

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™

非霍奇金淋巴瘤临床实践指南(中国版)

2009年 第一版

(源自英文版 V.2.2009)

Copyright © National Comprehensive Cancer Network 2009. All rights reserved. “NCCN”, the NCCN logo, and “National Comprehensive Cancer Network” are registered trademarks of the National Comprehensive Cancer Network.

The Chinese edition of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Non-Hodgkin's Lymphomas Guideline 2009 is the Chinese adapted version of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Non-Hodgkin's Lymphomas Guideline, V.2.2009 as permitted and endorsed by NCCN. It is the collaborative outcome of the National Comprehensive Cancer Network and Chinese key opinion leaders of the field.

The original guideline and Chinese edition are both available at: <http://www.nccn.org>. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to www.nccn.org. These Guidelines and illustrations herein may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of the NCCN.

These Guidelines are a work in progress that will be refined as often as new significant data becomes available. The NCCN Guidelines are a statement of consensus of its authors regarding their views of currently accepted approaches to treatment. Any clinician seeking to apply or consult any NCCN guideline is expected to use independent medical judgment in the context of individual clinical circumstance to determine any patient's care or treatment. The National Comprehensive Cancer Network makes no warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way.

This publication should not be used for commercial purpose. It is provided for free to Chinese medical professions with the support of the unrestrictive educational grant of Shanghai Roche Pharmaceuticals Ltd. which exerts no influence to the formation of the Chinese edition of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Non-Hodgkin's Lymphomas Guideline 2009.

非霍奇金淋巴瘤

NCCN非霍奇金淋巴瘤专家组成员

* Andrew D. Zelenetz, MD, PhD/Chair † ‡
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Jeremy S. Abramson, MD † ‡
Massachusetts General Hospital Cancer Center

Ranjana H. Advani, MD †
Stanford Comprehensive Cancer Center

John C. Byrd, MD † ‡
Arthur G. James Cancer Hospital & Richard J.
Solove Research Institute at The Ohio State
University

Myron S. Czuczman, MD † ‡
Roswell Park Cancer Institute

Lloyd E. Damon, MD ‡ §
UCSF Helen Diller Family Comprehensive
Cancer Center

Luis Fayad, MD † ‡ ‡
The University of Texas M. D. Anderson Cancer
Center

Andres Forero, MD † ‡ ‡
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Martha J. Glenn, MD † ‡ ‡
Huntsman Cancer Institute at the University of
Utah

Jon P. Gockerman, MD † ‡
Duke Comprehensive Cancer Center

Leo I. Gordon, MD ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center
of Northwestern University

Nancy Lee Harris, MD ≠
Massachusetts General Hospital Cancer
Center

Richard T. Hoppe, MD §
Stanford Comprehensive Cancer Center

* Steven M. Horwitz, MD † ‡
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Mark S. Kaminski, MD †
University of Michigan Comprehensive
Cancer Center

Adetola Kassim, MD, MS ‡ §
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

* Youn H. Kim, MD ☐
Stanford Comprehensive Cancer Center

Ann S. LaCasce, MD †
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Auyporn Nademanee, MD † ‡ §
City of Hope Comprehensive Cancer
Center

Pierluigi Porcu, MD ‡ ‡
Arthur G. James Cancer Hospital &
Richard J. Solove Research Institute at
The Ohio State University

Oliver Press, MD, PhD †
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Leonard Prosnitz, MD §
Duke Comprehensive Cancer Center

Mitchell R. Smith, MD, PhD † ‡
Fox Chase Cancer Center

Lubomir Sokol, MD, PhD † ‡ ‡ §
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research
Institute

Lode Swinnen, MB, ChB ‡
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer
Center at Johns Hopkins

Julie M. Vose, MD ‡ §
UNMC Eppley Cancer Center at The Nebraska
Medical Center

William G. Wierda, MD, PhD ‡
The University of Texas M. D. Anderson
Cancer Center

Joachim Yahalom, MD §
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Furhan Yunus, MD ‡
St. Jude Children's Research
Hospital/University of Tennessee Cancer
Institute

† 肿瘤内科

‡ 血液科/血液肿瘤科

§ 放疗科/肿瘤放疗科

ξ 骨髓移植

≠ 病理科

‡ 内科

☐ 皮肤科

* 编委会成员

NCCN特别鸣谢

NCCN指南中国版专家组 召集人：

孙 燕
中国医学科学院北京协和医学院
肿瘤医院

NCCN代表：

Andrew D. Zelenetz, MD, PhD
Memorial Sloan-Kettering Cancer
Center

NCCN非霍奇金淋巴瘤临床实践指南（中国版）专家组

组 长：

管忠震
中山大学附属肿瘤医院
石远凯
中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院

成 员（按拼音顺序）：

何小慧
中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院
李甘地
四川大学华西医院
林汉良
中山大学附属第一医院
刘尚梅
中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院
刘 霆
四川大学华西医院
马 军
哈尔滨血液病肿瘤研究所
孟凡义
南方医科大学南方医院

执笔人（按拼音顺序）：

高子芬
北京大学病理学系
李晔雄
中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院
林桐榆
中山大学附属肿瘤医院
赵永强
中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院
邱录贵
中国医学科学院北京协和医学院血液学研究所血液病医院
沈 悌
中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院
沈志祥
上海交通大学医学院附属瑞金医院
王华庆
天津医科大学附属肿瘤医院
周立强
中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院
朱 军
北京大学临床肿瘤学院、北京肿瘤医院
朱雄增
复旦大学附属肿瘤医院

目录

[NCCN非霍奇金淋巴瘤专家组成员](#)

[NCCN特别鸣谢](#)

[指南更新概要](#)

[慢性淋巴细胞白血病 \(CLL\) /小淋巴细胞淋巴瘤 \(SLL\) \(CSLL-1\)](#)

[滤泡性淋巴瘤 \(FOLL-1\)](#)

[胃MALT淋巴瘤 \(MALT-1\)](#)

[非胃MALT淋巴瘤 \(NGMLT-1\)](#)

[结内边缘带淋巴瘤 \(NODE-1\)](#)

[脾边缘带淋巴瘤 \(SPLN-1\)](#)

[套细胞淋巴瘤 \(MANT-1\)](#)

[弥漫大B细胞淋巴瘤 \(BCL-1\)](#)

[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 \(AIDS-1\)](#)

[外周T细胞淋巴瘤, 非皮肤性 \(TCEL-1\)](#)

[蕈样肉芽肿/Sezary综合征 \(MFSS-1\)](#)

[原发性皮肤B细胞淋巴瘤 \(CUTB-1\)](#)

[原发性中枢神经系统淋巴瘤 \(见NCCN CNS指南\)](#)

[免疫表型在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用 \(NHODG-A\)](#)

[肿瘤溶解综合征 \(NHODG-B\)](#)

[非霍奇金淋巴瘤疗效标准 \(NHODG-C\)](#)

[利妥昔单抗和病毒再激活 \(NHODG-D\)](#)

[分类](#)

[讨论](#)

[参考文献](#)

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

NCCN对证据和共识的分类：

除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A类共识。

[见NCCN对证据和共识的分类](#)

作为共识，NCCN肿瘤学临床实践指南反映了作者们对目前认可的治疗方法的观点，欲参考或应用这些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。任何寻求使用这些指南的患者或非医生人员应咨询医生关于它们的合理应用。

NCCN肿瘤学临床实践指南编译力求精确表达反映原版英文指南。NCCN不保证指南编译的有效性，也不承认任何无限制性的担保、表达及暗示。NCCN不担保指南编译或指南本身的精确性和完整性。NCCN不保证或担保或陈述指南的应用及应用结果。NCCN及其成员不对涉及指南无限制性应用的任何偶然的、间接的、特殊的、惩罚性或作为结果的补偿费承担任何责任。

指南更新概要

2009年中国版与2008年中国版对比，主要更新内容包括：

新指南**CUTB-1**

- 新增原发性皮肤B细胞淋巴瘤流程图。

NHODG-A

- 指南新增“免疫表型在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用”。每一淋巴瘤亚型均有链接。

NHODG-B

- 新增“肿瘤溶解综合征”。各相应的淋巴瘤亚型均有链接。

NHODG-D

- 新增“利妥昔单抗和病毒再激活”，各相应的淋巴瘤亚型均有链接。

总体改变

- 诊断（基本项目）：新增“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”。
- 关于乙型肝炎病毒检测的脚注新增一项内容，阐明无风险人群或高危人群应进行相关检查。
- PET或PET-CT扫描改为PET-CT扫描。
- 对各亚型的诊断性标志物进行了适当修改。
- 临床检查（基本项目）：新增“育龄期妇女进行妊娠试验（如拟行化疗）”。

慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

- 指南进行了广泛的修订，将单克隆性B淋巴细胞增多症从CLL/SLL中独立出来，CLL则根据是否有17p缺失来进行治疗。

CSLL-C

- 新增内容，列举CLL患者的支持治疗。

CSLL-D

- 根据是否有17p缺失来确定治疗方案。

滤泡性淋巴瘤**FOLL-1**

- 修订脚注“b”，表明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。明确诊断需要进行形态学检查。

- 新增脚注“e”，表明病灶局限的BCL2阴性年轻患者，应考虑为儿童型滤泡性淋巴瘤。

FOLL-3

- 在进一步治疗中，新增局部放疗，以缓解局部症状，并增加相应的脚注“r”。

FOLL-4

- 对于既往很少化疗或未化疗过的患者，治疗方案修改为“化疗（首选以蒽环类为基础的方案，除非存在禁忌证）+利妥昔单抗±放疗”。

FOLL-A

- 脚注“d”新增内容，说明该淋巴结分区图用于在FLIPI标准中计算淋巴结区域数目。

FOLL-B 3-1

- 一线治疗方案中，“CHOP方案后行放射免疫治疗”改为“化疗后继以放射免疫治疗”。同时推荐类别由2B类更改为1类。
- 有关老年或体弱患者的一线治疗方案，补充说明该方案在不能耐受前述的一线方案时应用。
- 二线与后续治疗方案中，苯达莫司汀由2B类推荐改为2A类。
- 二线与后续治疗方案新增FCMR方案（氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌、利妥昔单抗）作为可选方案之一，推荐类别为1类。
- 二线与后续治疗方案中，放射免疫治疗推荐类别由2A类改为1类。
- 新增脚注“k”，说明可进行移植的患者无使用该方案的禁忌证。[MANT-A 3-1](#)。

胃MALT淋巴瘤**MALT-1**

- 诊断（基本项目）：修改基本项目的第2项，指出胃MALT淋巴瘤确诊需行内镜下活检，FNA不足以诊断。
- 诊断（基本项目）：基本项目的第4项新增内容，指出如幽门螺杆菌染色阳性，需行PCR或FISH检测t(11;18)。
- 临床检查：MUGA扫描/超声心动图由基本项目改为在某些情况下有助于诊断的检查。

[转下页](#)

MALT-2

- 分期系统改为胃肠道淋巴瘤的Lugano分期系统。

MALT-3

- 再分期时机由3个月时改为抗感染治疗后3个月。
- 在幽门螺杆菌阳性, 淋巴瘤阳性, 疾病进展或有症状的患者的进一步治疗流程图中, 除放疗外, 新增二线抗生素治疗。

MALT-4

- 再分期时机由3个月时改为放疗后3个月。

非胃MALT淋巴瘤**NGMLT-1**

- 临床检查: MUGA扫描/超声心动图由基本项目改为在某些情况下有助于诊断的检查。
- 新增脚注“b”, “皮肤边缘带B细胞淋巴瘤的皮肤外病变见**CUTB**”。
- 临床检查(在某些情况下有助于诊断的检查): 补充说明骨髓活检±涂片为针对多病灶患者。

结内边缘带淋巴瘤**NODE-1**

- 诊断(基本项目): 新增内容, 指出病灶局限的年轻患者应考虑为儿童型淋巴结边缘带淋巴瘤。
- 临床检查(基本项目): 新增丙型肝炎相关检测。
- 临床检查: MUGA扫描/超声心动图由基本项目改为在某些情况下有助于诊断的检查。

脾边缘带淋巴瘤**SPLN-1**

- 诊断(某些情况下有助于诊断的检查): 新增CLL相关遗传学检查、del(7q 31-32)及冷球蛋白检测。
- 临床检查(基本项目): 新增SPEP和/或免疫球蛋白定量检测。

套细胞淋巴瘤**MANT-1**

- 诊断(在某些情况下有助于诊断的检查): 新增CLL相关遗传学检查。
- 临床检查: 内镜/结肠镜由基本项目改为在某些情况下有助于诊断的检查, 并增加相应的脚注“e”。

MANT-2

- 新增脚注“f”, 指出III、IV期参见MIPI: 套细胞淋巴瘤国际预后指数。

MANT-A 3-1

- 一线治疗方案: 新增NORDIC方案及克拉曲滨±利妥昔单抗。
- 一线巩固治疗方案: 新增临床试验。
- 二线治疗方案新增:
 - 雷那度胺
 - PEPC(泼尼松、依托泊苷、丙卡巴肼、环磷酰胺)±利妥昔单抗
 - Temsirolimus(西罗莫司酯化物)

MANT-B

- 新增内容: MIPI: 套细胞淋巴瘤国际预后指数。

弥漫大B细胞淋巴瘤**BCEL-1**

- 临床检查(在某些情况下有助于诊断的检查): 对腰椎穿刺的指征做出修改。
- 修改脚注“a”, 指出表达生发中心或滤泡中心免疫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DLBCL和伯基特淋巴瘤。确诊需要进行形态学检查。
- 修改脚注“c”, 增加“其他用于亚型分型的标志物”。

BCEL-2

- I、II期, 非巨块型, 不存在不良危险因素的患者的诱导治疗流程图中, 6~8个周期的RCHOP可联合或不联合放疗(放疗为2B类)。
- III、IV期流程图中删除年龄校正的IPI。

BCEL-5

- 巩固治疗/进一步治疗: 新增治疗方案, 指出可在选择性病例中进行大剂量治疗联合异基因干细胞移植。
- 不适宜大剂量治疗及无效的患者的治疗, 新增姑息性放疗作为治疗可选方案之一。

BCEL-B 2-1

- 在一线巩固方案中, 指出大剂量治疗及自体干细胞移植适用于高危患者。
- 二线治疗方案: 指出EPOCH方案可联合或不联合利妥昔单抗。

伯基特淋巴瘤**BURK-1**

- 修改脚注“a”, 指出WHO分类系统可能难以区分DLBCL和伯基特淋巴瘤。
- 新增脚注“b”, 指出由于疾病的复杂性及可治愈性, 首选在专科治疗中

[转下页](#)

心接受治疗。

BURK-2

- 指出低危患者的单个腹外病灶直径“<10 cm”。
- 对于高危及低危患者，当<完全缓解或复发时，治疗方案新增姑息性放疗作为可选方案之一。

BURK-A 2-1

- 对于低危及高危患者的联合方案，新增剂量调整的EPOCH方案（依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素）+ R（方案包括鞘内注射甲氨喋呤），作为可供选择的方案之一。

淋巴瘤细胞淋巴瘤

BLAST-1

- 新增脚注“a”，指出由于疾病的复杂性及可治愈性，首选在专科治疗中心接受治疗。

BLAST-A 3-1

- 新增Berlin-Frankfurt-Munster（BFM）方案。
- 删除“阿糖胞苷+大剂量米托蒽醌”、“大剂量阿糖胞苷+利妥昔单抗或大剂量甲氨喋呤+利妥昔单抗”及“长春新碱/泼尼松标准诱导方案”。

BLAST-A 3-2

- 列举CALGB ALL方案。
- 修改维持化疗时间，指出应根据治疗方案维持治疗满2年。
- 新增脚注“b”，推荐对原发病灶位于纵隔的T淋巴瘤细胞淋巴瘤及残余病灶进行放射治疗。

AIDS相关性B细胞淋巴瘤

AIDS-2

- 伯基特淋巴瘤的治疗和随访流程图中，删除CHOP单独作为治疗方案，并在适当的方案中加入联合或不联合利妥昔单抗。
- 新增Castleman病相关淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、浆母细胞淋巴瘤以及各自的治疗和随访流程。
- 原发中枢神经系统淋巴瘤的治疗和随访流程图中，新增最佳支持治疗。

外周T细胞淋巴瘤

- 标题中新增ALCL(ALK阳性)及ALCL(ALK阴性)，作为其亚型。

TCEL-1

- 新增脚注“b”，提出对T细胞受体基因重排进行分子学诊断。
- 新增脚注“d”，指出在PTCL患者中进行鞘内预防性治疗的作用未明。

TCEL-2

- 新增AITL流程图，与PTCL NOS及ALCL并列。
- 在I、II期，aaIPI高/中高危流程图及III、IV期流程图中，指出6~8个周期的联合化疗可联合或不联合针对局限病灶的放疗。
- 新增脚注“g”，指出对于选择性病例，可进行有关皮质类固醇单药的临床试验。

TCEL-4

- 对于不适宜大剂量治疗或无缓解的患者，治疗方案新增姑息性放疗，作为可供选择的方案之一。

TCEL-B 2-1

- 对于适合进行大剂量治疗的患者，新增GemOx(吉西他滨、奥沙利铂)作为二线治疗方案。
- 对于不适合进行大剂量治疗的患者，新增放疗作为二线治疗方案。

蕁样肉芽肿/Sezary综合征

- 在蕁样肉芽肿/Sezary综合征所有流程图的初始治疗后，完全/部分缓解新增“缓解不充分”。
- 新增脚注“j”，指出难治性疾病是指对先前的联合方案耐药或不耐受。

MFSS-1

- 新增脚注“f”，指出对于孕妇，多种作用于皮肤或全身性治疗药物为禁用，或其安全性未明。应参考具体用药说明。

MFSS-3

- 对于难治性疾病，新增一项可供选择的治疗方案，即在先前未接受过全身皮肤电子线照射（TSEBT）的患者中实施TSEBT。

MFSS-6

- 在淋巴结病变及内脏疾病初始治疗方案中，多药联合化疗新增“±放疗控制局部病变”。
- 在难治性疾病或疾病进展流程图中，“如适合，考虑异基因移植”移到完全/部分缓解或缓解不充分之后。

MFSS-A 3-1

- 在全身治疗的二线方案中新增硼替佐米，为B类。
- 新增脚注“d”，指出在全身皮肤电子线照射后进行全身治疗。

分类

ST-1

更新成熟B细胞、T细胞、NK细胞淋巴瘤的分类系统，采用2008年WHO分类。

诊断

基本项目：

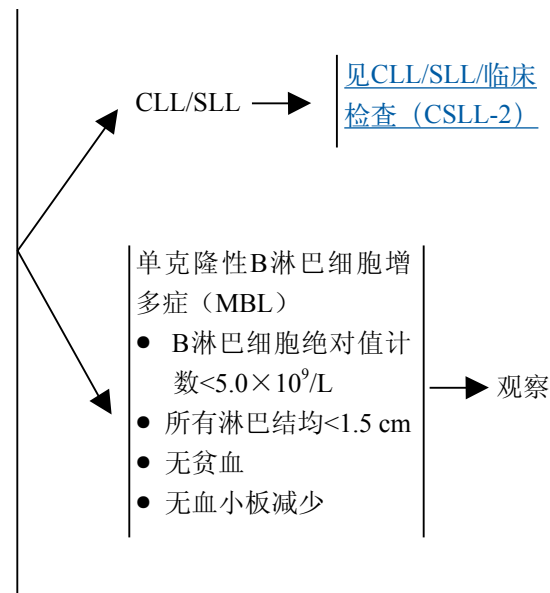
- 如果依据淋巴结或者骨髓活检进行诊断，应对所有切片进行血液病理学检查(至少1个为含肿瘤组织的石蜡块)。如果认为所获标本不足以确诊，则需重新活检。
- 单独细针穿刺(FNA)或空芯针活检不宜作为淋巴瘤初始诊断的依据。但是在某些情况下，当淋巴结难以切除或切取活检时，联合FNA和空芯针活检并结合辅助检查(免疫组化、流式细胞术、PCR检测IgH和TCR基因重排、FISH检测主要的染色体易位)可以为诊断提供充分的信息。这尤其适用于CLL/SLL的诊断。
- 血细胞流式细胞术足以确诊CLL/SLL(不必行活检)。
- 确诊所需的免疫表型^{b,c}
 - 石蜡切片推荐应用的免疫组化抗体谱：CD3、CD5、CD10、CD20、CD23、cyclin D1

或

- 流式细胞术应做的细胞表面标志：κ/λ、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10
- B淋巴细胞绝对值计数^d

有助于确定预后的检查：

- 细胞遗传学或FISH^e检测：t(11; 14)；t(11q; v)；del(11q)；+12；del(13q)；del(17p)
- 分子遗传学分析检测：免疫球蛋白可变区基因(IgV_H)突变状态^e
- 流式细胞术或免疫组化检测：CD38和/或Zap 70表达^f



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

^b 典型的免疫表型：CD5+、CD23+、CD43+/-、CD10-、CD19+、CD20弱阳性、sIg弱阳性和cyclin D1-。注意：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cyclin 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 参见免疫表型在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用（NHODG-A）。

^d 在无淋巴结肿大或缺乏淋巴增殖性疾病的临床证据的情况下，B淋巴细胞绝对值计数 $<5.0 \times 10^9/L$ 应诊断为单克隆性B淋巴细胞增多症（MBL）。

^e 参见CLL的预后因素（CSLL-A）。

^f 对Zap 70表达的评估受到质疑，除临床研究之外不推荐检测。

临床检查

基本项目：

- 体格检查：注意淋巴结受累区域，包括韦氏环和脾大小
- 一般状况
- B症状
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- LDH
- 生化常规
- 如果拟用利妥昔单抗，行乙型肝炎相关检测^g
- MUGA扫描/超声心动图^h
- 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
- 网织红细胞计数和直接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）
- β_2 -微球蛋白
- 尿酸
- 初始治疗时单侧骨髓活检（±涂片）
- 讨论生育问题和精子储存

