且毒性没有增加<sup>71</sup>。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%<sup>71</sup>。一项对SOT后PTLD患者（N=80）的多中心回顾性分析中，所有患者接受了初始RI治疗，74%患者接受了利妥昔单抗治疗±化疗<sup>67</sup>。所有患者的3年无进展生存率（PFS）和OS率分别为57%和62%。初始治疗纳入利妥昔单抗与未接受利妥昔单抗的治疗组相比，显著提高3年PFS（70%对21%）和OS（73%对33%）率<sup>67</sup>。

以蒽环类药物为基础的化疗±利妥昔单抗，也被证实对PTLD患者是有效的<sup>43,66,72-75</sup>。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%）<sup>43</sup>。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%<sup>43</sup>。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，且移植损伤风险是降低的<sup>76,77</sup>。

如上所述，一项回顾性研究显示，利妥昔单抗±化疗改善PTLD患者的结果<sup>67</sup>。最近，一项前瞻性多中心II期研究评估了利妥昔单抗（4周剂量）继以CHOP-21（4周期）联用G-CSF的序贯性化学免疫治疗，对初始RI治疗

失败的PTLD患者（N=74；n=70可评估）的疗效<sup>78</sup>。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%<sup>78</sup>。最常见的3或4级毒性反应包括白细胞减少（68%）和感染事件（41%）。CHOP的治疗相关死亡率为11%<sup>78</sup>。根据对利妥昔单抗的初始反应对该试验进行了修订，以引入危险分级治疗方案。据此，低危患者（初始利妥昔单抗治疗后获完全缓解）接受利妥昔单抗单药巩固治疗，高危患者（初始利妥昔单抗治疗后未达完全缓解）接受含R-CHOP-21（4周期）的化学免疫治疗并联合G-CSF<sup>79</sup>。对于参与危险分级方案试验的患者（N=91；n=80可评估），ORR为93%（CR为78%）。初始单用利妥昔单抗的CR率为27%。中位随访3年以上，低危组（后续接受利妥昔单抗巩固治疗；n=23）的复发率为13%。对于初始利妥昔单抗治疗后发生疾病进展的患者（n=23），后续R-CHOP治疗的CR率为65%；该CR率高于疾病进展后（初始利妥昔单抗后）后续接受CHOP方案（原研究方案）的患者27%的CR率<sup>79</sup>。采用危险分级方案的3年OS率为70%，优于原研究方案的OS率61%（虽然无统计学差异）。此危险分级序贯性治疗方法为低危PTLD患者省去了化疗，而为高危患者增加了更有效的化学免疫治疗方案（R-CHOP）<sup>79</sup>。

一些研究已对自体或异基因EBV特异性细胞毒素T淋巴细胞（EBV-CTL）过继免疫治疗进行了评估<sup>80-85</sup>。小规模研究显示自体EBV-CTL能够避免PTLD在SOT受者中的发病，而且这些受者被认为具有发生PTLD的高风险<sup>80,85</sup>。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<sup>84</sup>。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%<sup>83</sup>。该研究也显示在长期随访中，功能性EBV-CTL持续高达9年。一项前瞻性多中心二期研究在常规治疗失败的PTLD患者（N=33）中对异基因EBV-CTL进行了评估<sup>82</sup>。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%<sup>82</sup>。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理PTLD中的作用。

### NCCN建议

#### 一线治疗和初始缓解

PTLD的治疗方案取决于组织学亚型，并应当个体化。如果可能，所有PTLD患者的初始治疗方法中均应包括RI。应注意的是，患者对RI治疗的反应差别很大，RI治疗期间需对患者进行密切监测。重要的是，RI的开始和进行应与移植组相协调，以最小化移植排斥反应的风险。

对于早期病变的患者，一线治疗可以包括RI单独治疗。对于该方法下取得CR的患者，免疫抑制治疗的再增量应遵循个体化原则，需考虑初始RI的程度和器官同种异体移植的性质；应联合移植组做出决定<sup>35, 60, 86</sup>。可以通过PCR监测EBV病毒载量。对于RI单独治疗后顽固性或进展性早期病变患者，应根据二线治疗方案进行治疗（详见下文）。

对于存在局限性多形性PTLD的患者，治疗方案应包括RI，如果可能，联合进行RT±利妥昔单抗、手术±利妥昔单抗或利妥昔单抗单药治疗。对于存在全身性多形性PTLD的患者，《NCCN指南》专家组建议进行RI，如果可能，联合进行利妥昔单抗单药治疗或包含利妥昔单抗的化学免疫治疗方案（同时或序贯联合治疗）。对于初始治疗取得CR的（全身或局限