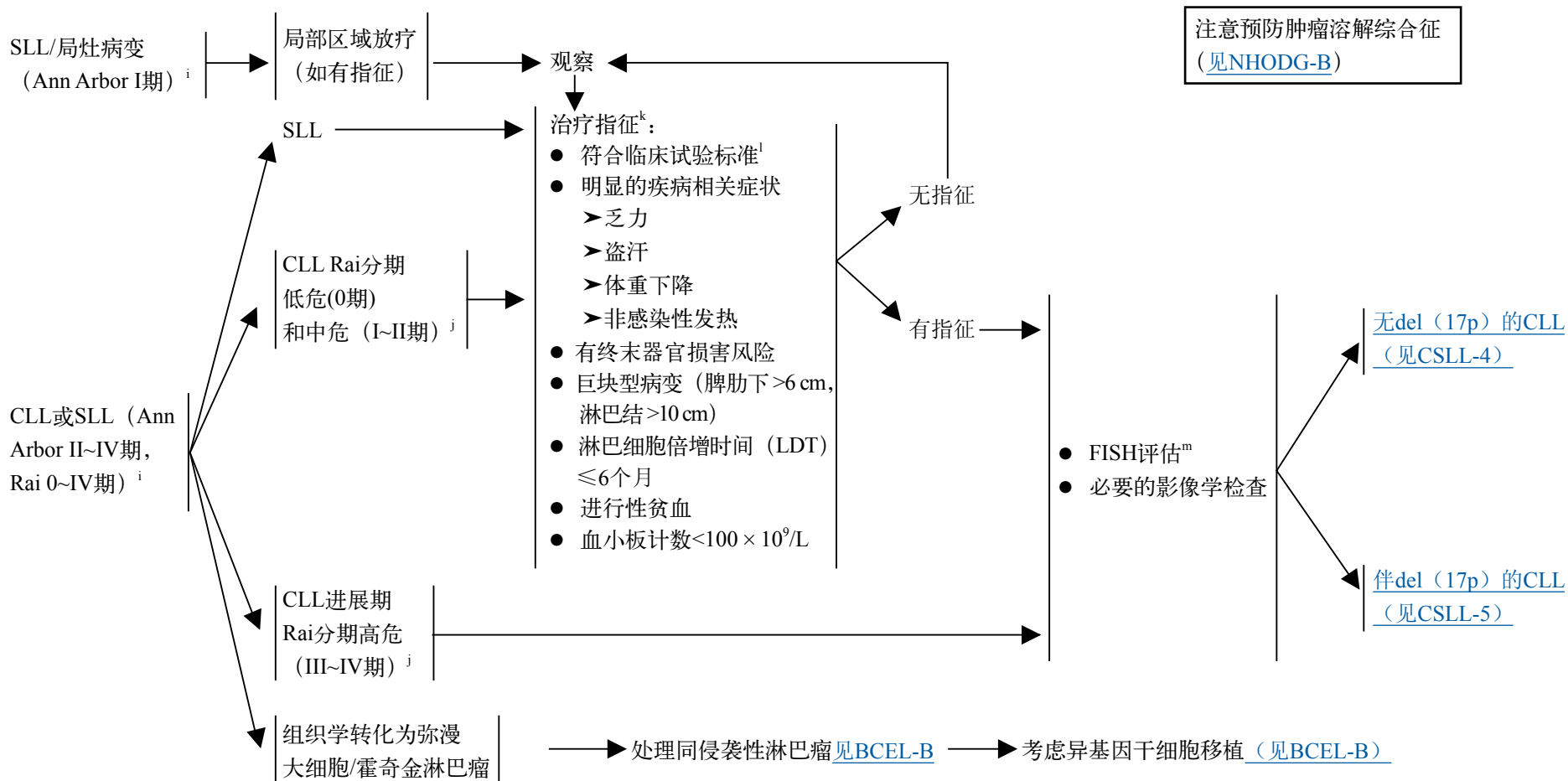
[诱导治疗
SLL/局灶病变
\(Ann Arbor I期\)
\(见CSLL-3\)](#)

[诱导治疗
CLL或SLL
\(Ann Arbor II~IV期, Rai 0~IV期\)
\(见CSLL-3\)](#)

^g 要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的危险。无危险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原和抗体，有危险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应增加核心抗体和e抗原的测定。如果阳性，则测定病毒负荷并咨询消化科医师。

^h 如果治疗方案包括蒽环类或蒽二酮类药物。

疾病表现



ⁱ 见CLL患者的支持治疗（CSLL-C）。

^j 见Rai和Binet 分期系统（CSLL-B）。

^k 淋巴细胞绝对值计数本身不是治疗指征。

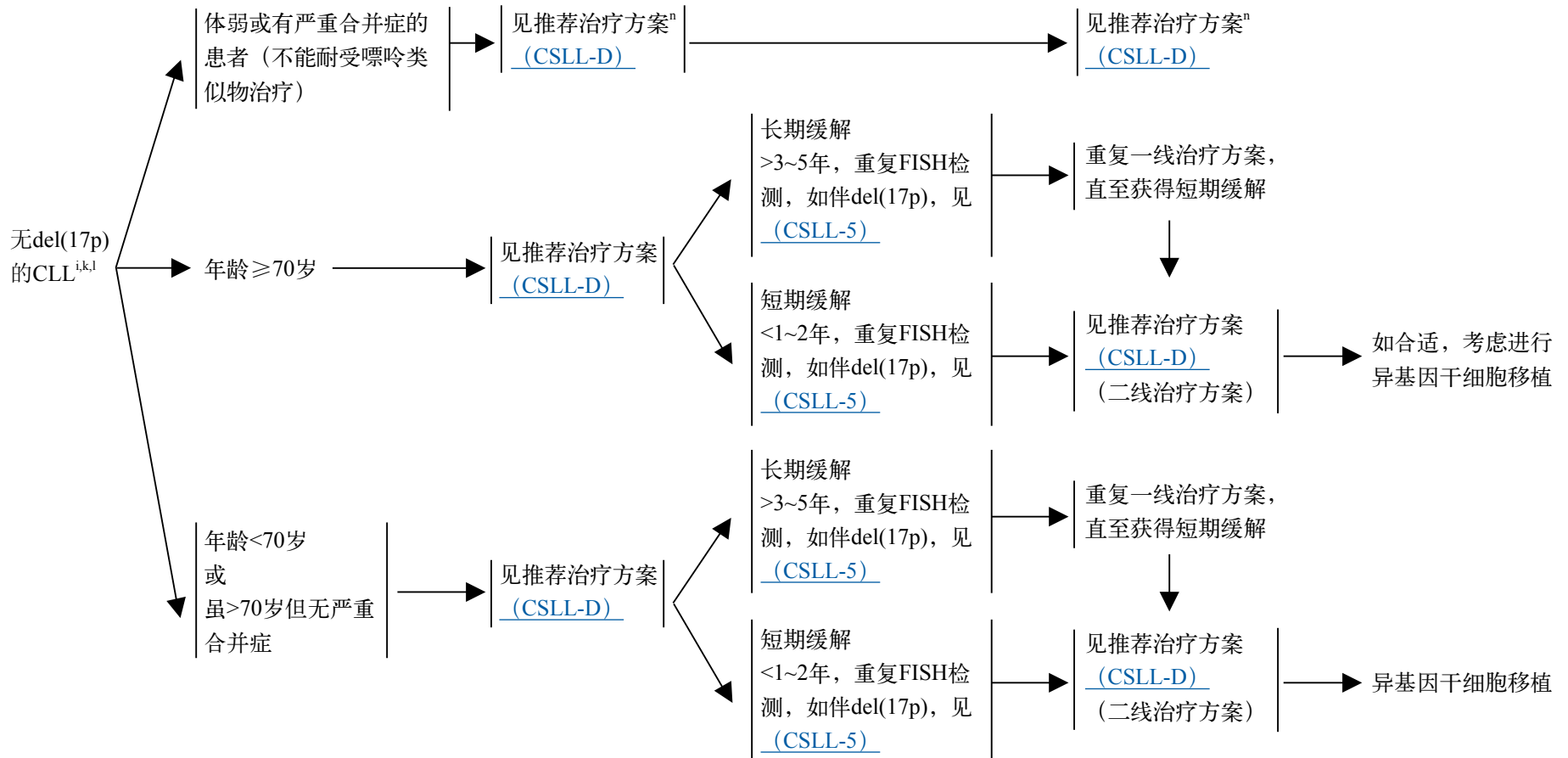
¹ 鉴于常规治疗不可治愈本病, 考虑临床试验作为一线治疗。

^m重复FISH检查有助于确定治疗方案。

无del(17p)的CLL

一线治疗

疗效

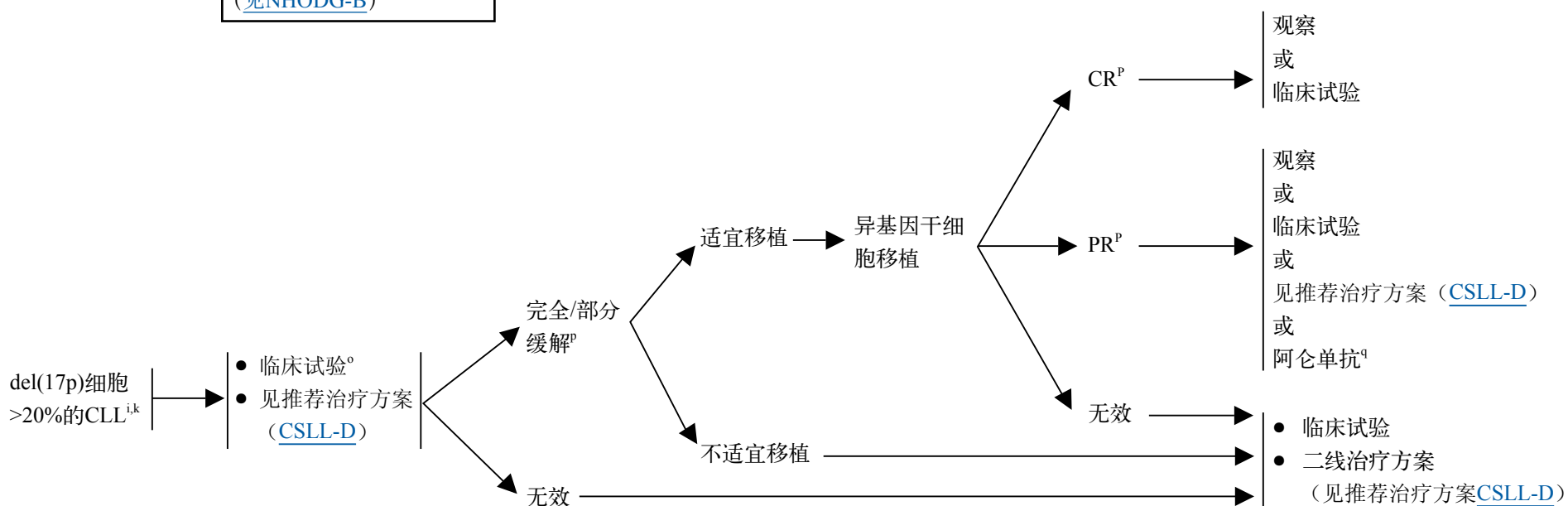
注意预防肿瘤溶解综合征
(见NHODG-B)ⁱ 见CLL患者的支持治疗 (CSLL-C)。^k 淋巴细胞绝对值计数本身不是治疗指征。^l 鉴于常规治疗不可治愈本病，考虑临床试验作为一线治疗。ⁿ 如果获得长期缓解，使用同样的一线治疗方案。如为短期缓解，考虑更改为先前未用过的一线治疗方案。

伴 del(17p)的CLL

一线治疗

疗效

注意预防肿瘤溶解综合征
(见NHODG-B)



ⁱ 见CLL患者的支持治疗 (CSLL-C)。

^k 淋巴细胞绝对值计数本身不是治疗指征。

[°] 伴del(17q) CLL对各种治疗均不敏感，尚无标准治疗方案，推荐进行临床试验。

^p 见疗效标准：CLL (CSLL-E) 或SLL (NHODG-C)。

^q 适用于无巨块型淋巴结肿大的患者。

CLL的预后因素^a

免疫球蛋白可变区基因突变以及流式细胞术检测的指标

	相关预后	
	预后良好	预后不良
DNA测序 V _H	突变 > 2%	突变 ≤ 2%
流式细胞仪检测 CD38 > 30%	阴性	阳性

间期细胞遗传学 (FISH)^b

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

^a 本表提供的预后信息有助于预测疾病进展至治疗所需的时间和患者的生存时间。出现del(11q)和/或del(17p)与化疗和化学免疫治疗后无进展生存期短相关。阿仑单抗或大剂量皮质类固醇激素对伴del(17p)的患者疗效需要进一步确定。

^b 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。

CLL分期系统

Rai分期^a

分期	描述	危险分级
0	淋巴细胞增多, 外周血淋巴细胞 $>15 \times 10^9/L$, 骨髓淋巴细胞 $>40\%$	低危
I	0期伴淋巴结肿大	中危
II	0~I期伴脾大、肝大或肝脾大	中危
III ^c	0~II期伴血红蛋白 $<110 \text{ g/L}$ 或红细胞压积 $<33\%$	高危
IV ^c	0~III期伴血小板 $<100 \times 10^9/L$	高危

Binet分期^b

分期	描述
A	血红蛋白 $\geq 100 \text{ g/L}$ 、血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$, 受累淋巴结区 <3 个
B	血红蛋白 $\geq 100 \text{ g/L}$ 、血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$, 受累淋巴结区 ≥ 3 个
C ^c	血红蛋白 $<100 \text{ g/L}$ 和/或血小板 $<100 \times 10^9/L$, 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. 版权归美国血液病学会。

^b 引自: 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(1):198-206.

^c 免疫介导的血细胞减少不作为这些分期标准的依据。

CLL患者的支持治疗

反复感染（需静脉用抗生素或住院治疗）	● 给予合适的抗微生物治疗 ● 检测血清IgG，如<500 mg/dl ➢ 开始每月IVIG (0.3~0.5) g/kg ➢ 调整用药剂量/间隔时间，维持IgG最低浓度>(500~700) mg/dl
抗生素预防	● 如可耐受，考虑在患者治疗期间及治疗后 ➢ 一线治疗：疱疹病毒（阿昔洛韦或类似药物） ➢ 再治疗：疱疹病毒（阿昔洛韦或类似药物） - 卡氏肺囊虫（复方新诺明或类似药物） ● 阿仑单抗：治疗期间每1~2周监测巨细胞病毒抗原，或治疗期间予以缙更昔洛韦，直至治疗结束后2个月
自身免疫性血细胞减少	● 通过网织红细胞计数、结合珠蛋白、直接抗人球蛋白试验（DAT）诊断自身免疫性溶血性贫血（AIHA） ➢ 对于氟达拉滨治疗期间发生的AIHA，应立即停药，给予治疗并避免再次使用氟达拉滨 ● 免疫性血小板减少性紫癜（ITP）：检查骨髓，明确血小板减少原因 ● 纯红细胞再生障碍性贫血（PRCA）：检测微小病毒B19 ● 治疗：皮质类固醇、利妥昔单抗、IVIG、环孢素A、脾切除、eltrombopag（ITP）
疫苗接种	● 每年接种流感疫苗^a ● 每5年接种1次肺炎球菌疫苗 ● 避免所有活疫苗，包括带状疱疹病毒疫苗（Zoster）
血制品输注	● 根据惯例或公认的标准进行输注 ● 所有血制品均应进行照射

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

推荐治疗方案^a

(按优先顺序)

无del(17p)的CLL

- 体弱或有严重合并症的患者 (不耐受嘌呤类似物)
- 苯丁酸氮芥±泼尼松
- 利妥昔单抗 (单药)
- 皮质类固醇间断冲击治疗

一线治疗方案^b

- 年龄≥70岁:
 - 苯丁酸氮芥±泼尼松
 - 基于烷化剂的化疗方案
 - ◇ CVP (环磷酰胺+长春新碱+泼尼松)
 - 阿仑单抗^c
 - 苯达莫司汀^{d,e,s}
 - 利妥昔单抗
 - 氟达拉滨^f±利妥昔单抗
- 年龄<70岁或虽≥70岁但无严重合并症
 - 化学免疫治疗^d (首选)
 - ◇ FCR (氟达拉滨^f、环磷酰胺^g、利妥昔单抗)
 - ◇ FR (氟达拉滨^f、利妥昔单抗)
 - ◇ PCR (喷司他丁、环磷酰胺^g、利妥昔单抗)
 - 嘌呤类似物治疗^g
 - ◇ FC (氟达拉滨^f、环磷酰胺^g)
 - 单药治疗
 - ◇ 苯丁酸氮芥±泼尼松
 - ◇ 氟达拉滨^f
 - ◇ 阿仑单抗^c
 - ◇ 苯达莫司汀^{d,e}

二线治疗方案

- 短期缓解<1~2年 (年龄≥70岁)
 - 嘌呤类似物治疗^d
 - ◇ 单药 (氟达拉滨^f或喷司他丁)
 - ◇ FC^{f,g}
 - 化学免疫治疗^d
 - ◇ 减量PCR^g
 - ◇ 减量FCR^{f,g}
 - ◇ 减量FR^f
 - 剂量强化的利妥昔单抗
- 短期缓解<1~2年 (年龄<70岁, 或虽≥70岁但无严重合并症)
 - 化学免疫治疗^d
 - ◇ FCR^{f,g}
 - ◇ PCR^{f,g}
 - ◇ 氟达拉滨^f+阿仑单抗
 - ◇ CHOP+R (环磷酰胺^g、阿霉素、长春新碱、泼尼松+利妥昔单抗)
 - ◇ HyperCVAD/MA+R (环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松与利妥昔单抗加大剂量甲氨蝶呤及阿糖胞苷交替)
 - ◇ EPOCH-R (依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素+利妥昔单抗)
 - ◇ OFAR (奥沙利铂、氟达拉滨^f、阿糖胞苷、利妥昔单抗)
 - 阿仑单抗+利妥昔单抗^h
 - HDMP+R (大剂量甲泼尼龙+利妥昔单抗)

[见利妥昔单抗和病毒再激活
\(NHODG-D\)](#)

[见伴del\(17p\)的CLL的推荐治疗
方案 \(4-2\)](#)

[见伴del\(17p\)的CLL的脚注
\(CSLL-D 4-2\)](#)

推荐的治疗方案^a
(按优先顺序)

del(17p)细胞>20%的CLL

一线治疗方案^b

- FCR (氟达拉滨^f、环磷酰胺、利妥昔单抗)
- FR (氟达拉滨^f、利妥昔单抗)
- HDMP+R (大剂量甲泼尼龙 + 利妥昔单抗)
- CFAR (FCR^f + 阿仑单抗)
- 阿仑单抗^c

二线治疗方案

- CHOP+ R (环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松 + 利妥昔单抗)
- CFAR (FCR^f + 阿仑单抗)
- HyperCVAD+ R (环磷酰胺、长春新碱、阿霉素及地塞米松与利妥昔单抗加大剂量甲氨喋呤及阿糖胞苷交替)
- OFAR (奥沙利铂、氟达拉滨^f、阿糖胞苷、利妥昔单抗)
- 阿仑单抗 + 利妥昔单抗^h
- 大剂量地塞米松

[见利妥昔单抗和病毒再激活 \(NHODG-D\)](#)[见无del\(17p\)的CLL的推荐治疗方案 \(4-1\)](#)

治疗前注意事项

- 注意预防肿瘤溶解综合征 ([见NHODG-B](#))。
- 临床医师必须警惕巨细胞病毒再激活的高风险。目前最佳的处理措施仍有争议。部分医师会在出现病毒血症时就预防性使用更昔洛韦 (口服或静脉注射)，而另有部分医师仅在病毒负荷升高时才使用。应至少每2~3周通过PCR定量检测巨细胞病毒血症1次。可能需要咨询感染科专家。

^a 方案的参考文献见CSLL-D 4-3和CSLL-D 4-4。^b 在使用以嘌呤类似物为基础的联合方案治疗时，应考虑预防性治疗带状疱疹及肺囊虫。^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 监测骨髓抑制。^e 根据一项比较苯达莫司汀与苯丁酸氮芥的临床试验，FDA最近批准使用苯达莫司汀。Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine versus chlorambucil in treatment-naïve patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL): results of an International phase III study. ASH Annual Meeting Abstracts. 2007; 110(11): 2043.^f AIHA患者不应放弃含氟达拉滨的联合治疗方案，此类患者应被密切观察。^g 对于伴del(11q)的患者，治疗方案应包含环磷酰胺。^h 只有在现有文件支持联合使用时才能使用利妥昔单抗 + 阿仑单抗的联合方案。ⁱ 苯达莫司汀在我国尚未上市。

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(35):5616-5623.

阿仑单抗加利妥昔单抗

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(9):3413-3415.

苯达莫司汀

Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine versus chlorambucil in treatment-naïve patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL): Results of an International Phase III Study. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2007;110(11):2043.

苯丁酸氮芥

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.

苯丁酸氮芥加泼尼松

Raphael B, Andersen J, 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(5):770-776.

环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松 (CHOP)

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.

环磷酰胺、氟达拉滨、阿仑单抗、利妥昔单抗(CFAR)

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. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2007;110(11):Abstract 628.

氟达拉滨、环磷酰胺 (FC)

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.

Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. UK National Cancer Research Institute (NCRI) Haematological Oncology Clinical Studies Group; NCRI Chronic Lymphocytic Leukaemia Working Group. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:230-239.

[转下页](#)

推荐治疗方案

参考文献

氟达拉滨、环磷酰胺加利妥昔单抗 (FCR)

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(4):975-980.

Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink A-M, et al. Immunochemotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus fludarabine and cyclophosphamide (FC) improves response rates and progression-free survival (PFS) of previously untreated patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL). ASH Annual Meeting Abstracts. 2008;112(11):Abstract 325.

Robak T, Moiseev SI, Dmoszynska A, et al. Rituximab, fludarabine, and cyclophosphamide (R-FC) prolongs progression free survival in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) compared with FC Alone: Final results from the International Randomized Phase III REACH Trial. ASH Annual Meeting Abstracts. 2008;112(11):Abstract LBA-1.

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(28):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.

大剂量甲泼尼龙+利妥昔单抗 (HDMP)

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(12):2412-2417.

奥沙利铂、氟达拉滨、阿糖胞苷、利妥昔单抗(OFAR)

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(2):196-203.

喷司他丁、环磷酰胺、利妥昔单抗 (PCR)

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(10):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.

CLL的疗效标准^a

参数	完全缓解	部分缓解	疾病进展	疾病稳定
淋巴结肿大 ^b	< 1 cm	缩小 $\geq 50\%$	增大 $\geq 50\%$	-49% ~ +49%的变化
肝脏和/或脾脏大小	正常	缩小 $\geq 50\%$	增大 $\geq 50\%$	-49% ~ +49%的变化
全身症状	无	任何症状	任何症状	任何症状
中性粒细胞计数	$> 1.5 \times 10^9/L$	$> 1.5 \times 10^9/L$ 或改善 $> 50\%$	任何改变	任何改变
外周血B淋巴细胞计数	正常	较基线值减少 $\geq 50\%$	增加 $\geq 50\%$	-49% ~ +49%的变化
血小板计数	$> 100 \times 10^9/L$	$> 100 \times 10^9/L$ 或较基线值增加 $\geq 50\%$	较基线值下降 $\geq 50\%$	-49% ~ +49%的变化
血红蛋白	$> 110 \text{ g/L}$ (未输血)	较基线值增加 $> 20 \text{ g/L}$	较基线值下降 $> 20 \text{ g/L}$	增高但 $< 110 \text{ g/L}$ 或较基线值增加 $< 50\%$ 或下降 $< 20 \text{ g/L}$
骨髓	细胞增生正常, 淋巴细胞 $< 30\%$, 无B淋巴细胞结节	细胞增生低下, 或淋巴细胞 $\geq 30\%$ 或 存在B淋巴细胞结节, 或未行骨髓检查	淋巴细胞比例从正常增 加到30%以上	骨髓浸润无变化

^a Eichhorst B and Hallek M. Revision of the guidelines for diagnosis and therapy of chronic lymphocytic leukemia (CLL). Best Practice & Research Clinical Haematology. 2007;20:469-477.^b 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, 在一般临床实践中经体格检查或超声评价)。

诊断^b

基本项目：

- 对所有切片进行血液病理学检查（至少1个为含肿瘤组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊，则需重新活检。
- 单独FNA或空芯针活检不宜作为淋巴瘤初始诊断的依据。但是在某些情况下，当淋巴结难以切除或切取活检时，联合FNA和空芯针活检并结合辅助检查（免疫组化、流式细胞术、PCR检测IgH和TCR基因重排、FISH检测主要的染色体易位）可以为诊断提供充分的信息。不能依据FNA进行组织学分级。
- 确诊所需的免疫表型^{c,d}
 - 石蜡切片推荐应用的免疫组织化学抗体谱：CD20、CD3、CD5、CD10、CD21、CD23、BCL2^e、BCL6、Ki-67、cyclin D1
 - 或
 - 流式细胞术应做的细胞表面标志：kappa/lambda、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10

某些情况下有助于诊断的检查：

- 分子遗传学分析检测：抗原受体基因重排；BCL2重排
- 细胞遗传学或FISH检测：t(14;18)；t(8;14)或其变异型

临床检查

基本项目：

- 体格检查：注意淋巴结累及区域，包括韦氏环和肝脾大小
- 一般状态
- B症状
- CBC，白细胞分类，血小板计数
- LDH
- 生化常规
- 胸/腹/盆腔增强CT
- 乙型肝炎相关检测^f
- 骨髓活检+涂片以证实临床 I~II期病变^g
- 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：

- MUGA扫描/超声心动图^h
- 颈部CT
- β₂-微球蛋白
- PET-CT
- 尿酸
- 讨论生殖问题和精子储存
- 血清蛋白电泳（SPEP）和/或免疫球蛋白定量
- 丙型肝炎相关检测

I、II期

[见初始治疗
\(FOLL-2\)](#)

● II期，巨块
型腹部病变
● III、IV期

[见初始治疗
\(FOLL-2\)](#)

^a 指1~2级滤泡性淋巴瘤。对3级滤泡性淋巴瘤还存在争议。至今为止，尚未表明区分滤泡3a级与3b级病变具有临床意义。3级滤泡性淋巴瘤通常按照[NCCN弥漫大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大B细胞淋巴瘤（DLBCL）病变，则应按照DLBCL诊断和治疗。

^b 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。

^c 典型的免疫表型：CD10+、BCL2+、CD23+/-、CD43-、CD5-、CD20+、cyclin D1-、BCL6+。极少数滤泡性淋巴瘤病例可能为CD10-或BCL2-。

^d [参见免疫表型在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用 \(NHODG-A\)](#)。

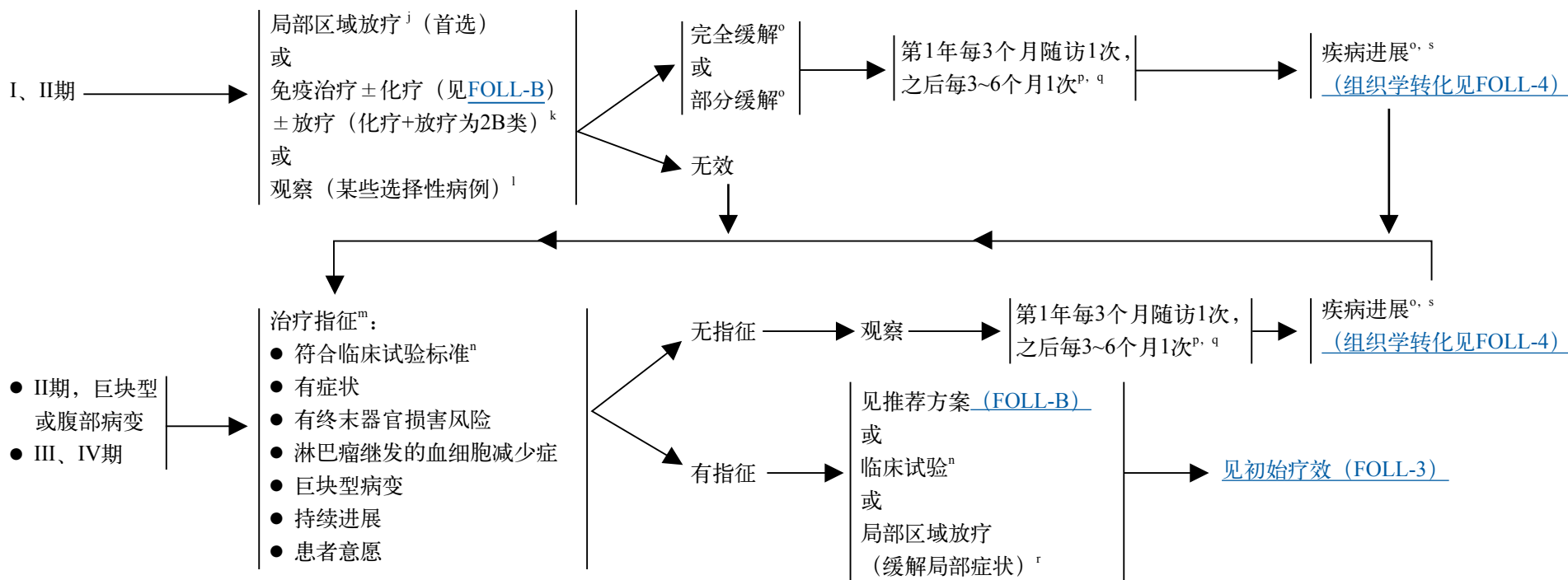
^e 病灶局限的BCL2阴性年轻患者，应考虑为儿童型滤泡性淋巴瘤。

^f 要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的危险。无危险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原和抗体，有危险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应增加核心抗体和e抗原的测定。如果阳性，则测定病毒负荷并咨询消化科医师。

^g 双侧或者单侧骨髓活检组织都应>2 cm。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。如果观察作为初始治疗，骨髓活检可以延迟进行。

^h 如果治疗方案包括蒽环类或蒽二酮类药物。

分期

初始治疗ⁱ

ⁱ 在决定初始治疗方案时, 对可能进行大剂量治疗和自体干细胞解救的患者注意避免有深度骨髓毒性的方案。

^j 针对受累淋巴区的治疗 (24~30 Gy), 对某些缓慢进展性病变更可再额外增加6 Gy。

^k 初始化疗或者更广泛的照射可以提高FFS (无失败生存率), 但是尚未显示其能够提高总生存率。这些都是可供选择的治疗方法。

^l 当受累野 (局部) 照射的毒性超过可能的临床获益时, 观察可能是合适的选择。

^m 见GELF标准 (FOLL-A)。

ⁿ 鉴于常规治疗不可治愈本病, 考虑临床试验作为一线治疗。

^o 见淋巴瘤疗效标准 (NHODG-C)。

^p 随访内容包括重复诊断性检查, 包括根据临床情况进行的影像学检查 (取决于病变部位和临床表现)。

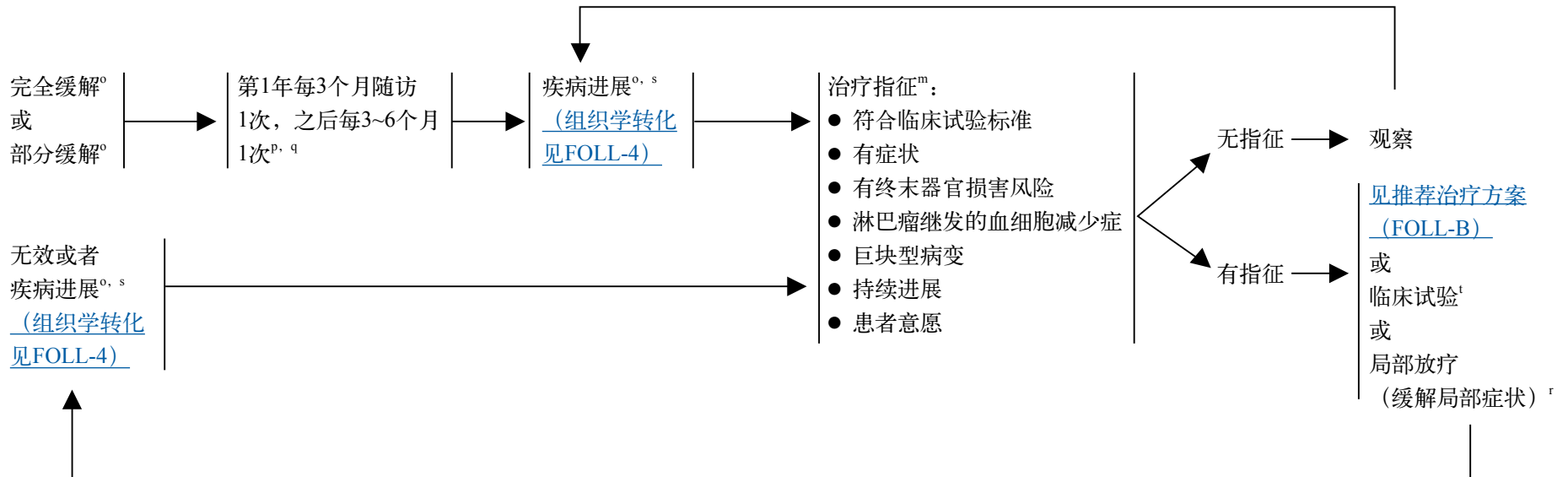
^q 缓解期患者可入选临床试验。

^r 在姑息治疗中, 低至4 Gy剂量的受累野放疗就可能有效。

^s 疾病进展应通过组织学证实以除外转化 (首选活检或FDG-PET), 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。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。影像学检查不能替代活检诊断组织学转化。见组织学转化的治疗 (FOLL-4)。

初始疗效

进一步治疗



^m 见GELF标准（FOLL-A）。

^o 见淋巴瘤疗效标准（NHODG-C）。

^p 随访内容包括重复诊断性检查，包括根据临床情况进行的影像学检查（取决于病变部位和临床表现）（约6个月1次）。

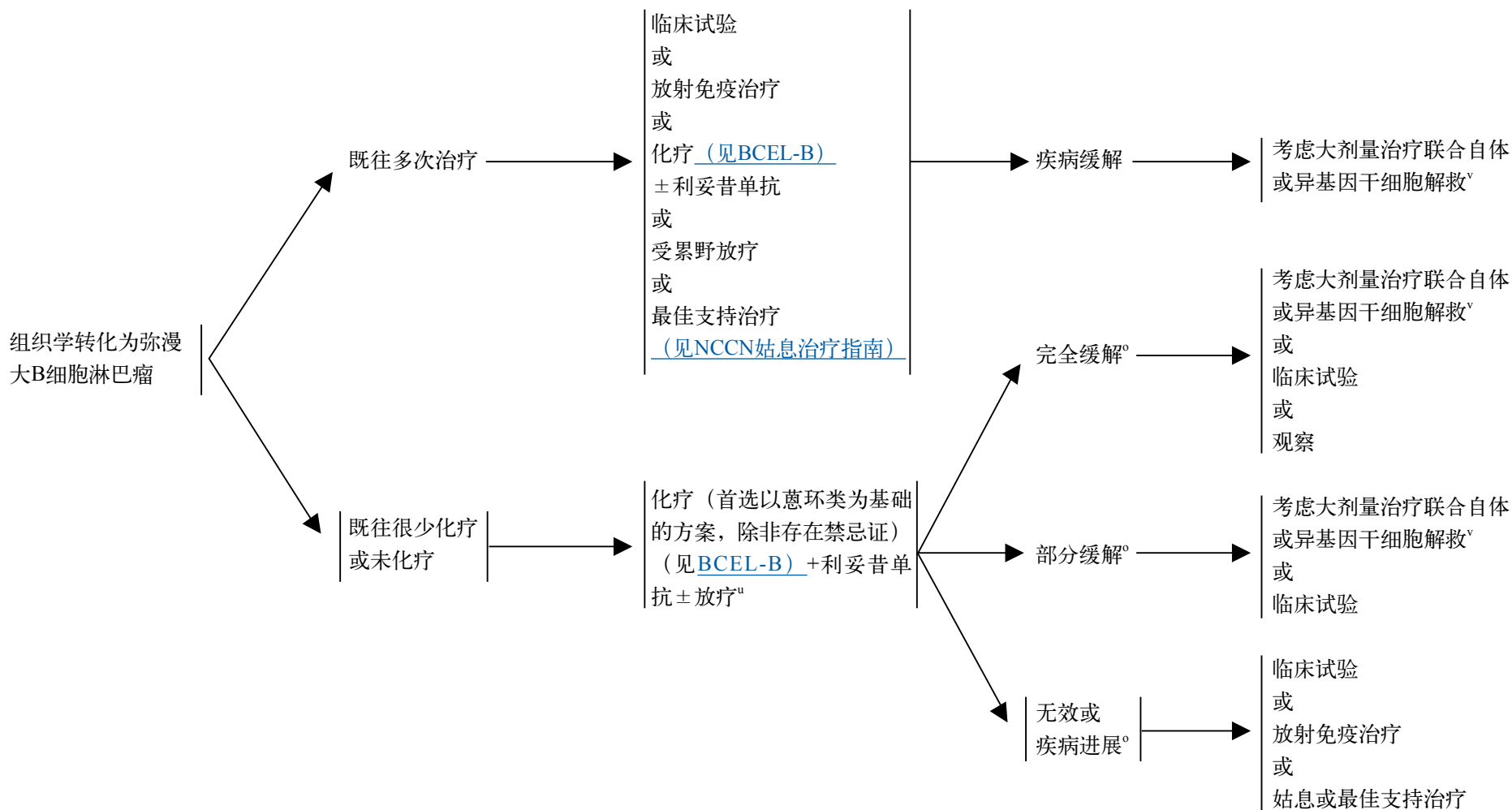
^q 缓解期患者可以入选临床试验。

^r 在姑息治疗中，低至4 Gy剂量的受累野照射就可能有效。

^s 疾病进展应通过组织学证实以除外转化（首选进行活检或FDG-PET），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。应当对可疑部位进行定向活检。一旦证实组织学转化，应采用基于蒽环类药物的治疗方案。影像学检查不能替代活检诊断组织学转化。见组织学转化的治疗（FOLL-4）。

^t 临床试验可以包括新药、新的治疗方案或移植。

组织学转化为弥漫大B细胞淋巴瘤

^o 见淋巴瘤疗效标准 (NHODG-C)。^u 如果组织学转化呈局灶性, 考虑加用放疗。^v 强烈推荐在参加临床试验的前提下采用这种治疗; 也可以考虑非清髓方法。

GELF标准^{a, b}

- 受累淋巴结区 ≥ 3 个, 每个区域的淋巴结直径均 ≥ 3 cm
- 任何淋巴结或结外瘤块直径 ≥ 7 cm
- B症状
- 脾大
- 胸腔积液或者腹水
- 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 $> 5.0 \times 10^9/L$)

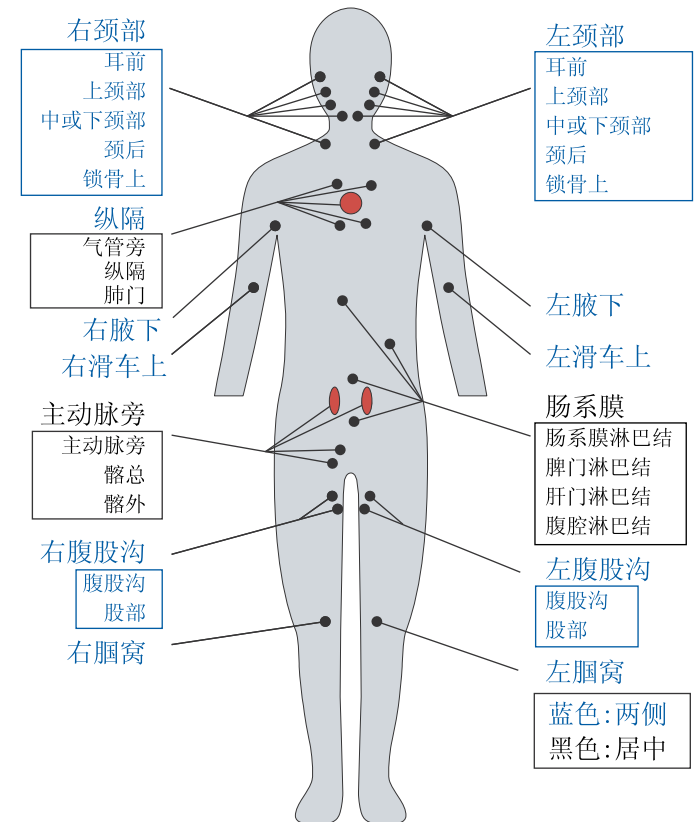
FLIPI标准^{a, c}

年龄	≥ 60 岁
Ann Arbor 分期	III~IV期
血红蛋白水平	< 120 g/L
血清LDH水平	$>$ 正常上限 (ULN)
受累淋巴结区数目 ^d	≥ 5 个

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

淋巴结分区



用于计算受累淋巴结区数目的人体模型^d

© 2007 Dana-Farber Cancer Institute Inc.

All rights reserved. Permission is hereby granted for copying this image by photocopy or similar process for use in the practice of medicine or for research purposes. No other use is permitted which will infringe the copyright without the express written consent of Dana-Farber Cancer Institute, Inc.

^a 提供有用的预后信息, 可用于指导临床决策。

^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(7):2332-2338.

^c 本研究最初发表于Blood. Solal-Celigny P, Pascal R, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004;104:1258-1265. 版权归美国血液病学会。

^d 该淋巴结分区图在FLIPI标准中用于计算淋巴结区域数目, 不同于常用的Ann Arbor分区图。

推荐治疗方案^{a, b}

(按英文字母顺序排列)

化疗/免疫治疗—单药和联合治疗*

一线治疗^{c, d}

- CHOP (环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松) + 利妥昔单抗 (1类)
- CVP (环磷酰胺、长春新碱、泼尼松) + 利妥昔单抗 (1类)
- 氟达拉滨 + 利妥昔单抗
- FND (氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松) + 利妥昔单抗
- 利妥昔单抗
- 放射免疫治疗^{g, h} (2B类)
- 化疗后继以放射免疫治疗^{g, h} (1类)

老年或体弱患者的一线治疗 (如上述方案均不耐受)

- 利妥昔单抗 (首选)
- 烷化剂单药 (如苯丁酸氮芥或环磷酰胺)

见利妥昔单抗和病毒再激活 (NHODG-D)

*对于有局灶性巨大肿块或有症状的患者, 考虑给予受累野照射 4~30 Gy ± 额外的全身治疗

一线维持治疗

利妥昔单抗维持^{e, f, k} (2B类) (强烈建议对此方案进行前瞻性临床研究)

二线与后续治疗

- 苯达莫司汀[§] ± 利妥昔单抗
- FCMR (氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌、利妥昔单抗) (1类)
- 化学免疫治疗 (同一线治疗)
- 大剂量治疗联合自体干细胞解救ⁱ
- 对经过严格选择的患者, 可进行大剂量治疗联合异基因干细胞解救^j
- 放射免疫治疗^{g, h} (1类)
- [见DLBCL的二线治疗 \(BCEL-B 2-1\)](#)^k

二线维持治疗

利妥昔单抗维持^k (1类)

^a 方案的参考文献见FOLL-B 3-2及FOLL-B 3-3。

^b 初始治疗的选择需要考虑到多个因素, 包括: 年龄、合并症以及未来可能的治疗措施 (如辅以干细胞解救的大剂量化疗)。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时间。另外, 一些研究已经证实利妥昔单抗能够带来总生存时间的获益。

^d 滤泡性淋巴瘤患者的初始治疗应包括利妥昔单抗, 慎用于乙型肝炎患者。

^e 一项关于CVP诱导化疗后利妥昔单抗维持治疗的随机试验已经证实, 利妥昔单抗维持治疗可以延长缓解持续时间, 并有延长生存时间的趋势。

^f 在利妥昔单抗+化疗联合诱导缓解后, 利妥昔单抗单药维持治疗的作用尚不清楚。

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

受放射免疫治疗。

^h 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。细胞遗传学±FISH检测已知的MDS标记物。

ⁱ 大剂量治疗和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, 尽管获益有限。

^j 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%。

^k 可进行移植的患者无使用该方案的禁忌证。

^l 对于先前接受过化疗、利妥昔单抗和未接受过蒽环类的患者, 利妥昔单抗维持治疗可以延长无病生存时间、无事件生存和总生存时间。

[§] 苯达莫司汀在我国尚未上市。

推荐治疗方案
参考文献一线治疗环磷酰胺

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.

CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松）+利妥昔单抗

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(23):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.

CVP（环磷酰胺、长春新碱、泼尼松）+利妥昔单抗

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(28):4579-4586.

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

FND（氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松）+利妥昔单抗

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

利妥昔单抗

Ghielmini M, Hsu Schmitz SF, 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.

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(5):441-449.

Kaminski MS, Estes J, Tuck M, Ross CW, Wahl RL. I131-tositumomab monotherapy as frontline treatment for follicular lymphoma: Updated results after a median follow-up of 8 years. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2007;25(18_suppl):8033.

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; 26:1-9.

二线维持治疗利妥昔单抗维持治疗

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.

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

推荐治疗方案

参考文献

二线治疗

苯达莫司汀

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

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(2):204-210.

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 lowgrade non-hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2005;23(15):3383-3389.

FCMR (氟达拉滨、环磷酸胺、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.

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.

诊断

基本项目：

- 对所有切片进行血液病理学检查（至少1个为含肿瘤组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊，则需重新活检^{a, b}。
- 胃MALT淋巴瘤需要内镜下活检，FNA不足以诊断。
- 确诊所需的免疫表型^{c, d}
 - 石蜡切片推荐应用的免疫组织化学抗体谱：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、kappa/lambda、CD21或CD23、cyclin D1、ki-67、BCL6
 - 或
 - 流式细胞术应做的细胞表面标志：kappa/lambda、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10
- 幽门螺杆菌染色（胃），如阳性，需行PCR或FISH检测^e(t(11;18))^e

某些情况下有助于诊断的检查：

- 分子遗传学分析检测：抗原受体基因重排
- 细胞遗传学或FISH检测：t(1;14)；t(14;18)；t(3;14)

临床检查

基本项目：

- 体格检查，注意胃以外的部位（眼、皮肤）
- 一般状态
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- 生化常规
- LDH
- 如组织病理学检测幽门螺杆菌阴性，则行幽门螺杆菌无创检测（粪便抗原检测、尿素呼气试验、血液抗体检测）
- 如果拟用利妥昔单抗，行乙型肝炎相关检测^f
- 胸/腹/盆腔增强CT
- 内镜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：

- 超声内镜
- 骨髓活检±涂片
- MUGA扫描/超声心动图^g
- 讨论生育问题和精子储存

[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，[应该按照NCCN弥漫大B细胞淋巴瘤指南（BCL-1）](#)治疗。

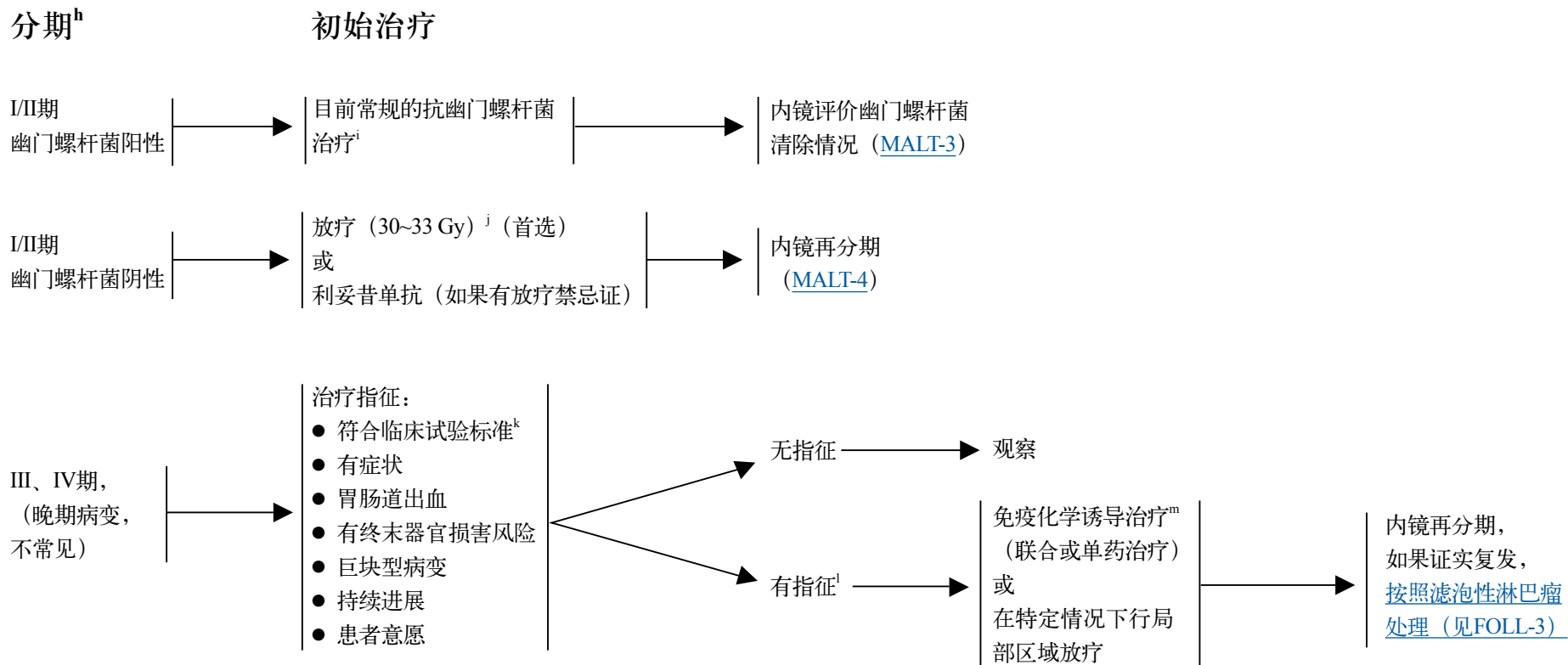
^c 典型的免疫表型：CD10-、CD5-、CD20+和cyclin D1-、BCL2滤泡-。

^d [参见免疫表型在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用（NHODG-A）](#)。

^e 伴t(11;18)的结外胃淋巴瘤患者更容易出现局部进展期病变。

^f 要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的危险。无危险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原和抗体，有危险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应增加核心抗体和e抗原的测定。如果阳性，则测定病毒负荷并咨询消化科医师。

^g 如果治疗方案包括蒽环类或蒽二酮类药物。



^h 见胃肠道淋巴瘤Lugano分期系统 (MALT-A)。

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

^j 如果组织学和血清抗体均阴性，建议放疗。

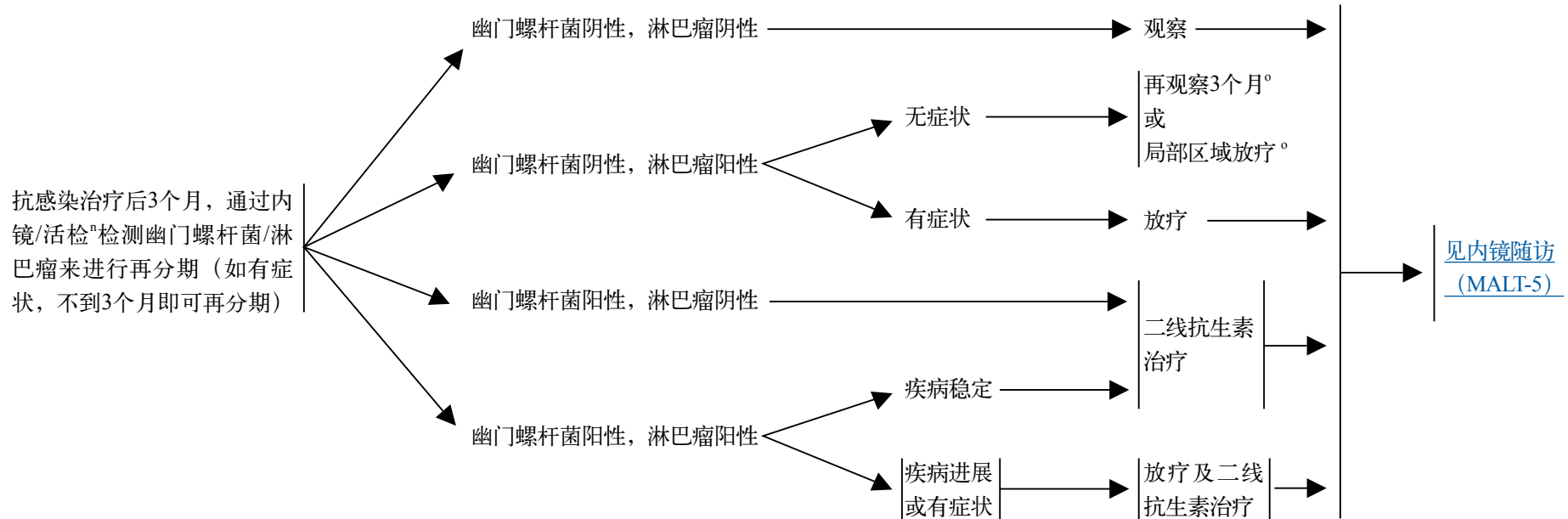
^k 鉴于常规治疗不可治愈本病，考虑临床试验作为一线治疗。

^l 外科切除通常只限于特殊的临床情况，如危及生命的出血。

^m 见推荐治疗方案 (FOLL-B)。

抗感染治疗后3个月再分期和内镜随访

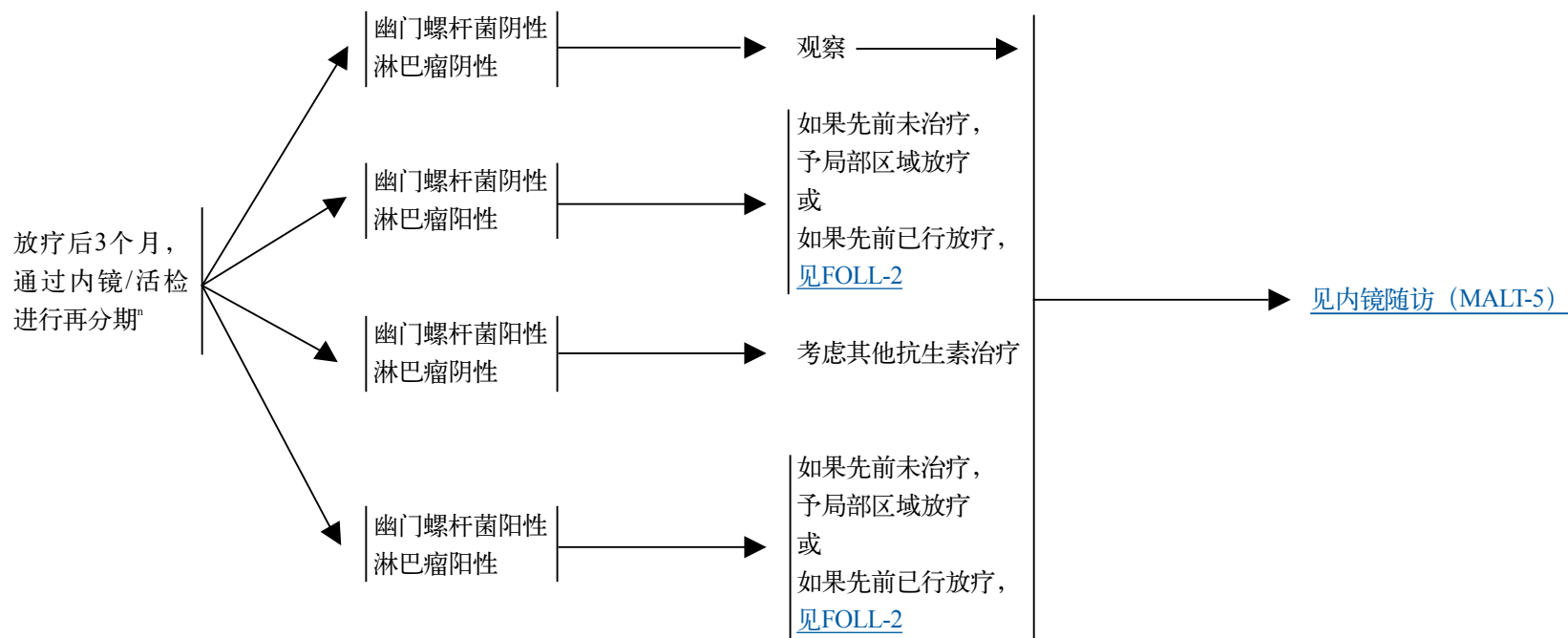
进一步治疗



ⁿ 活检以除外大细胞淋巴瘤。任何区域的DLBCL病变，应该按照[NCCN弥漫大B细胞淋巴瘤指南 \(BCEL-1\)](#)进行治疗。

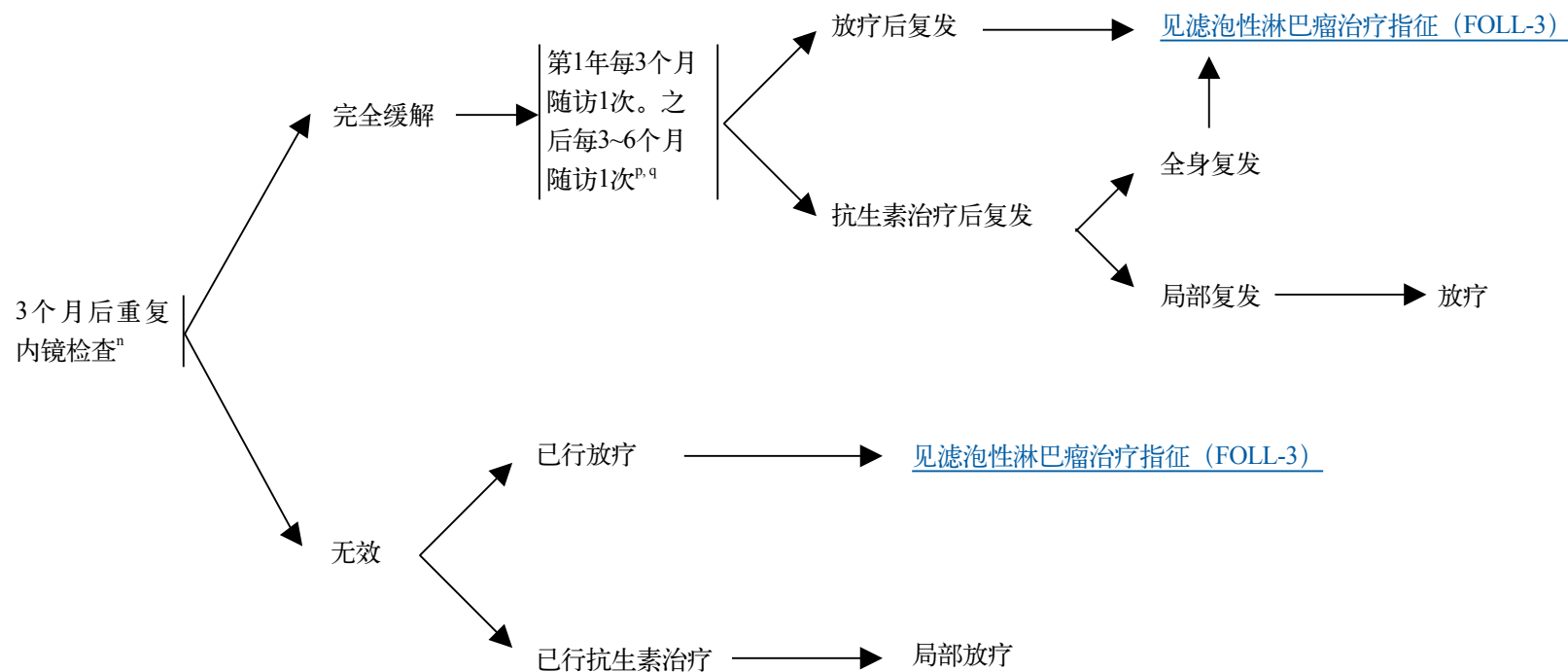
^o 如果再次评价提示病变在缓慢好转或者无症状也无进展，可继续观察。放疗可考虑在观察3个月后进行，也可延长至18个月（2B类）。

放疗后3个月再分期和内镜随访



^a 活检以除外大细胞淋巴瘤。任何区域的DLBCL病变都应该按照[NCCN弥漫大B细胞淋巴瘤指南 \(BCEL-1\)](#)进行治疗。

内镜随访



ⁿ 活检以除外大细胞淋巴瘤。任何区域的DLBCL病变都应按照[NCCN弥漫大B细胞淋巴瘤指南 \(DLBCL-1\)](#)进行治疗。

^p 内镜随访的最佳间隔期尚不清楚。在NCCN各机构，一般根据患者的症状决定是否进行内镜随访 (2B类)。

^q 随访内容包括重复诊断性检查，其中包括根据临床需要进行的影像学检查 (取决于病变部位和临床表现) (约每6个月1次)。

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		适用于胃淋巴瘤的 TNM分期系统	Ann Arbor 分期系统	肿瘤范围
I期	局限于胃肠道（单个原发病灶或多个非连续性病灶）	T1 N0 M0	I _E	粘膜、粘膜下层
		T2 N0 M0	I _E	肌层
		T3 N0 M0	I _E	浆膜层
II期	扩散到腹腔			
	II ₁ : 局部淋巴结受累	T1~3 N1 M0	II _E	胃周淋巴结
	II ₂ : 远处淋巴结受累	T1~3 N2 M0	II _E	更远部位的淋巴结
II _E 期	突破浆膜层累及邻近器官或组织	T4 N0 M0	I _E	侵及邻近结构
III~IV期 ^a	弥漫性结外受累或 伴有横膈上淋巴结受累	T1~4 N3 M0	III _E	横膈两侧淋巴结/远处转移（例如骨髓或者其他结外部位）
		T1~4 N0~3 M1	IV	

Yahalom 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.

^a 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，前者可以通过分别切除或放射治疗每个结外受累部位。相反地，有弥漫淋巴结受累的MALT淋巴瘤的生物学行为更像淋巴结MZL或弥漫性FL。

诊断

基本项目：

- 对所有切片进行血液病理学检查（至少1个为含肿瘤组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊，则需重新活检。
- 确诊所需的免疫表型^{c, d}
 - 石蜡切片推荐应用的免疫组织化学抗体谱：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、kappa/lambda、CD21或CD23、cyclin D1
 - 或
 - 流式细胞术应做的细胞表面标志：kappa/lambda、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10

某些情况下有助于诊断的检查：

- 分子遗传学分析检测：抗原受体基因重排；PCR检测t(11;18)
- 细胞遗传学或FISH检测：t(11;18)；t(11;14)；t(3;14)；t(14;18)

临床检查

基本项目：

- 体格检查和一般状态
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- 生化常规
- LDH
- 如果拟用利妥昔单抗，行乙型肝炎相关检测^e
- 胸/腹/盆腔增强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：

- MUGA扫描/超声心动图^f
- 骨髓活检±涂片（多病灶患者）
- 内镜下多个解剖部位活检
- PET-CT扫描
- 讨论生育问题和精子储存
- MRI

[见初始治疗
\(NGMLT-2\)](#)

^a 结外边缘带淋巴瘤的典型部位包括：肺、腮腺、小肠、大肠、卵巢、前列腺和眼附属器。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 皮肤边缘带B细胞淋巴瘤的皮肤外病变，见[CUTB](#)。

^c 典型的免疫表型：CD10-、CD5-、CD20+、CD23-/+、CD43-/+和cyclin D1-、BCL2滤泡-。

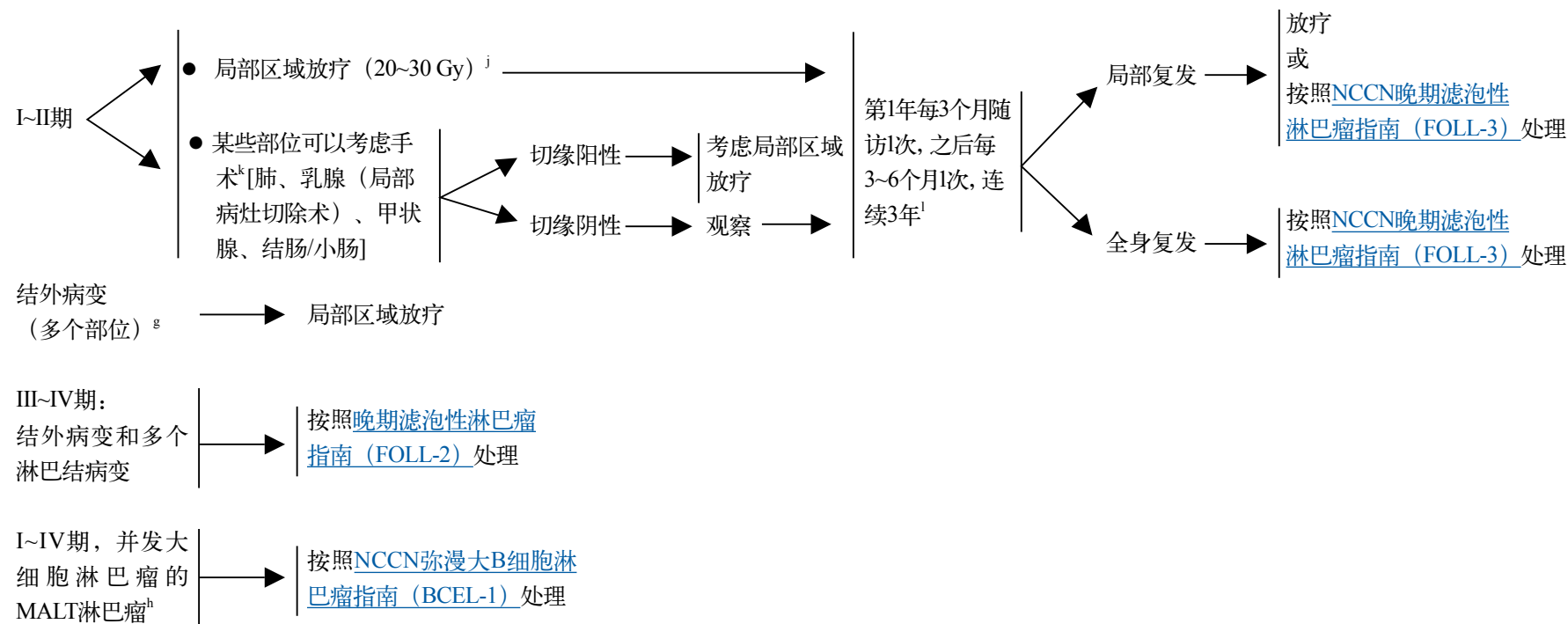
^d 参见[免疫表型在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用 \(NHODG-A\)](#)。