性）多形性PTLD患者，可以进行观察或继续RI（如果可能）±利妥昔单抗维持治疗。对于初始治疗后的顽固性或进展性病变患者，应根据二线治疗方案进行治疗（详见下文）。

单形性PTLD患者的治疗方法应基于针对独特组织学特点的标准治疗方案。可选治疗方案包括RI，如果可能，和/或利妥昔单抗单药治疗或包含利妥昔单抗的化学免疫治疗方案（同时或序贯治疗）；利妥昔单抗单药治疗只能考虑作为没有高度症状或由于合并症不能耐受化疗的患者的阶梯式治疗方法的一部分。对于初始治疗取得CR的患者，应根据针对该组织学类型的指南进行监测/随访。对于初始治疗后的顽固性或进展性病变患者，应根据二线治疗方案进行治疗（详见下文）。

#### 二线治疗

二线治疗中的治疗方案取决于初始治疗达到的缓解程度和组织学亚型。对于RI单独治疗后顽固性或进展性早期病变患者，建议将利妥昔单抗作为二线治疗。

对于初始治疗后的顽固性或进展性多形性PTLD患者，还可以化学免疫治疗或EBV CTL输注（如果EBV阳性）。这种情况下，如果存在合适的临床试验，患者也可以考虑参加。

对于初始治疗后存在顽固性或进展性疾病的单形性PTLD患者，二线治疗选择取决于之前的治疗方案。RI作为初始治疗的患者可以选择利妥昔单抗或化学免疫治疗方案，而接受利妥昔单抗单药治疗作为初始治疗的患者应当采用化学免疫治疗。在这两种情况下，其他可选治疗方法包括参加合适的临床试验（如果有）或加入EBV CTL输注（如果EBV阳性）。

## PTLD章节参考文献

1. Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood* 1999;94:2208-2216. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10498590>.
2. Jacobson CA, LaCasce AS. Lymphoma: risk and response after solid organ transplant. *Oncology (Williston Park)* 2010;24:936-944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21138175>.
3. Swerdlow SH, Webber SA, Chadburn A, Ferry JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues* (ed 4th). Lyon: IARC; 2008.
4. Wagner H-J, Rooney CM, Heslop HE. Diagnosis and treatment of posttransplantation lymphoproliferative disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:1-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11846351>.
5. Berg LC, Copenhaver CM, Morrison VA, et al. B-cell lymphoproliferative disorders in solid-organ transplant patients: detection of Epstein-Barr virus by in situ hybridization. *Hum Pathol* 1992;23:159-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1310951>.
6. Leblond V, Sutton L, Dorent R, et al. Lymphoproliferative disorders after organ transplantation: a report of 24 cases observed in a single center. *J Clin Oncol* 1995;13:961-968. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7707124>.

7. Leblond V, Dhedin N, Mamzer Bruneel MF, et al. Identification of prognostic factors in 61 patients with posttransplantation lymphoproliferative disorders. *J Clin Oncol* 2001;19:772-778. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157030>.
8. Morrison VA, Dunn DL, Manivel JC, et al. Clinical characteristics of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Am J Med* 1994;97:14-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8030652>.
9. Herreman A, Dierickx D, Morscio J, et al. Clinicopathologic characteristics of posttransplant lymphoproliferative disorders of T-cell origin: single-center series of nine cases and meta-analysis of 147 reported cases. *Leuk Lymphoma* 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23402267>.
10. Knight JS, Tsodikov A, Cibrik DM, et al. Lymphoma after solid organ transplantation: risk, response to therapy, and survival at a transplantation center. *J Clin Oncol* 2009;27:3354-3362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451438>.
11. Leblond V, Davi F, Charlotte F, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders not associated with Epstein-Barr virus: a distinct entity? *J Clin Oncol* 1998;16:2052-2059. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626203>.
12. Nelson BP, Nalesnik MA, Bahler DW, et al. Epstein-Barr virus-negative post-transplant lymphoproliferative disorders: a distinct entity? *Am J Surg Pathol* 2000;24:375-385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10716151>.
13. Craig FE, Johnson LR, Harvey SA, et al. Gene expression profiling of Epstein-Barr virus-positive and -negative monomorphic B-cell posttransplant lymphoproliferative disorders. *Diagn*

Mol Pathol 2007;16:158-168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17721324>.