^e 要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的危险。无危险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原和抗体，有危险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应增加核心抗体和e抗原的测定。如果阳性，则测定病毒负荷并咨询消化科医师。

^f 如果治疗方案包括蒽环类或蒽二酮类药物。

非胃MALT淋巴瘤

分期

治疗ⁱ

^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淋巴瘤共存时，按DLBCL处理。

ⁱ 根据眼部和皮肤边缘带淋巴瘤患者接受抗生素治疗后有好转的零星报道，一些内科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 用于确诊的手术切除可能就是合适的治疗方法。

^l 随访内容包括重复诊断性检查，其中包括根据临床情况进行的影像学检查（取决于病变部位和临床表现）（约每6个月1次）。

诊断^a

基本项目：

- 对所有切片进行血液病理学检查（至少1个为含肿瘤组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊，则需重新活检。
- 单独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。不能根据FNA进行组织学分级。
- 确诊所需的免疫表型^{b,c}
 - 石蜡切片推荐应用的免疫组织化学抗体谱：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、kappa/lambda、CD21或CD23、cyclin D1
 - 或
 - 流式细胞术应做的细胞表面标志：kappa/lambda、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10
- 病灶局限的年轻患者，应考虑为儿童型淋巴结边缘带淋巴瘤

某些情况下有助于诊断的检查：

- 分子遗传学分析检测：抗原受体基因重排；PCR检测t(11;18)
- 细胞遗传学或FISH检测：t(11;18)；t(11;14)；t(14;18)、del(13q)；del(7q)

临床检查

基本项目：

- 体格检查和一般状态
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- 生化常规
- LDH
- 如果拟用利妥昔单抗，行乙型肝炎相关检测^d
- 丙型肝炎相关检测
- 胸/腹/盆腔增强CT
- 骨髓活检+涂片以证实临床I~II期病变^e
- 评估并排除结外原发病灶：
 - 颈部淋巴结：眼睛、腮腺、甲状腺和唾液腺
 - 腋窝淋巴结：肺、乳腺和皮肤
 - 纵隔/肺门淋巴结：肺
 - 腹部淋巴结：脾和胃肠道
 - 腹股沟/髂淋巴结：胃肠道和皮肤
- 育龄期妇女进行妊娠试验（如拟行化疗）

某些情况下有助于诊断的检查：

- MUGA扫描/超声心动图^f
- 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

[见滤泡性淋巴瘤治疗（FOLL-2）](#)

^a 淋巴结MZL是一种罕见的疾病，最常见于结外MALT的淋巴结播散；必须与淋巴结FL、MCL、淋巴浆细胞淋巴瘤和CLL进行鉴别，后面的病变都更为常见。

^b 典型的免疫表型：CD10-、CD5-、CD20+、CD23-/+、CD43-/+和cyclin D1-、BCL2滤泡-。

^c 参见免疫表型在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用（NHODG-A）。

^d 要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的危险。无危险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原和抗体，有危险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应增加核心抗体和e抗原的测定。如果阳性，则测定病毒负荷并咨询消化科医师。

^e 双侧或者单侧骨髓活检组织应>2 cm。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。如果把观察作为初始治疗，骨髓活检可以延迟进行。

^f 如果治疗方案包括蒽环类或蒽二酮类药物。

诊断

临床检查

基本项目：

- 对所有切片进行血液病理学检查（至少1个为含肿瘤组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊，则需重新活检^a。
- 单独FNA或空芯针活检本身不宜作为淋巴瘤初始诊断的依据。但是在某些情况下，当淋巴结难以切除或切取活检时，联合FNA和空芯针活检并结合辅助检查（免疫组化、流式细胞术、PCR检测IgH和TCR基因重排、FISH检测主要的染色体易位）可以为诊断提供充分的信息。
- 确诊所需的免疫表型^{b,c}
 - 石蜡切片推荐应用的免疫组织化学抗体谱：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、kappa/lambda、CD21或CD23、cyclin D1、IgD、CD43、annexin-1或
 - 流式细胞术应做的细胞表面标志：kappa/lambda、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10、CD43、D103

某些情况下有助于诊断的检查：

- 分子遗传学分析检测：抗原受体基因重排；PCR检测t(11;18)
- 细胞遗传学或FISH检测：CLL相关遗传学检查；t(11;18)；t(11;14)；t(14;18)；del(7q)
- 冷球蛋白

基本项目：

- 体格检查和一般状态
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- 生化常规
- LDH
- 如果拟用利妥昔单抗，行乙型肝炎相关检测^d
- 丙型肝炎相关检测
- 胸/腹/盆腔增强CT
- 骨髓活检±涂片
- SPEP和/或免疫球蛋白定量
- 育龄期妇女进行妊娠试验（如拟行化疗）

某些情况下有助于诊断的检查：

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

[见初始治疗
\(SPLN-2\)](#)

^a 因为SMZL的免疫表型是非特异的，所以常常通过脾切除术来诊断SMZL。但是，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，那么骨髓活检可以强烈地提示诊断。

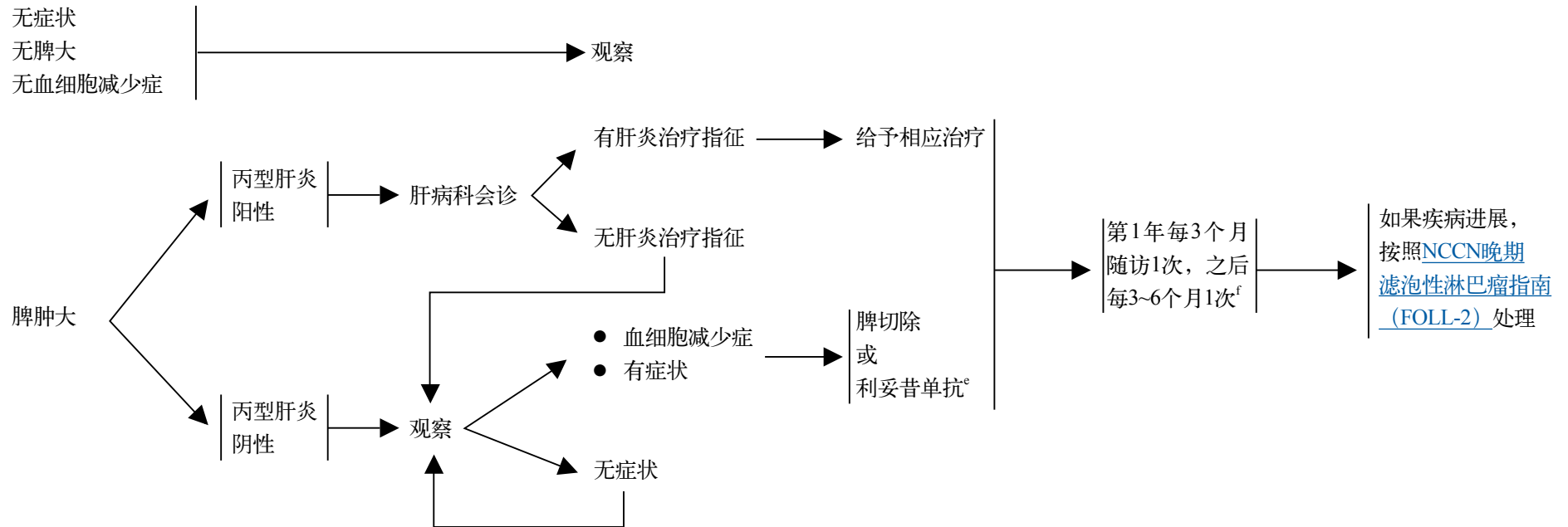
^b 典型的免疫表型：CD10-、CD5-、CD20+、CD23-/+、CD43-/+、和cyclin D1-、BCL2滤泡-、annexin-1、CD103-（与毛细胞白血相鉴别）。

^c 参见免疫表型在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用（NHODG-A）。

^d 要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的危险。无危险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原和抗体，有危险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应增加核心抗体和e抗原的测定。如果阳性，则测定病毒负荷并咨询消化科医师。

临床表现

治疗



° 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.

f 随访内容包括重复诊断性检查, 其中包括根据临床情况进行的影像学检查(取决于病变部位和临床表现)。

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FNA或空芯针活检不宜作为淋巴瘤初始诊断的依据。但是在某些情况下，当淋巴结难以切除或切取活检时，联合FNA和空芯针活检并结合辅助检查（免疫组化、流式细胞术、PCR检测IgH和TCR基因重排、FISH检测主要的染色体易位）可以为诊断提供充分的信息。
- 确诊所需的免疫表型^{a,b}
 - 石蜡切片推荐应用的免疫组织化学抗体谱：
CD20、CD3、CD5、cyclin D1、CD10、CD21、CD23、BCL2、BCL6、ki-67
或
 - 流式细胞术应做的细胞表面标志：kappa/lambda、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10、FISH检测 t(11;14)

某些情况下有助于诊断的检查：

- 分子遗传学分析检测：抗原受体基因重排；BCL1重排
- 细胞遗传学或FISH检测：t(11;14)；t(14;18)；CLL相关遗传学检查

临床检查

基本项目：

- 体格检查：注意淋巴结累及区域，包括韦氏环以及肝脾大小
- 一般状态
- B症状
- CBC，白细胞分类，血小板计数
- 生化常规
- LDH
- 骨髓活检±涂片
- 胸/腹/盆腔增强CT
- 如果拟用利妥昔单抗，行乙型肝炎相关检测^c
- MUGA扫描/超声心动图^d
- 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^e
- 颈部CT
- 尿酸
- 讨论生育问题和精子储存
- 腰椎穿刺（母细胞变异型或者有中枢神经系统症状者）
- β_2 -微球蛋白
- PET-CT扫描

[见诱导治疗
\(MANT-2\)](#)

^a典型的免疫表型：CD5+、CD20+、CD43+、CD23-/+、cyclin D1+、CD10-/+。注意：某些MCL病例可能为CD5-或者CD23+。如果诊断可疑，应做cyclin D1染色或者FISH检测 t(11;14)。

^b参见免疫表型在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用（NHODG-A）。

^c要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的危险。无危险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原和抗体，有危险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应增加核心抗体和e抗原的测定。如果阳性，则测定病毒负荷并咨询消化科医师。

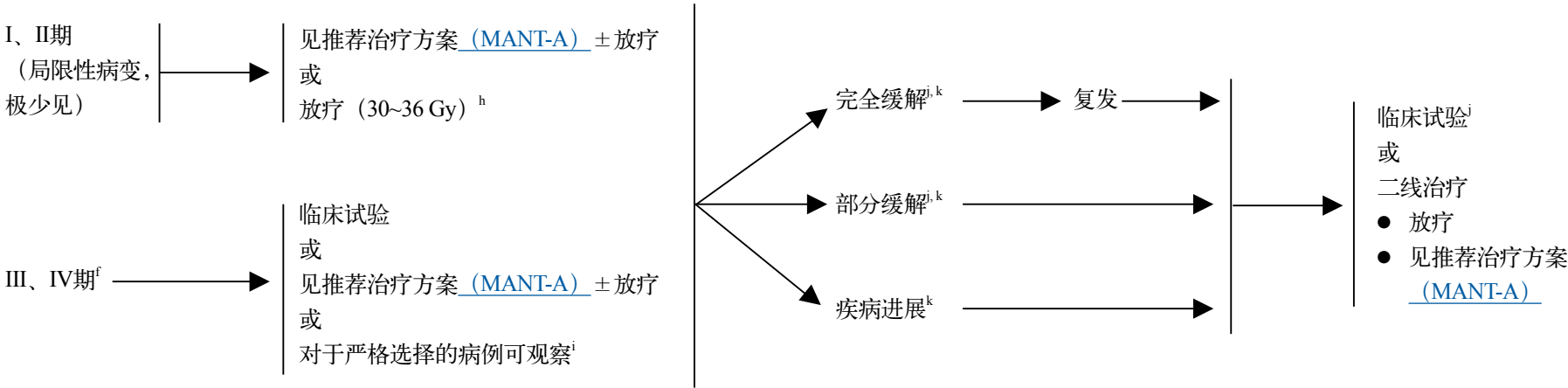
^d如果治疗包括蒽环类或蒽二酮类药物。

^e推荐用于接受积极治疗的患者。

诱导治疗^g

初始疗效

复发



^f 见MIPI: 套细胞淋巴瘤国际预后指数 (MANT-B)。

^g 建议计划早期转诊接受大剂量治疗联合干细胞解救。

^h Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, et al. Limited-stage mantle-cell lymphoma. Ann Oncol 2003;14(10):1555-61.

ⁱ 无淋巴结肿大的白血病期患者、淋巴结情况稳定的无症状患者或非巨块型病变的患者，常为结节型。

^j 患者参加辅助治疗或复发治疗的临床试验，可选的治疗方案包括大剂量治疗联合自体或异基因干细胞解救、免疫治疗联合非清髓性干细胞解救、或者评估新药的治疗。

^k 见淋巴瘤疗效标准 (NHODG-C)。

推荐治疗方案^a (按英文字母顺序)

一线治疗方案^b

- 对于经过选择的、不能耐受高强度治疗的老年患者，给予CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松）±利妥昔单抗^c
- R-HyperCVAD（利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松与利妥昔单抗加大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替）
- 利妥昔单抗+EPOCH（依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素）
- 改良的Hyper CVAD加利妥昔单抗维持治疗65岁以上的患者
- NORDIC方案 [强化剂量诱导免疫化疗即利妥昔单抗+环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、泼尼松（maxi-CHOP）]与利妥昔单抗+大剂量阿糖胞苷交替
- 克拉曲滨（cladribine）±利妥昔单抗

一线巩固方案

- 临床试验
- 大剂量治疗联合自体干细胞解救^d

二线治疗方案^b

- 苯达莫司汀（2B类）±利妥昔单抗
- 硼替佐米（bortezomib）
- 克拉曲滨
- FC（氟达拉滨、环磷酰胺）±利妥昔单抗
- FCMR（氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌、利妥昔单抗）
- FMR（氟达拉滨、米托蒽醌、利妥昔单抗）
- 雷那度胺
- 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
- Temsirolimus（西罗莫司酯化物）
- 沙利度胺+利妥昔单抗
- [见DLBCL的二线治疗方案（BCEL-B 2-1）^e](#)

二线巩固方案

- 大剂量治疗联合异基因干细胞解救（非清髓性或清髓性）

[见利妥昔单抗和病毒再激活（NHODG-D）](#)

^a 方案的参考文献见[MANT-A 3-2; 3-3](#)。

^b 目前尚无针对套细胞淋巴瘤诱导治疗方案的前瞻性随机对照试验。

^c 一项随机试验证实RCHOP并不优于CHOP。

^d 含蒽环类药物方案的随机资料显示，大剂量治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。但是尚未证实对总体生存期有益。

^e 可进行移植的患者无使用该方案的禁忌证。

推荐治疗方案

参考文献

一线治疗方案

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

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.

利妥昔单抗+CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松）

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(9):1984-1992.

R-EPOCH（利妥昔单抗、依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素）

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.

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 Oncology 2006;17:1418-1423.

NORDIC方案 [强化剂量诱导免疫化疗即利妥昔单抗+环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、泼尼松 (**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.

一线巩固方案

大剂量治疗联合自体干细胞解救 (2B类)

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(7):2677-2684.

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 lowgrade non-hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2005;23(15):3383-3389.

硼替佐米

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.

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.

FC（氟达拉滨、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）**±利妥昔单抗维持**

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(10):3064-3071.

FMR（氟达拉滨、米托蒽醌、利妥昔单抗）

Mohrbacher A, Khan AU, Tulpule A, et al. Results of a pilot trial of fludarabine, mitoxantrone and rituximab in mantle cell lymphoma. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2004;22(14_suppl):6697.

[转下页](#)

推荐治疗方案

参考文献

雷那度胺

Czuczman MS, Reeder CB, Polikoff J, et al. International study of lenalidomide in relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2008;26(15_suppl):8509.

PEC-C±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(10):2228-2232.

西罗莫司酯化物

Hess G, Romaguera JE, Verhoef G, et al. Phase III study of patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma treated with temsirolimus compared with investigator's choice therapy. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2008;26(15_suppl):Abstract 8513.

沙利度胺+利妥昔单抗

Kaufman H, Raderer M, Wohrer S, et al. Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Blood 2004;104(8):2269-2271

MIPI：套细胞淋巴瘤国际预后指数^a

- 适用于晚期套细胞淋巴瘤患者
- 患者分别为三个预后组：低危、中危、高危组

MIPI-简化预后指数

评分	年龄, 岁	ECOG ^b	LDH/ULN ^c	白细胞, 10 ⁹ /L
0	<50	0~1	<0.67	<6.70
1	50~59	N/A	0.67~0.99	6.70~9.99
2	60~69	2~4	1.00~1.49	10.00~14.99
3	≥70	N/A	≥1.50	≥15.00

N/A: 不适用

- 每个预后因素计为0~3分，共11分。
- 低危：0~3分
- 中危：4~5分
- 高危：6~11分

^a 首次发表于Blood。Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood. 2008 Jan 15;111(2):558-565. © the American Society of Hematology.

^b 患者不能从事体力活动或卧床不起，ECOG体力状态评分为2分（ECOG 2~4）。

^c LDH/ULN指LDH实测值与各自实验室确定的LDH正常上限的比值。

弥漫大B细胞淋巴瘤^a诊断^b

基本项目：

- 对所有切片进行血液病理学检查（至少1个为含肿瘤组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊，则需重新活检。
- 单独FNA或空芯针活检不宜作为淋巴瘤初始诊断的依据。但是在某些情况下，当淋巴结难以切除或切取活检时，联合FNA和空芯针活检并结合辅助检查（免疫组化、流式细胞术、PCR检测IgH和TCR基因重排、FISH检测主要的染色体易位）可以为诊断提供充分的信息。
- 确诊所需的免疫表型^{c,d}
 - 石蜡切片推荐应用的免疫组织化学抗体谱：CD20、CD3、CD5、CD10、CD45、BCL2、BCL6、Ki-67、IRF-4/MUM1
或
 - 流式细胞术应做的细胞表面标志：kappa/lambda、CD45、CD3、CD5、CD19、CD10、CD20

某些情况下有助于诊断的检查：

- 进一步免疫组化检测以明确淋巴瘤亚型
 - 石蜡切片推荐应用的免疫组化抗体谱：cyclin D1、kappa/lambda、CD138、EBV、ALK、HTLV
- 分子遗传学分析检测：抗原受体基因重排；BCL2、BCL1、MYC重排
- 细胞遗传学或FISH检测：t(14;18)；t(3;v)；t(8;14)

临床检查

基本项目：

- 体格检查：注意淋巴结累及区域，包括韦氏环以及肝脾大小
- 一般状态
- B症状
- CBC，白细胞分类，血小板计数
- LDH
- 生化常规
- 尿酸
- 胸/腹/盆腔增强CT
- 单侧或双侧骨髓活检（1~2 cm）±涂片
- 计算国际预后指数（IPI）^b
- 乙型肝炎相关检测^e
- MUGA扫描/超声心动图^f
- PET-CT扫描
- 育龄妇女行进行妊娠试验
- β_2 -微球蛋白（2B类）

某些情况下有助于诊断的检查：

- 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、骨髓（大细胞淋巴瘤）或本身为HIV淋巴瘤，或者有≥2个结外部位受累时，需行腰椎穿刺

[见诱导治疗
\(BCEL-2\)](#)

^a DLBCL合并任何级别的滤泡性淋巴瘤、DLBCL合并胃MALT淋巴瘤、DLBCL合并非胃MALT淋巴瘤均根据本指南治疗。3级滤泡性淋巴瘤也常根据本流程治疗。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。原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤（可能误诊为弥漫大B细胞淋巴瘤）和皮肤DLBCL腿型的治疗参见[CUTB-4](#)。