14. Morscio J, Dierickx D, Ferreira JF, et al. Gene Expression Profiling Reveals Clear Differences Between EBV-Positive and EBV-Negative Posttransplant Lymphoproliferative Disorders. Am J Transplant 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23489474>.

15. Chadburn A, Suciuc-Foca N, Cesarman E, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorders arising in solid organ transplant recipients are usually of recipient origin. Am J Pathol 1995;147:1862-1870. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7495309>.

16. Gulley ML, Swinnen LJ, Plaisance KT, Jr., et al. Tumor origin and CD20 expression in posttransplant lymphoproliferative disorder occurring in solid organ transplant recipients: implications for immune-based therapy. Transplantation 2003;76:959-964. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14508361>.

17. Peterson MR, Emery SC, Yung GL, et al. Epstein-Barr virus-associated posttransplantation lymphoproliferative disorder following lung transplantation is more commonly of host origin. Arch Pathol Lab Med 2006;130:176-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16454557>.

18. Petit B, Le Meur Y, Jaccard A, et al. Influence of host-recipient origin on clinical aspects of posttransplantation lymphoproliferative disorders in kidney transplantation. Transplantation 2002;73:265-271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11821742>.

19. Weissmann DJ, Ferry JA, Harris NL, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorders in solid organ recipients are predominantly aggressive tumors of host origin. Am J Clin Pathol 1995;103:748-755. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7785662>.

20. Zutter MM, Martin PJ, Sale GE, et al. Epstein-Barr virus lymphoproliferation after bone marrow transplantation. Blood 1988;72:520-529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2840986>.

21. Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, et al. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. J Clin Oncol 2003;21:1352-1358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12663726>.

22. Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood 2009;113:4992-5001. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264919>.

23. Micallef IN, Chhanabhai M, Gascoyne RD, et al. Lymphoproliferative disorders following allogeneic bone marrow transplantation: the Vancouver experience. Bone Marrow Transplant 1998;22:981-987. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9849695>.

24. Omar H, Hagglund H, Gustafsson-Jernberg A, et al. Targeted monitoring of patients at high risk of post-transplant lymphoproliferative disease by quantitative Epstein-Barr virus polymerase chain reaction. Transpl Infect Dis 2009;11:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19497070>.

25. Di Benedetto F, Lauro A, Masetti M, et al. Outcomes after adult isolated small bowel transplantation: experience from a single European centre. *Dig Liver Dis* 2005;37:240-246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15788207>.
26. Kremer BE, Reshef R, Misleh JG, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder after lung transplantation: a review of 35 cases. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:296-304. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22112992>.
27. Taylor AL, Marcus R, Bradley JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:155-167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15979320>.
28. Wudhikarn K, Holman CJ, Linan M, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders in lung transplant recipients: 20-yr experience at the University of Minnesota. *Clin Transplant* 2011;25:705-713. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21077949>.
29. Nalesnik M, Jaffe R, Reyes J, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in small bowel allograft recipients. *Transplant Proc* 2000;32:1213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10995914>.
30. Muti G, Cantoni S, Oreste P, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders: improved outcome after clinico-pathologically tailored treatment. *Haematologica* 2002;87:67-77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11801467>.
31. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004;4:222-230. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14974943>.
32. Ghobrial IM, Habermann TM, Ristow KM, et al. Prognostic factors in patients with post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) in the rituximab era. *Leuk Lymphoma* 2005;46:191-196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15621801>.
33. Oton AB, Wang H, Leleu X, et al. Clinical and pathological prognostic markers for survival in adult patients with post-transplant lymphoproliferative disorders in solid transplant. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1738-1744. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18798108>.
34. Post-transplantation lymphoproliferative disorder and OKT3. *N Engl J Med* 1991;324:1437-1439. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2020303>.
35. Swinnen LJ. Transplantation-related lymphoproliferative disorder: a model for human immunodeficiency virus-related lymphomas. *Semin Oncol* 2000;27:402-408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10950366>.
36. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, et al. Increase in incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 1990;323:1723-1728. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2100991>.
37. Walker RC, Marshall WF, Strickler JG, et al. Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. *Clin Infect Dis* 1995;20:1346-1353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7620022>.



38. Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. Transplantation 2005;80:1233-1243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314791>.
39. Cao S, Cox KL, Berquist W, et al. Long-term outcomes in pediatric liver recipients: comparison between cyclosporin A and tacrolimus. Pediatr Transplant 1999;3:22-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10359027>.
40. Younes BS, McDiarmid SV, Martin MG, et al. The effect of immunosuppression on posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant patients. Transplantation 2000;70:94-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10919581>.
41. Manez R, Breinig MC, Linden P, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in primary Epstein-Barr virus infection after liver transplantation: the role of cytomegalovirus disease. J Infect Dis 1997;176:1462-1467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9395355>.
42. Stevens SJ, Verschuuren EA, Pronk I, et al. Frequent monitoring of Epstein-Barr virus DNA load in unfractionated whole blood is essential for early detection of posttransplant lymphoproliferative disease in high-risk patients. Blood 2001;97:1165-1171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11222357>.
43. Choquet S, Trappe R, Leblond V, et al. CHOP-21 for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) following solid organ transplantation. Haematologica 2007;92:273-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296588>.
44. Tsai DE, Hardy CL, Tomaszewski JE, et al. Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. Transplantation 2001;71:1076-1088. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11374406>.
45. Tsao L, Hsi ED. The clinicopathologic spectrum of posttransplantation lymphoproliferative disorders. Arch Pathol Lab Med 2007;131:1209-1218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17683183>.
46. Dierickx D, Tousseyn T, Sagaert X, et al. Single-center analysis of biopsy-confirmed posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, clinicopathological characteristics and prognostic factors. Leuk Lymphoma 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23442063>.
47. Majhail NS. Secondary cancers following allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults. Br J Haematol 2011;154:301-310. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21615719>.
48. Harris NL, Ferry JA, Swerdlow SH. Posttransplant lymphoproliferative disorders: summary of Society for Hematopathology Workshop. Semin Diagn Pathol 1997;14:8-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9044505>.
49. Parker A, Bowles K, Bradley JA, et al. Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. Br J Haematol 2010;14

9:675-692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20408847>.

50. Capello D, Cerri M, Muti G, et al. Molecular histogenesis of posttransplantation lymphoproliferative disorders. Blood 2003;102:3775-3785. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12907442>.

51. Capello D, Rossi D, Gaidano G. Post-transplant lymphoproliferative disorders: molecular basis of disease histogenesis and pathogenesis. Hematol Oncol 2005;23:61-67. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16216037>.

52. Capello D, Cerri M, Muti G, et al. Analysis of immunoglobulin heavy and light chain variable genes in post-transplant lymphoproliferative disorders. Hematol Oncol 2006;24:212-219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16897790>.

53. Knowles DM, Cesarman E, Chadburn A, et al. Correlative morphologic and molecular genetic analysis demonstrates three distinct categories of posttransplantation lymphoproliferative disorders. Blood 1995;85:552-565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7812011>.

54. Cesarman E, Chadburn A, Liu YF, et al. BCL-6 gene mutations in posttransplantation lymphoproliferative disorders predict response to therapy and clinical outcome. Blood 1998;92:2294-2302. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9746767>.

55. Ryan JL, Fan H, Swinnen LJ, et al. Epstein-Barr Virus (EBV) DNA in plasma is not encapsidated in patients with EBV-related malignancies. Diagn Mol Pathol 2004;13:61-68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15167006>.

56. Wagner HJ, Wessel M, Jabs W, et al. Patients at risk for development of posttransplant lymphoproliferative disorder: plasma versus peripheral blood mononuclear cells as material for quantification of Epstein-Barr viral load by using real-time quantitative polymerase chain reaction. Transplantation 2001;72:1012-1019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11579293>.

57. Tsai DE, Douglas L, Andreadis C, et al. EBV PCR in the diagnosis and monitoring of posttransplant lymphoproliferative disorder: results of a two-arm prospective trial. Am J Transplant 2008;8:1016-1024. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18312608>.

58. Parker A, Bowles K, Bradley JA, et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. Br J Haematol 2010;149:693-705. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20408848>.

59. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, et al. Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. Am J Transplant 2011;11:336-347. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21219573>.

60. Swinnen LJ, LeBlanc M, Grogan TM, et al. Prospective study of sequential reduction in immunosuppression, interferon alpha-2B, and chemotherapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. Transplantation 2008;86:215-222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18645482>.

61. Fan H, Kim SC, Chima CO, et al. Epstein-Barr viral load as a marker of lymphoma in AIDS patients. J Med Virol 2005;75:59-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15543571>.