^b 见[国际预后指数（BCEL-A）](#)。

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

^d 参见[免疫表型在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用（NHODG-A）](#)。

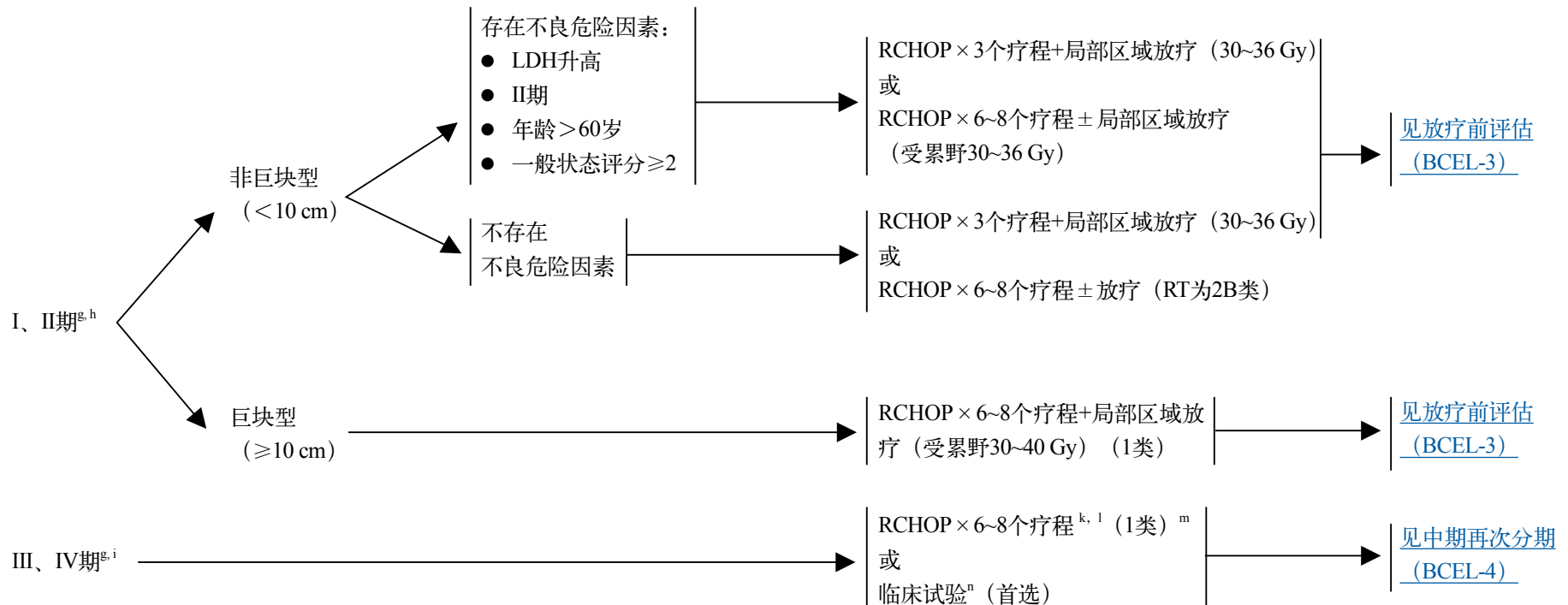
^e 要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的危险。无危险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原和抗体，有危险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应增加核心抗体和e抗原的测定。如果阳性，则测定病毒负荷并咨询消化科医师。

^f 如果治疗方案包括蒽环类或蒽二酮类药物。

分期

诱导治疗ⁱ

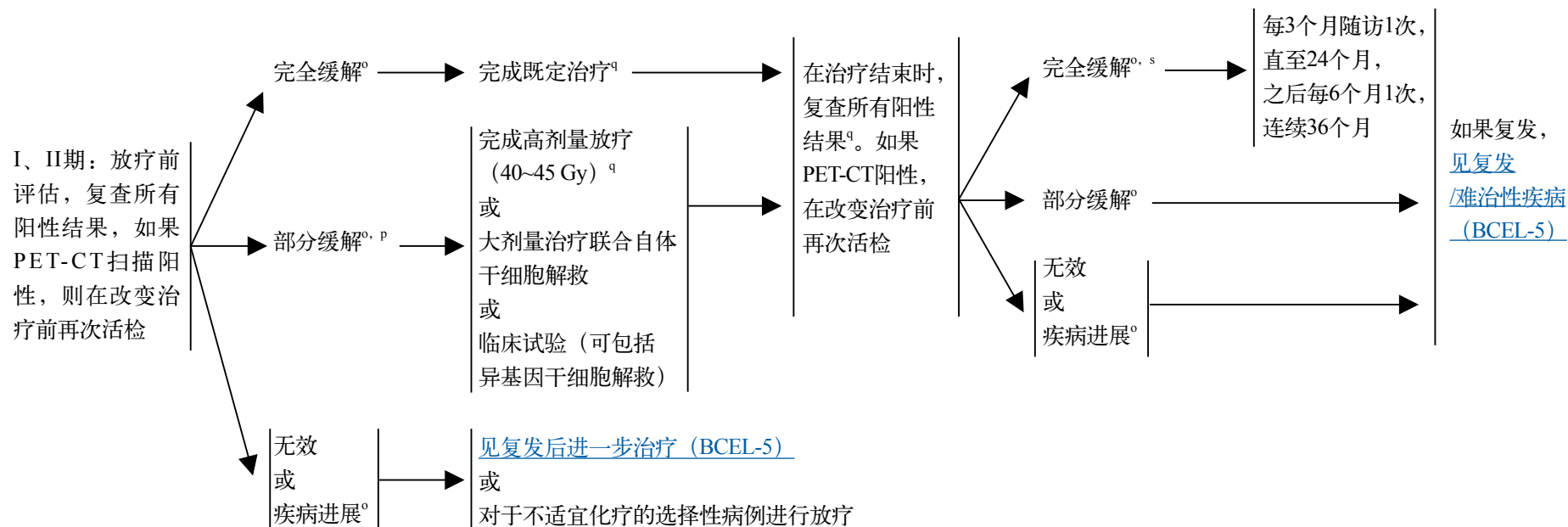
注意预防肿瘤溶解综合征 (见NHODG-B)

^g 对于睾丸淋巴瘤, 在化疗结束后, 应进行对侧睾丸照射 (30~36 Gy)。^h 对于不适宜化疗的患者, 推荐受累野照射 (IFRT)。ⁱ 在特定情况下[睾丸、鼻窦、硬膜外、骨髓受累 (大细胞淋巴瘤), HIV淋巴瘤或结外受累部位≥2个] 应给予中枢神经系统的预防性治疗 (在治疗期间进行4~8次甲氨蝶呤和/或阿糖胞苷鞘内注射)。^j 只推荐用于HIV阴性淋巴瘤。^k 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。^l 其他方案见 (BCEL-B)。^m 在某些病例, 对初始的巨块型病变部位照射可能获益 (2B类)。ⁿ 可以包括大剂量治疗。

弥漫大B细胞淋巴瘤

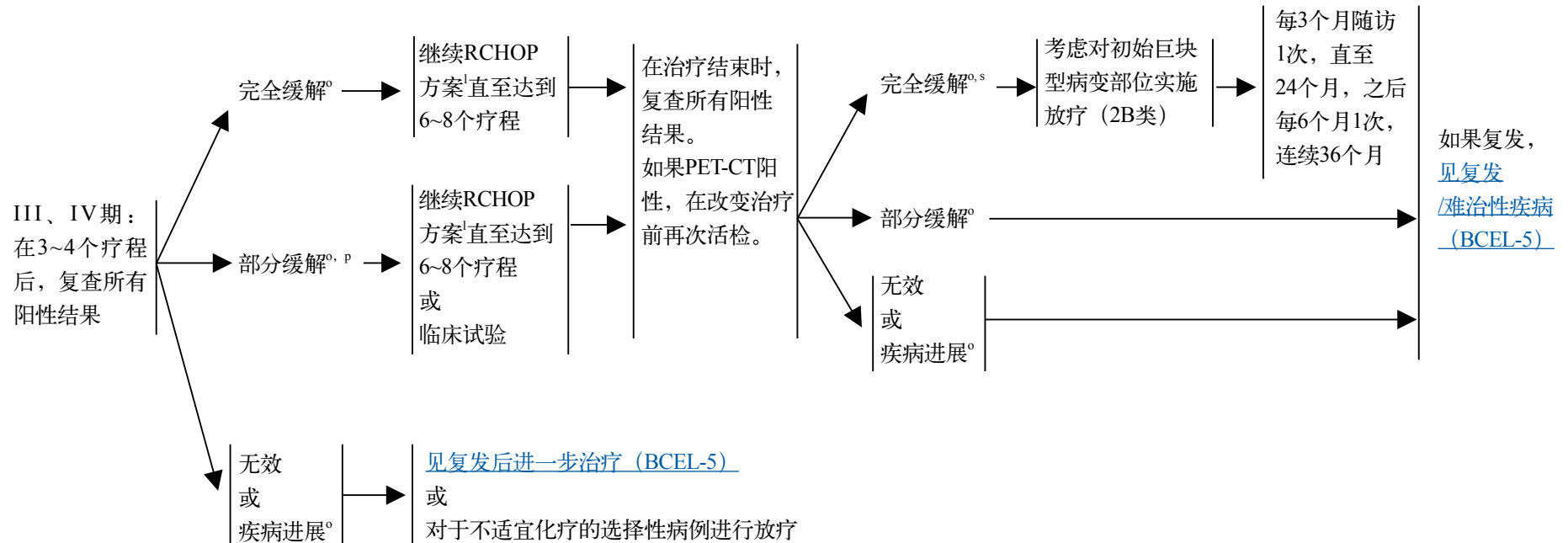
放疗前评估

后续治疗

治疗结束后
再次分期^r初始疗效
(在诱导化疗结束后)^o 见淋巴瘤疗效标准 (NHODG-C)。^p 对部分缓解的证实需要包括生物学检测结果：PET-CT扫描阳性，或者取材满意的活检阳性。^q 放疗后至少等8周再行PET-CT扫描。复查PET-CT的最适时间不太清楚。由于治疗后改变，可能会出现假阳性。^r 有证据表明增加利妥昔单抗维持并不能改善生存。^s 初次缓解期内的患者可以参加包括大剂量治疗联合自体干细胞解救在内的巩固治疗的临床试验。

中期再次分期

后续治疗

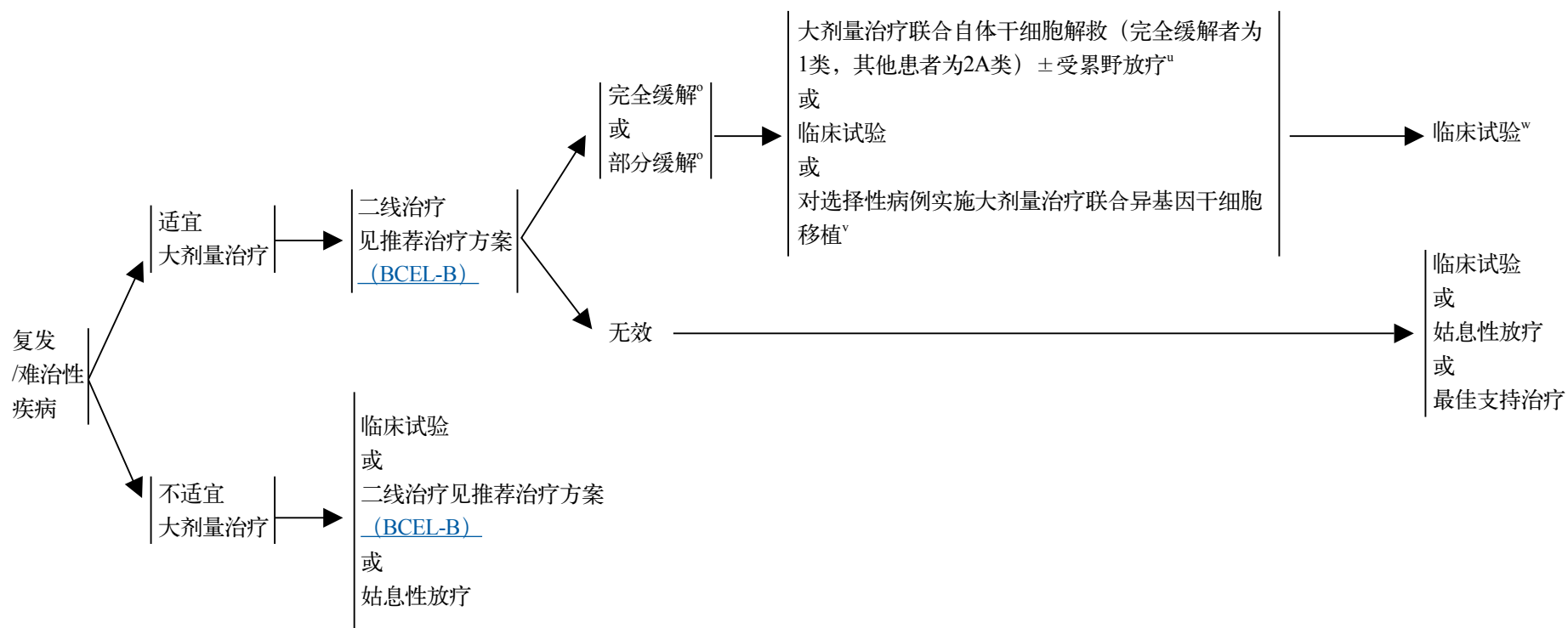
治疗结束时
再次分期^r初始疗效
(在诱导化疗结束后)¹ 其他方案见BCEL-B。[°] 见淋巴瘤疗效标准(NHODG-C)。^p 对部分缓解的证实需要包括生物学检测结果：PET-CT扫描阳性，或者取材满意的活检阳性。^r 有证据表明增加利妥昔单抗维持并不能改善生存。^s 初次缓解期内的患者可以参加包括大剂量治疗联合自体干细胞解救在内的巩固治疗的临床试验。^t PET-CT扫描用于中期再分期可以引起假阳性率升高，在某些病例中应该给予认真考虑。如果进行了PET-CT扫描且呈阳性，在改变治疗前应该再次活检。

复发/难治性疾病

进一步治疗

第2次疗效评价

巩固治疗/进一步治疗

第2次或者
更多次复发

° 见淋巴瘤疗效标准 (NHODG-C)。

° 在大剂量治疗联合干细胞解救前后可对既往病灶部位进一步放疗。

° 选择性病例包括动员失败或骨髓持续受累患者。

° 临床试验或个体化治疗：在连续3个有效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。

国际预后指数^a

所有患者：

- 年龄>60岁
- 血清LDH>1×正常值
- 一般状态评分2~4
- III或IV期
- 结外受累部位>1个

国际指数，所有患者：

- 低危 0或1
- 低/中危 2
- 中/高危 3
- 高危 4或5

经年龄校正的国际预后指数^a

患者≤60岁：

- III或IV期
- 血清LDH>1×正常值
- 一般状态评分2~4

国际指数，患者≤60岁

- 低危 0
- 低/中危 1
- 中/高危 2
- 高危 3

^a 本表格引自The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 329:987-994, 1993. Copyright © 1993 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

推荐治疗方案^a
(按英文字母顺序)一线治疗方案

- 利妥昔单抗+CHOP (环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松) (1类)
- RCHOP14 剂量密集方案 (2B类)
- 经剂量调整的R-EPOCH (利妥昔单抗、依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素) (2B类)

一线巩固方案

- 高危患者: 大剂量治疗联合自体干细胞解救 (2B类)

二线治疗方案^b (适宜大剂量治疗联合自体干细胞解救者)

- DHAP (地塞米松、顺铂、阿糖胞苷) ± R
- ESHAP (依托泊苷、甲泼尼龙、阿糖胞苷、顺铂) ± R
- GDP (吉西他滨、地塞米松、顺铂) ± R
- GemOX (吉西他滨、奥沙利铂) ± R
- ICE (异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷) ± R
- miniBEAM (卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、美法仑) ± R
- MINE (美司钠、异环磷酰胺、米托蒽醌、依托泊苷) ± R

二线治疗方案^b (不适宜大剂量治疗者)

- 临床试验
- 利妥昔单抗
- CEPP ± R (环磷酰胺、依托泊苷、泼尼松、丙卡巴肼) — 口服和静脉注射
- PEPC (泼尼松、依托泊苷、丙卡巴肼、环磷酰胺) — 均为口服
- EPOCH (依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素) ± R

见利妥昔单抗和病毒再激活 (NHODG-D)

^a 方案的参考文献见BCEL-B 2-2。

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

推荐治疗方案
参考文献

一线治疗方案

RCHOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松) + 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.

Miller TP, Unger JM, Spier C, et al. Effect of adding rituximab to three cycles of CHOP plus involved-field radiotherapy for limited-stage aggressive diffuse B-cell lymphoma (SWOG-0014). ASH Annual Meeting Abstracts. 2004;104:158.

RCHOP

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.

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.

RCHOP14剂量密集方案

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.

R-EPOCH

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.

二线治疗方案

DHAP ± 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, Orloff 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 ± 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.

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.

GemOX ± 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(2):127-132.

ICE ± 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.

MiniBEAM ± 利妥昔单抗

Girouard C, Dufresne J, Imire K, et al. Salvage chemotherapy with mini-BEAM for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma prior to autologous bone marrow transplantation. Ann Oncol 1997;8:675-680.

CEPP ± 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(7):1293-1298.

PEP-C ± 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(10):2228-2232.

诊断^{a, b}

基本项目：

- 对所有切片进行血液病理学检查（至少1个为含肿瘤组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊，需重新活检。
- 单独FNA或空芯针活检不宜作为淋巴瘤初始诊断的依据。但是在某些情况下，当淋巴结难以切除或切取活检时，联合FNA和空芯针活检并结合辅助检查（免疫组化、流式细胞术、PCR检测IgH和TCR基因重排、FISH检测主要的染色体易位）可以为诊断提供充分的信息。
- 确诊所需的免疫表型^{c, d}
 - 石蜡切片推荐应用的免疫组化抗体谱：CD45（LCA）、CD20、CD3、CD10、Ki-67、BCL2、BCL6、TdT
或
 - 流式细胞术应做的细胞表面标志：kappa/lambda、CD45、CD20、CD3、CD5、CD19、CD10、TdT
- 细胞遗传学或FISH检测：t(8;14)或其变异型；MYC；IgH；BCL2；BCL6重排

某些情况下有助于诊断的检查：

- 进一步免疫组化分析以明确淋巴瘤亚型
 - 冰冻切片：kappa/lambda
 - 石蜡切片推荐应用的免疫组化抗体谱：TdT；kappa/lambda；ISH检测EBER
- 分子遗传学分析检测：抗原受体基因重排；MYC重排

临床检查

基本项目：

- 体格检查：注意淋巴结累及区域，包括韦氏环以及肝脾大小
- 一般状态
- 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CT增强扫描
- 腰椎穿刺
- 单侧或者双侧骨髓活检±穿刺涂片
- HIV检测（2B类）
- 乙型肝炎相关检测^e
- MUGA扫描/超声心动图^f
- 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：

- 颈部CT
- 讨论生育问题和精子储存
- β_2 -微球蛋白

见危险评估
和诱导治疗
(BURK-2)

^a WHO 2008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，可作为未分类型而予个体化治疗。

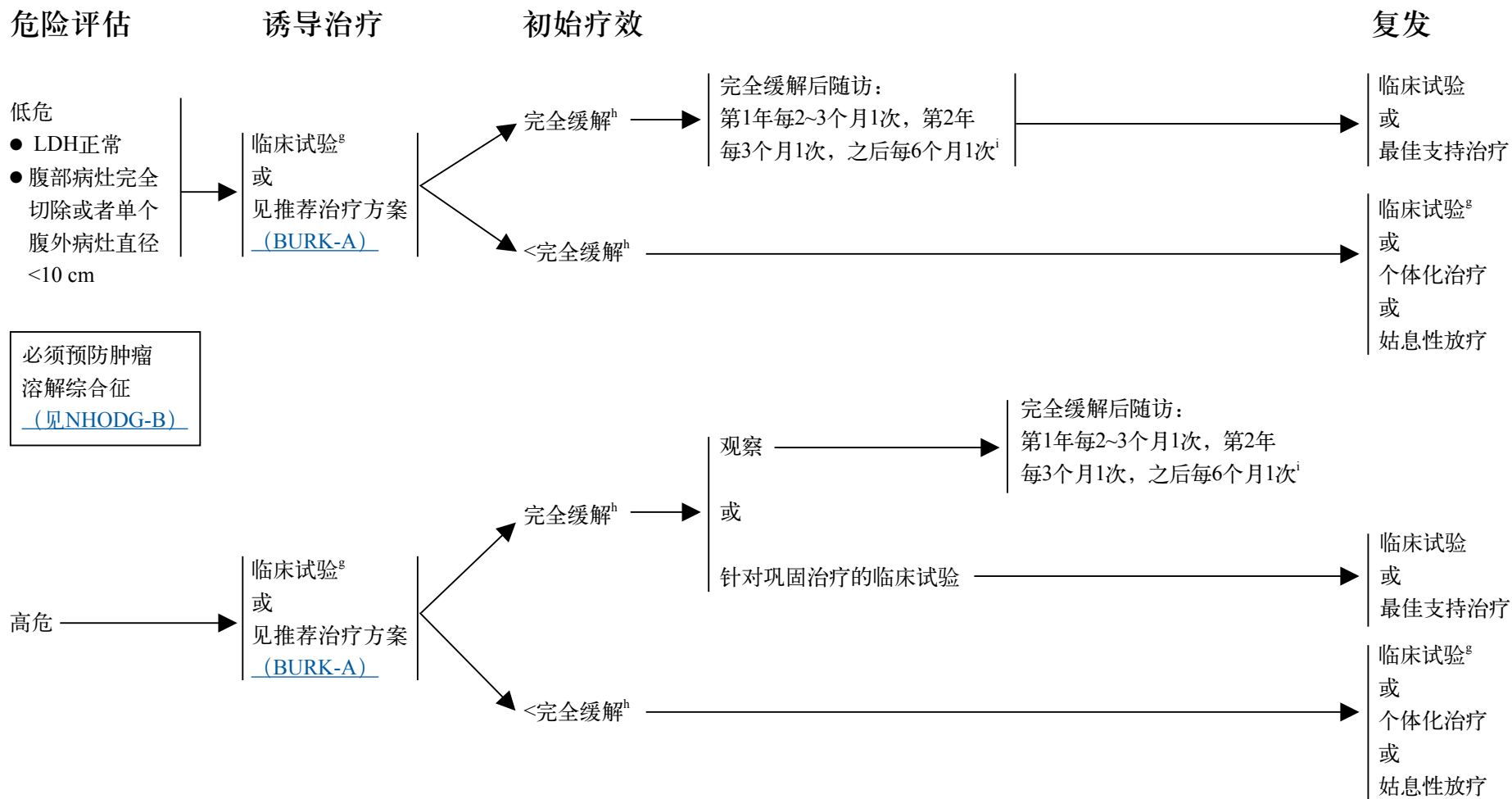
^b 该型复杂，可治愈。首选在专科治疗中心进行治疗。

^c 典型的免疫表型：slg+、CD10+、CD20+、TdT-、Ki-67+ (100%)、BCL2-、BCL6+、细胞遗传学或FISH检测确认的MYC重排。

^d 参见免疫表型在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用（NHODG-A）。

^e 要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的危险。有危险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原和抗体，有危险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应增加核心抗体和e抗原的测定。如果阳性，则测定病毒负荷并咨询消化科医师。

^f 如果治疗方案包括蒽环类或蒽二酮类药物。



^g 临床试验可以包括大剂量治疗联合异基因或者自体造血干细胞解救。

^h 见淋巴瘤疗效标准 (NHODG-C)。

ⁱ 2年后的复发少见，因此应当根据患者特点进行个体化的随访。

推荐治疗方案^a

(按英文字母顺序)

低危—联合方案

- **CODOX-M**: 环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、大剂量甲氨喋呤±利妥昔单抗
(本方案包括鞘内注射甲氨喋呤)
- **HyperCVAD** (环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松) 与甲氨喋呤+阿糖胞苷交替应用, +利妥昔单抗
(本方案包括鞘内注射甲氨喋呤)
- 剂量调整的EPOCH (依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素)+R
(本方案包括鞘内注射甲氨喋呤)

高危—联合方案

- **CODOX-M** (环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、大剂量甲氨喋呤) 与IVAC (异环磷酰胺、依托泊苷、大剂量阿糖胞苷) 交替使用±利妥昔单抗
(本方案包括鞘内注射甲氨喋呤)
- **HyperCVAD** (环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松) 与甲氨喋呤+阿糖胞苷交替应用, +利妥昔单抗
(本方案包括鞘内注射甲氨喋呤)
- 剂量调整的EPOCH (依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素)+R
(适用于不能耐受强烈治疗的高危患者)
(本方案包括鞘内注射甲氨喋呤)

复发患者考虑造血干细胞移植。

CHOP方案治疗不推荐使用。

[见利妥昔单抗和病毒再激活 \(NHODG-D\)](#)

^a 方案的参考文献见[BURK-A 2-2](#)。

推荐治疗方案
参考文献

低危—联合方案

CODOX-M: 环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、大剂量甲氨喋呤±利妥昔单抗（本方案包括鞘内注射甲氨喋呤）

Lacasse 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(4):761-7.

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;13:1264-74.

HyperCVAD（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松）与甲氨喋呤+阿糖胞苷交替应用，±利妥昔单抗（本方案包括鞘内注射甲氨喋呤）

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

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, Little, RF, Pittaluga S, et al. A prospective study of Dose-Adjusted (DA) EPOCH with rituximab in adult patients with newly diagnosed Burkitt lymphoma: A regimen with high efficacy and low toxicity. 10th International Conference on Malignant Lymphomas Abstracts. *Annals of Oncology*. 2008;19(suppl_4): iv83-iv84 (Abstract 009).

高危—联合方案

CODOX-M/IVAC: 环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、大剂量甲氨喋呤+异环磷酰胺、依托泊苷、大剂量阿糖胞苷，±利妥昔单抗（本方案包括鞘内注射甲氨喋呤）

Lacasse 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(4):761-7.

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;13:1264-74.

HyperCVAD（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松）与甲氨喋呤+阿糖胞苷交替应用±利妥昔单抗（本方案包括鞘内注射甲氨喋呤）

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

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, Little, RF, Pittaluga S, et al. A prospective study of Dose-Adjusted (DA) EPOCH with rituximab in adult patients with newly diagnosed Burkitt lymphoma: A regimen with high efficacy and low toxicity. 10th International Conference on Malignant Lymphomas Abstracts. *Annals of Oncology*. 2008;19(suppl_4): iv83-iv84 (Abstract 009).

诊断^a

基本项目：

- 对所有切片进行血液病理学检查（至少1个为含肿瘤组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊，应重新活检。
- 单独FNA或空芯针活检不宜作为淋巴瘤初始诊断的依据。但是在某些情况下，当淋巴结难以切除或切取活检时，联合FNA和空芯针活检并结合辅助检查（免疫组化、流式细胞术、PCR检测IgH和TCR基因重排、FISH检测主要的染色体易位）可以为诊断提供充分的信息。
- 确诊所需的免疫表型^{b,c}
 - 石蜡切片推荐应用的免疫组化抗体谱：CD45（LCA）、CD20、CD79a、CD3、CD2、CD5、TdT、CD1a、CD10、cyclin D1
或
 - 流式细胞术应做的细胞表面标志：kappa/lambda、CD45、CD3、CD5、CD4、CD7、CD8、CD19、CD20、CD10、TdT、CD13、CD33、CD1a、胞浆CD3、CD22、髓过氧化物酶

某些情况下有助于诊断的检查：

- 进一步免疫组化分析以明确淋巴瘤亚型
 - 冰冻切片：kappa/lambda
 - 石蜡切片：CD22、CD4、CD8、cyclin D1
- 分子遗传学分析检测：抗原受体基因重排
- 细胞遗传学或FISH检测：MYC；t(8;14)及其变异型；t(9;22)

临床检查

基本项目：

- 体格检查：注意淋巴结累及区域，包括韦氏环以及肝脾大小
- 一般状态
- 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/盆腔增强CT
- 腰椎穿刺
- 单侧或者双侧骨髓活检±穿刺涂片和流式细胞术与细胞遗传学检测
- 乙型肝炎相关检测^d
- MUGA扫描/超声心动图^e
- 育龄期妇女进行妊娠试验（如拟行化疗）

某些情况下有助于诊断的检查：

- 头部MRI
- 讨论生育问题和精子储存
- β_2 -微球蛋白

[见临床评估
和诱导治疗
\(BLAST-2\)](#)

^a淋巴瘤母细胞淋巴瘤病情复杂，可治愈。首选在专科治疗中心接受治疗。

^b典型的免疫表型：

LBL-B: slg⁻、CD10^{+/-}、CD19⁺、CD20^{+/-}、TdT⁺。

LBL-T: slg⁻、CD10⁻、CD19/20⁻、CD3^{+/-}、CD4/8^{+/-}、CD1a^{+/-}、TdT⁺、CD2⁺、CD7⁺。

^c参见免疫表型在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用（NHODG-A）。

^d要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的危险。无危险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原和抗体，有危险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应增加核心抗体和e抗原的测定。如果阳性，则测定病毒负荷并咨询消化科医师。

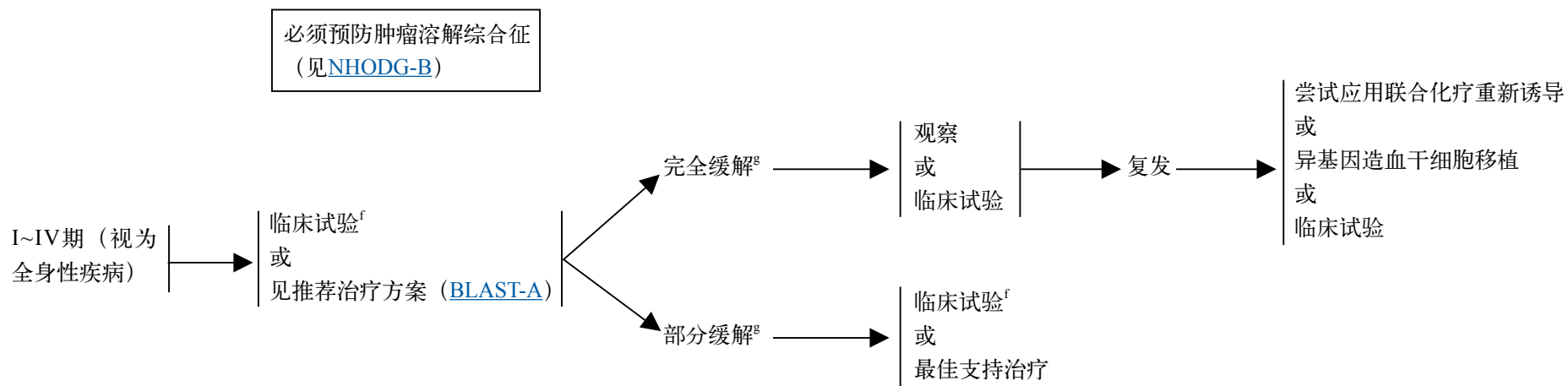
^e如果治疗包括蒽环类抗生素或蒽二酮类药物。

临床评估

诱导治疗

初始疗效

复发



^f 对于高危患者，宜考虑大剂量治疗联合异基因或者自体造血干细胞解救。

^g 见淋巴瘤的疗效标准 ([NHODG-C](#))。

推荐治疗方案^a

(按英文字母顺序)

● BFM (Berlin-Frankfurt-Munster)

标准BFM方案：

- 诱导阶段：
 - ◇ 长春新碱、柔红霉素、泼尼松、左旋门冬酰胺酶、鞘内注射阿糖胞苷及甲氨喋呤
- 巩固阶段（5周）：
 - ◇ 泼尼松、环磷酰胺、6-巯基嘌呤、长春新碱、阿糖胞苷、鞘内注射甲氨喋呤、放疗
- 中期维持阶段（8周）：
 - ◇ 6-巯基嘌呤及甲氨喋呤（口服）
- 延迟强化（7周）：
 - ◇ 再诱导阶段（4周）：
 - 地塞米松、长春新碱、阿霉素
 - ◇ 再巩固阶段（3周）：
 - 左旋门冬酰胺酶、长春新碱、环磷酰胺、硫鸟嘌呤、阿糖胞苷、鞘内注射甲氨喋呤
- 长期维持（12周）：
 - ◇ 长春新碱、泼尼松、6-巯基嘌呤、甲氨喋呤（口服及鞘内注射）

有争议的BFM方案：

- 诱导阶段：
 - ◇ 长春新碱、柔红霉素、泼尼松、左旋门冬酰胺酶、鞘内注射阿糖胞苷
- 巩固阶段（9周）：
 - ◇ 环磷酰胺、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、长春新碱、左旋门冬酰胺酶、鞘内注射甲氨喋呤、放疗
- 中期维持阶段（8周）：
 - ◇ 长春新碱、甲氨喋呤（静脉注射）、左旋门冬酰胺酶
- 延迟强化阶段I（8周）：
 - ◇ 再诱导阶段（4周）：
 - 地塞米松、长春新碱、阿霉素
 - ◇ 再巩固阶段（4周）：
 - 左旋门冬酰胺酶、长春新碱、环磷酰胺、硫鸟嘌呤、阿糖胞苷、鞘内注射甲氨喋呤
- 中期维持阶段II（8周）：
 - ◇ 长春新碱、甲氨喋呤（静脉注射）、左旋门冬酰胺酶、鞘内注射甲氨喋呤
- 延迟强化阶段II（8周）：同延迟强化阶段I
- 长期维持（12周）：
 - ◇ 长春新碱、泼尼松、6-巯基嘌呤、甲氨喋呤（口服及鞘内注射）

见推荐治疗方案BLAST-A 3-2

^a 方案的参考文献见BLAST-A 3-3。

推荐治疗方案^a (按英文字母顺序)

- **CALGB ALL方案**
 - 诱导治疗（4周）：
 - ◇ 环磷酰胺、柔红霉素、长春新碱、泼尼松、左旋门冬酰胺酶
 - ◇ 60岁或以上患者：环磷酰胺、柔红霉素、泼尼松
 - 早期强化治疗（4周）：
 - ◇ 环磷酰胺、6-巯基嘌呤、阿糖胞苷、长春新碱、左旋门冬酰胺酶，鞘内注射甲氨喋呤
 - CNS预防及中期维持治疗：
 - ◇ 颅内照射、鞘内注射甲氨喋呤、6-巯基嘌呤及甲氨喋呤口服
 - 后期强化（8周）：
 - ◇ 柔红霉素、长春新碱、地塞米松、环磷酰胺、6-巯基嘌呤、阿糖胞苷
 - 延长维持（自诊断起直至24个月）：
 - ◇ 长春新碱、泼尼松、甲氨喋呤（口服）、6-巯基嘌呤
 - **HyperCVAD^b**（环磷酰胺、长春新碱、柔红霉素、地塞米松）与甲氨喋呤及阿糖胞苷交替应用，鞘内注射甲氨喋呤
CD20+（≥20%）ALL病例，考虑联合利妥昔单抗
Ph染色体阳性ALL病例，考虑联合伊马替尼
- 维持化疗：根据治疗方案，推荐维持治疗满2年。
考虑予以24 Gy照射，预防中枢神经系统白血病（2B类）。

见推荐治疗方案 [BLAST-A 3-1](#)

^a 方案的参考文献见[BLAST-A 3-3](#)

^b 对原发病灶位于纵隔的T淋巴瘤母细胞淋巴瘤及残余病灶行放疗。

推荐治疗方案
参考文献**BFM (Berlin-Frankfurt-Munster)**

Stock W, La M, Sanford B, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. Blood. 2008;112(5):1646-1654.

CALGB ALL 方案

Larson R, Dodge R, Burns C, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. Blood 1995;85:2025-2037.

HyperCVAD (环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松与大剂量甲氨蝶呤+阿糖胞苷交替应用)

Thomas DA, O'Brien S, Cortes J, et al. Outcome with the hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma. Blood 2004;104:1624-1630.

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FNA或空芯针活检不宜作为淋巴瘤初始诊断的依据。但是在某些情况下，当淋巴结难以切除或切取活检时，联合FNA和空芯针活检并结合辅助检查（免疫组化、流式细胞术、PCR检测IgH和TCR基因重排、FISH检测主要的染色体易位）可以为诊断提供充分的信息。
- 确诊所需的免疫表型^a
 - 石蜡切片推荐应用的免疫组织化学抗体谱：CD45（LCA）、CD20、CD3、CD10、BCL2、BCL6、Ki-67、CD138、kappa/lambda、HHV8或
 - 流式细胞术应做的细胞表面标志：kappa/lambda、CD45、CD3、CD5、CD19、CD10、TdT、CD14、CD20
- EB病毒（EBER-ISH）

某些情况下有助于诊断的检查：

- 进一步免疫组化检测以明确淋巴瘤亚型
 - 弥漫大B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、浆母细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤：CD10、BCL2、Ki-67、BCL6、CD138
- 分子遗传学分析检测：抗原受体基因重排；BCL2、BCL6、MYC基因重排
- 细胞遗传学或FISH检测：BCL2；BCL6；MYC

^a 参见免疫表型在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用（NHODG-A）。

^b 要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的危险。无危险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原和抗体，有危险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应增加核心抗体和e抗原的测定。如果阳性，则测定病毒负荷并咨询消化科医师。

^c 如果治疗包括蒽环类抗生素或蒽二酮类药物。

临床检查

基本项目：

- 体格检查：注意淋巴结累及区域，包括韦氏环，以及肝脾大小
- 一般状态
- 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/盆腔增强CT
- PET-CT扫描
- 骨髓活检±涂片
- CD4计数
- 腰椎穿刺
- 病毒载量
- 乙型肝炎相关检测^b
- MUGA扫描/超声心动图^c
- 育龄期妇女进行妊娠试验（如拟行化疗）

某些情况下有助于诊断的检查：

- 上消化道钡餐/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
- 如果贫血，查大便潜血
- β_2 -微球蛋白
- 头颅钆增强MRI或者头部CT

[见治疗和随访
\(AIDS-2\)](#)

治疗和随访^f伯基特淋巴瘤^d

- 抗逆转录病毒治疗
- 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
- 经过剂量调整的EPOCH（依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素）± 利妥昔单抗
- CDE（环磷酰胺、阿霉素、依托泊苷）
- 考虑CHOP联合大剂量甲氨蝶呤 ± 利妥昔单抗，避免甲氨蝶呤剂量 > 3.0 g/m²
- GCSF适用于所有患者

- Castleman病相关淋巴瘤
- 弥漫大B细胞淋巴瘤^d
- 原发性渗出性淋巴瘤^e

- 推荐方案：经过剂量调整的EPOCH、CDE、CHOP
- 抗逆转录病毒治疗
- GCSF适用于所有患者
- 鞘内治疗^g
- 如CD20+，± 利妥昔单抗

浆母细胞淋巴瘤

- 推荐方案：CODOX-M/IVAC、EPOCH、HyperCVAD
- 标准CHOP方案治疗不够充分
- 抗逆转录病毒治疗

原发中枢神经系统
淋巴瘤

- 考虑大剂量甲氨蝶呤
- 考虑单独放疗
- 抗逆转录病毒治疗
- 最佳支持治疗（[见NCCN姑息治疗指南](#)）

[见利妥昔单抗和病毒再激活（NHODG-D）](#)

^d 接受积极抗逆转录病毒治疗的患者，如CD4持续 < 100，则预后差，利妥昔单抗相关的感染风险增加。Spina M, Jaeger U, Sparano JA, et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. Blood 2005;105(5):1891-1897.

^e 大部分病例CD20阴性，无利妥昔单抗使用指征。

^f [治疗方案见AIDS-A。](#)

^g 在NCCN某些成员机构，所有患者都接受预防性鞘内注射。在其他NCCN成员机构中，HIV相关的DLBCL患者只在某些特定情况下[睾丸、鼻窦、硬膜外、骨髓受累（大细胞淋巴瘤），或HIV淋巴瘤或 ≥ 2个结外病变部位]接受鞘内注射。

推荐治疗方案

参考文献

CHOP (环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松)

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(8):2171-2178.

CHOP+大剂量甲氨喋呤

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(3):925-934.

Bernstein J, Coleman C, Strickler J, Dorfman R, Rosenberg S. Combined modality therapy for adults with small noncleaved cell lymphoma (Burkitt's and non-Burkitt's types). J Clin Oncol 1986;4(6):847-858.

CDE (环磷酰胺、阿霉素和依托泊苷)

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(8):1491-1500.

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.

CODOX-M/IVAC (环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、大剂量甲氨喋呤+异环磷酰胺、依托泊苷、大剂量阿糖胞苷)

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.

外周T细胞淋巴瘤，非皮肤性^a

PTCL NOS、AITL、ALCL（ALK阳性）、ALCL（ALK阴性）

诊断^a

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FNA不足以做出外周T细胞淋巴瘤的初始诊断。
- 确诊所需的免疫表型^{b,c}
 - 石蜡切片推荐应用的免疫组织化学抗体谱：CD20、CD3、CD10、BCL6、Ki-67、CD5、CD30、CD2、CD4、CD8、CD7、CD23、CD56、CD21、EBER、ALK
- 或
- 流式细胞术应做的细胞表面标志：kappa/lambda、CD45、CD3、CD5、CD19、CD10、CD20、CD30、CD4、CD8、CD7、CD2

某些情况下有助于诊断的检查：

- 分子遗传学分析检测：抗原受体基因重排与t(2;5)及其变异型
- 进一步免疫组化检测以明确淋巴瘤亚型
- 细胞遗传学或FISH检测
- CXCL-13

临床检查

基本项目^d：

- 体格检查：注意淋巴结累及区域，包括韦氏环、肝脏和脾脏的大小；皮疹以及鼻咽
- 一般状态
- 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/盆腔增强CT
- 计算国际预后指数（IPI）^e
- MUGA扫描/超声心动图^f
- 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：

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

见诱导治疗
(TCEL-2)

^a 组织学上包括非皮肤淋巴瘤：外周T细胞淋巴瘤，非特异性（PTCL NOS）、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤（AITL）、间变性大细胞淋巴瘤（ALCL）、肠病相关T细胞淋巴瘤、NK细胞淋巴瘤。原发性皮肤ALCL不包括在内。

^b 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，证实克隆形成。T细胞受体基因重排本身不足以构成诊断。