62. Katz BZ, Raab-Traub N, Miller G. Latent and replicating forms of Epstein-Barr virus DNA in lymphomas and lymphoproliferative diseases. *J Infect Dis* 1989;160:589-598. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2551973>.
63. Hanto DW, Frizzera G, Gajl-Peczalska KJ, et al. Epstein-Barr virus-induced B-cell lymphoma after renal transplantation: acyclovir therapy and transition from polyclonal to monoclonal B-cell proliferation. *N Engl J Med* 1982;306:913-918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6278307>.
64. Blaes AH, Peterson BA, Bartlett N, et al. Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: results of a phase II trial. *Cancer* 2005;104:1661-1667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16149091>.
65. Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2006;107:3053-3057. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16254143>.
66. Elstrom RL, Andreadis C, Aquilino NA, et al. Treatment of PTL with rituximab or chemotherapy. *Am J Transplant* 2006;6:569-576. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16468968>.
67. Evens AM, David KA, Helenowski I, et al. Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era. *J Clin Oncol* 2010;28:1038-1046. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20085936>.
68. Jain AB, Marcos A, Pokharna R, et al. Rituximab (chimeric anti-CD20 antibody) for posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in adults: long-term experience from a single center. *Transplantation* 2005;80:1692-1698. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16378063>.
69. Milpied N, Vasseur B, Parquet N, et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol* 2000;11 Suppl 1:113-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10707791>.
70. Oertel SHK, Verschuuren E, Reinke P, et al. Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). *Am J Transplant* 2005;5:2901-2906. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16303003>.
71. Gonzalez-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ, et al. Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica* 2007;92:1489-1494. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024397>.
72. Buadi FK, Heyman MR, Gocke CD, et al. Treatment and outcomes of post-transplant lymphoproliferative disease: a single institution study. *Am J Hematol* 2007;82:208-214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17022049>.
73. Buell JF, Gross TG, Hanaway MJ, et al. Chemotherapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. *Transplant Pr*

oc 2005;37:956-957. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15848588>.

74. Fohrer C, Caillard S, Koumarianou A, et al. Long-term survival in post-transplant lymphoproliferative disorders with a dose-adjusted ACVBP regimen. *Br J Haematol* 2006;134:602-612. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16889621>.

75. Orjuela M, Gross TG, Cheung Y-K, et al. A pilot study of chemotherapy (cyclophosphamide, prednisone, and rituximab) in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation. *Clin Cancer Res* 2003;9:52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14506193>.

76. Taylor AL, Bowles KM, Callaghan CJ, et al. Anthracycline-based chemotherapy as first-line treatment in adults with malignant posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. *Transplantation* 2006;82:375-381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16906036>.

77. Trappe R, Hinrichs C, Appel U, et al. Treatment of PTLD with rituximab and CHOP reduces the risk of renal graft impairment after reduction of immunosuppression. *Am J Transplant* 2009;9:2331-2337. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19663889>.

78. Trappe R, Oertel S, Leblond V, et al. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:196-206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22173060>.

79. Trappe RU, Dierickx D, Reinke P, et al. Interim analysis of the largest prospective trial to date in adult CD20-positive post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): Introducing risk-stratified sequential treatment (RSST) [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30:Abstract 8030. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15\\_suppl/8030](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/8030).

80. Comoli P, Labirio M, Basso S, et al. Infusion of autologous Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T cells for prevention of EBV-related lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients with evidence of active virus replication. *Blood* 2002;99:2592-2598. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11895798>.

81. Haque T, Wilkie GM, Taylor C, et al. Treatment of Epstein-Barr-virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease with partly HLA-matched allogeneic cytotoxic T cells. *Lancet* 2002;360:436-442. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241714>.

82. Haque T, Wilkie GM, Jones MM, et al. Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial. *Blood* 2007;110:1123-1131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17468341>.

83. Heslop HE, Slobod KS, Pule MA, et al. Long-term outcome of EBV-specific T-cell infusions to prevent or treat EBV-related lymphoproliferative disease in transplant recipients. *Blood* 2010;115:925-935. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19880495>.

84. Rooney CM, Smith CA, Ng CY, et al. Infusion of cytotoxic T cells for the prevention and treatment of Epstein-Barr virus-i



duced lymphoma in allogeneic transplant recipients. Blood 1998;92:1549-1555. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9716582>.

85. Savoldo B, Goss JA, Hammer MM, et al. Treatment of solid organ transplant recipients with autologous Epstein Barr virus-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs). Blood 2006;108:2942-2949. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16835376>.

86. Swinnen LJ. Diagnosis and treatment of transplant-related lymphoma. Ann Oncol 2000;11 Suppl 1:45-48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10707778>.