^c 参见免疫表型在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用（NHODG-A）。

^d 鞘内预防性注射在PTCL中的作用尚不清楚。

^e 见国际预后指数（TCEL-A）。

^f 若治疗方案含有蒽环类或蒽二酮类药物。

外周T细胞淋巴瘤，非皮肤性

PTCL NOS、AITL、ALCL（ALK阳性）、ALCL（ALK阴性）

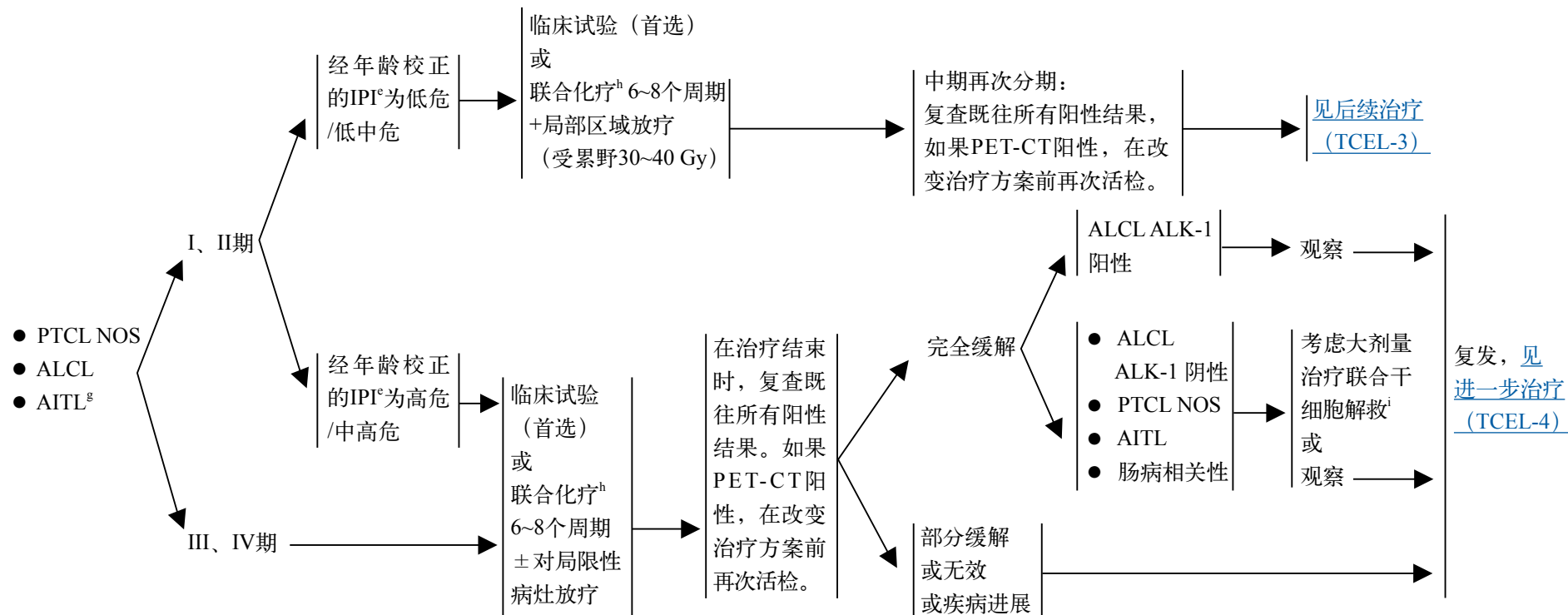
肿瘤学临床实践指南(中国版)
2009年 第一版

NCCN®

分期

诱导治疗

注意预防肿瘤溶解综合征（[见NHODG-B](#)）



^e 见国际预后指数（[TCEL-A](#)）。

^g 选择性病例（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研究以缓解症状。

^h 见推荐治疗方案（[TCEL-B](#)）。

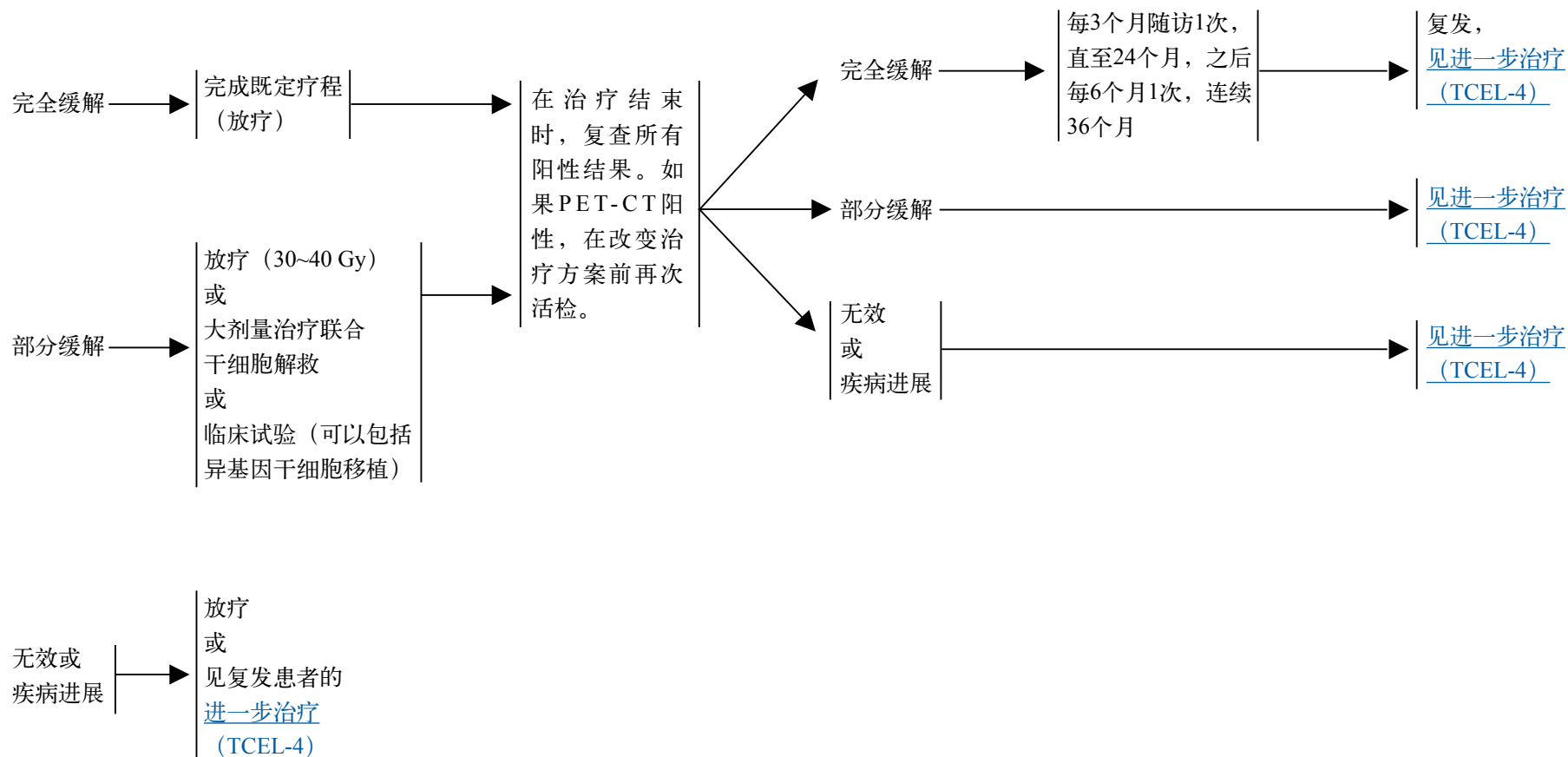
ⁱ 局部区域在大剂量治疗前或后可行放疗。

I、II期，低/低-中危

中期疗效

后续治疗

治疗结束时再次分期

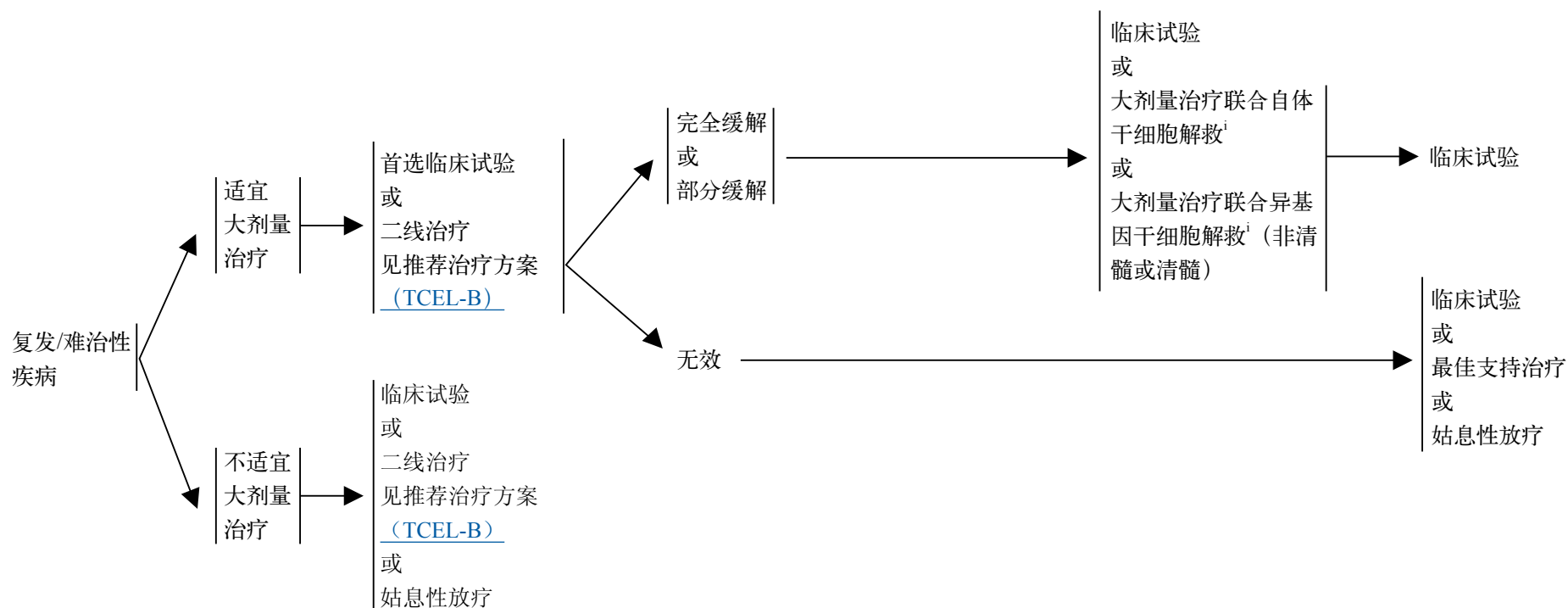


复发/难治性疾病

进一步治疗

第2次疗效评价

巩固治疗/进一步治疗 第2次或者
更多次复发



ⁱ 局部区域在大剂量治疗前后可行放疗。

外周T细胞淋巴瘤，非皮肤性

PTCL NOS、AITL、ALCL（ALK阳性）、ALCL（ALK阴性）

国际预后指数^a

所有患者：

- 年龄>60岁
- 血清LDH>1×正常值
- 一般状态评分2~4
- III或IV期
- 结外受累区>1个

国际预后指数，所有患者：

- 低危 0或1
- 低/中危 2
- 中/高危 3
- 高危 4或5

经年龄校正的国际预后指数^a

年龄≤60岁的患者：

- III或IV期
- 血清LDH>1×正常值
- 一般状态评分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

PTCL-U（PIT）^b预后指数

危险因子：

- 年龄>60岁
- 血清LDH>1×正常值
- 一般状态评分2~4
- 骨髓受侵

预后风险：

- 1组 0
- 2组 1
- 3组 2
- 4组 3或4

^a 经允许后改编，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后模型。N Engl J Med. 329:987-994, 1993. © 1993 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

^b 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.

推荐治疗方案^a (按英文字母顺序)

一线治疗：

- 首选临床试验
- CHOP（环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松）
- 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）考虑以大剂量治疗联合干细胞解救来巩固治疗。
ALK-1+ ALCL亚型预后良好，在完全缓解期不需要巩固性移植治疗。

二线治疗（适合大剂量治疗患者）：

- 首选临床试验
- DHAP（地塞米松、顺铂、阿糖胞苷）
- ESHAP（依托泊苷、甲泼尼龙、阿糖胞苷、顺铂）
- GDP（吉西他滨、地塞米松、顺铂）
- GemOx（吉西他滨、奥沙利铂）
- ICE（异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷）
- MiniBEAM（卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、美法仑）
- MINE（美司钠、异环磷酰胺、米托蒽醌、依托泊苷）

二线治疗（不适合大剂量治疗患者）

- 首选临床试验
- 阿仑单抗
- 硼替佐米
- 地尼白介素-白喉毒素连接物
- 吉西他滨
- 放疗

^a 方案的参考文献见TCEL-B 2-2。

推荐治疗方案
参考文献

一线治疗

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(10):1467-1475.

HyperCVAD与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替

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(10):2091-2098.

二线治疗（适合大剂量治疗患者）

DHAP

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, Orloff 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

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

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

Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse largecell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol* 2008;80(2):127-132.

ICE

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.

MiniBEAM

Girouard C, Dufresne J, Imire K, et al. Salvage chemotherapy with miniBEAM for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma prior to autologous bone marrow transplantation. *Ann Oncol* 1997;8:675-680.

二线治疗（不适合大剂量治疗患者）

阿仑单抗

Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, et al. A pilot study of alemtuzumab (antiCD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 2004;103(8):2920-2924.

地尼白介素-白喉毒素连接物

Talpur R, Apisarnthanarax N, Ward S, Duvic M. Treatment of refractory peripheral T-cell lymphoma with denileukin difitox (ONTAK). *Leuk Lymphoma* 2002;43(1):121-126.

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(13):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.

诊断

临床检查^d

基本项目：

- 可疑皮肤病变部位活检
- 皮肤病理读片

某些情况下有助于诊断的检查：

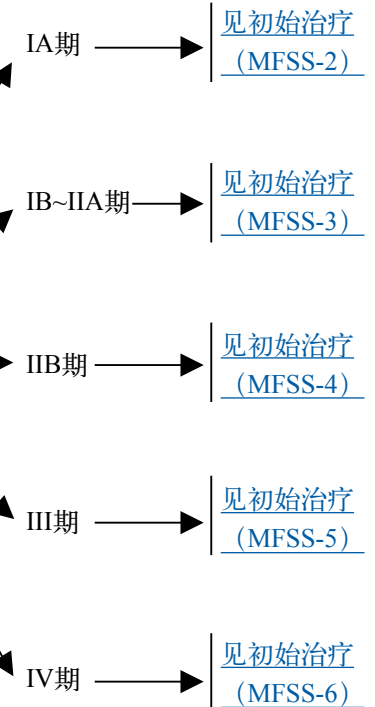
- 皮肤活检免疫组化检查^{a, b} (CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD20、CD30、CD26、CD56)
- 皮肤活检分子学检查T细胞受体 (TCR) 基因重排 (检测克隆性)^a；PCR法^c
- 外周血Sezary细胞检查 (当皮肤检查不能做出诊断时，尤其在T4期) 包括Sezary细胞制备、流式细胞术分析和PCR检测TCR基因重排
- 可疑部位淋巴结活检 (在缺乏肯定的皮肤诊断时)

基本项目：

- 完整的体格检查
 - 全身皮肤检查：%病变面积 (%BSA) 评估 (手掌+手指≈1%BSA) 和皮损类型 (斑片/斑块、肿瘤、红皮病)
 - 外周淋巴结触诊
 - 触诊肿大的脏器和包块
- 实验室检查^e：
 - CBC，Sezary细胞筛查 (人工阅片)
 - 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
 - 如疑为Sezary综合征，则检测外周血淋巴细胞TCR基因重排
- 生化常规
 - LDH
- 影像学检查
 - 胸部X线 (T1期或局限性T2期，在没有任何可扪及的淋巴结肿大或血液受累时，胸部X线可能是唯一的影像学检查)
 - 颈/胸/腹/盆腔增强CT或全身PET-CT (≥T2期，大细胞转化型或亲毛囊型蕈样肉芽肿，或有肿大的淋巴结或实验室检查异常)
 - 可疑淋巴结活检 (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
- 育龄期妇女进行妊娠试验^f

某些情况下有助于诊断的检查：

- 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)



^a 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

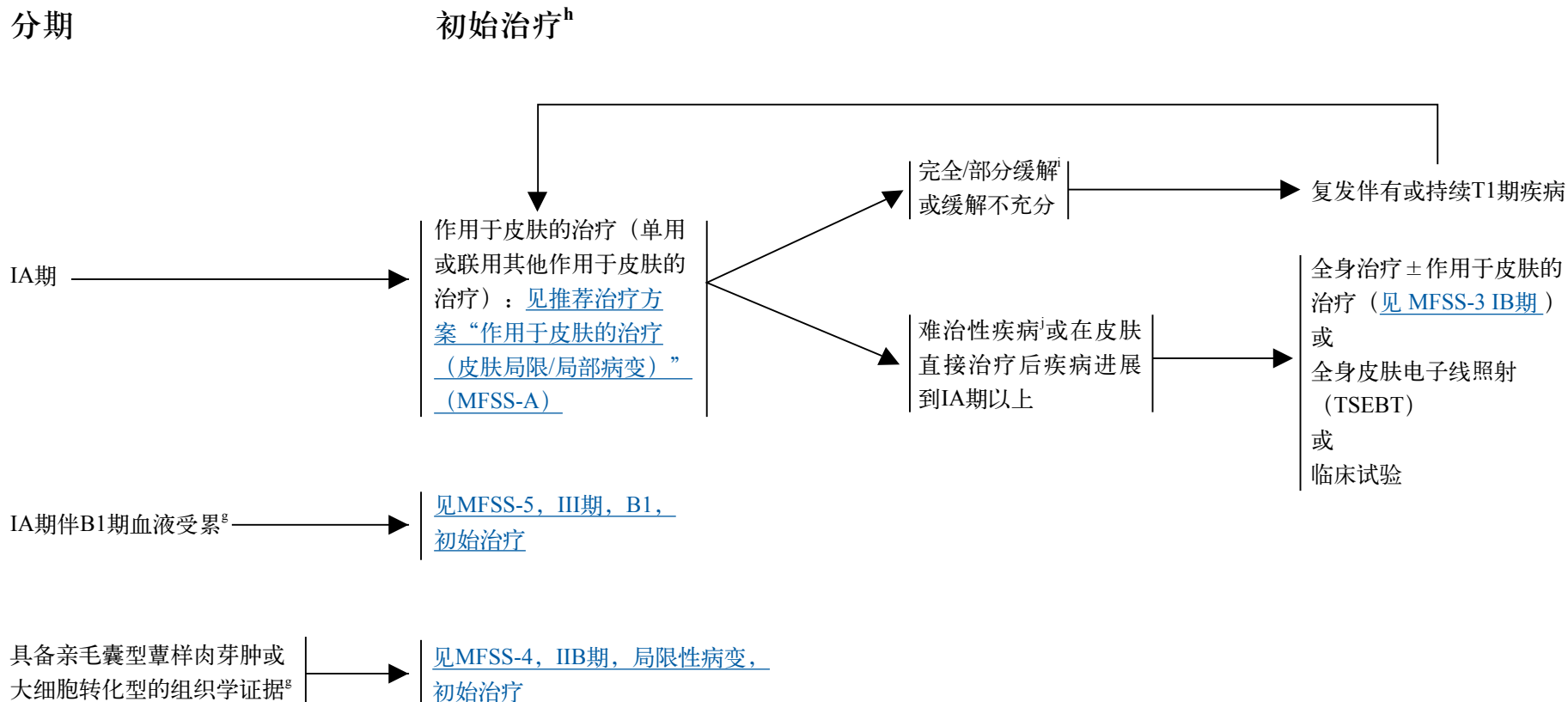
^b 参见免疫表型在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用 (NHODG-A)。

^c 解释TCR基因重排结果时应注意TCR克隆性重排也可见于非恶性疾患，也并非表现在所有蕈样肉芽肿/Sezary综合征。

^d 见蕈样肉芽肿/Sezary综合征TNMB分类及分期 (MFSS-B)。

^e Sezary综合征(B2期) 定义为：在TCR基因重排阳性时，Sezary细胞 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 或CD4+细胞增生伴CD4/CD8 ≥ 10 ，CD4+/CD7- $\geq 40\%$ ，或CD4+/CD26- $\geq 30\%$ 。

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

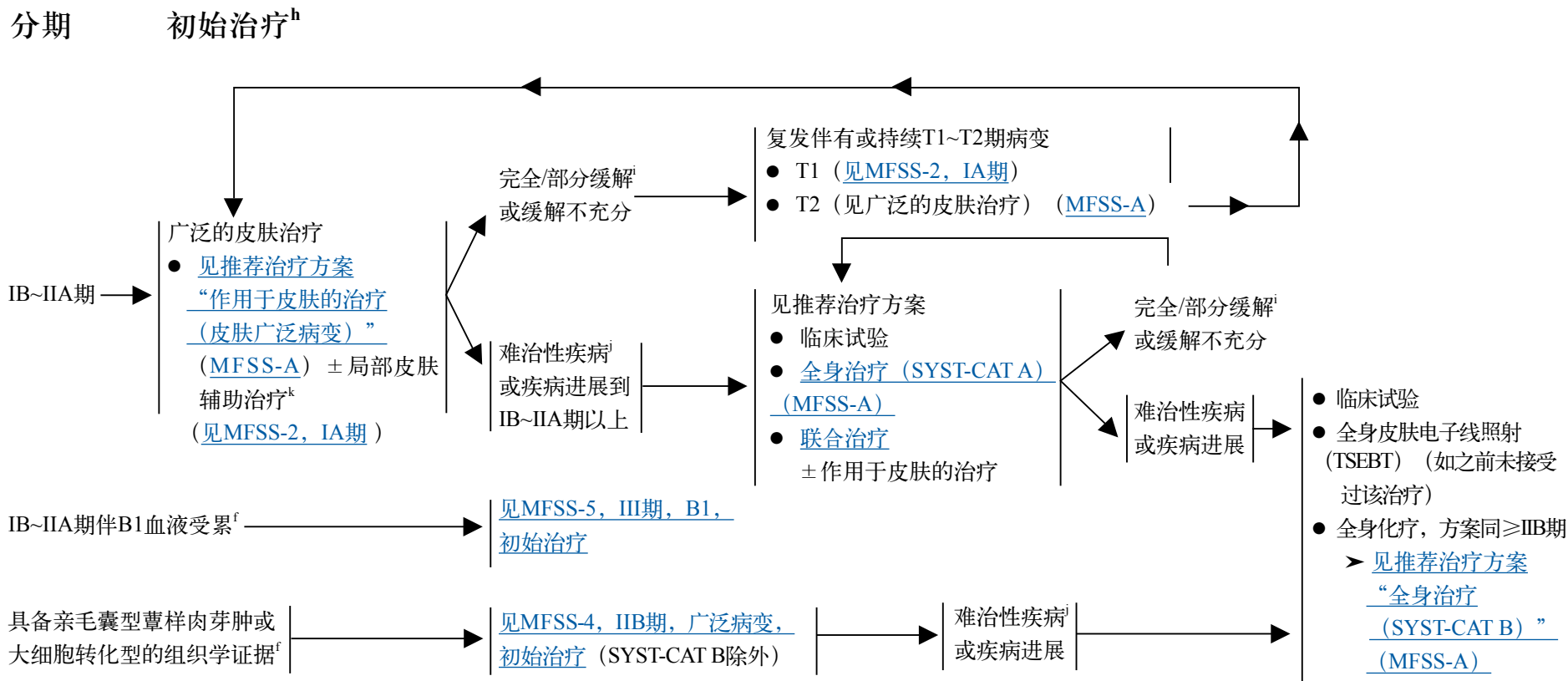


^g 亲毛囊型、大细胞转化型蕈样肉芽肿，或B1期患者疗效较差，可以分别按照IIB期（[MFSS-4](#)）或III B1期（[MFSS-5](#)）治疗。

^h 首选在专科治疗中心接受治疗。

ⁱ 获得疗效的患者应当考虑减量或维持治疗以获得最佳缓解维持时间。复发的患者通常对原方案仍然有效。部分缓解的患者在进入难治性疾病治疗之前应当选择初始治疗列表中的其他方案力求提高疗效。复发或经初始治疗后疾病持续进展的患者推荐参加临床试验。

^j 对先前的多种方案耐药或不耐受。



^g 亲毛囊型、大细胞转化型蕈样肉芽肿，或B1期患者疗效较差，可以分别按照IIB期肿瘤（MFSS-4）或III B1期（MFSS-5）治疗。

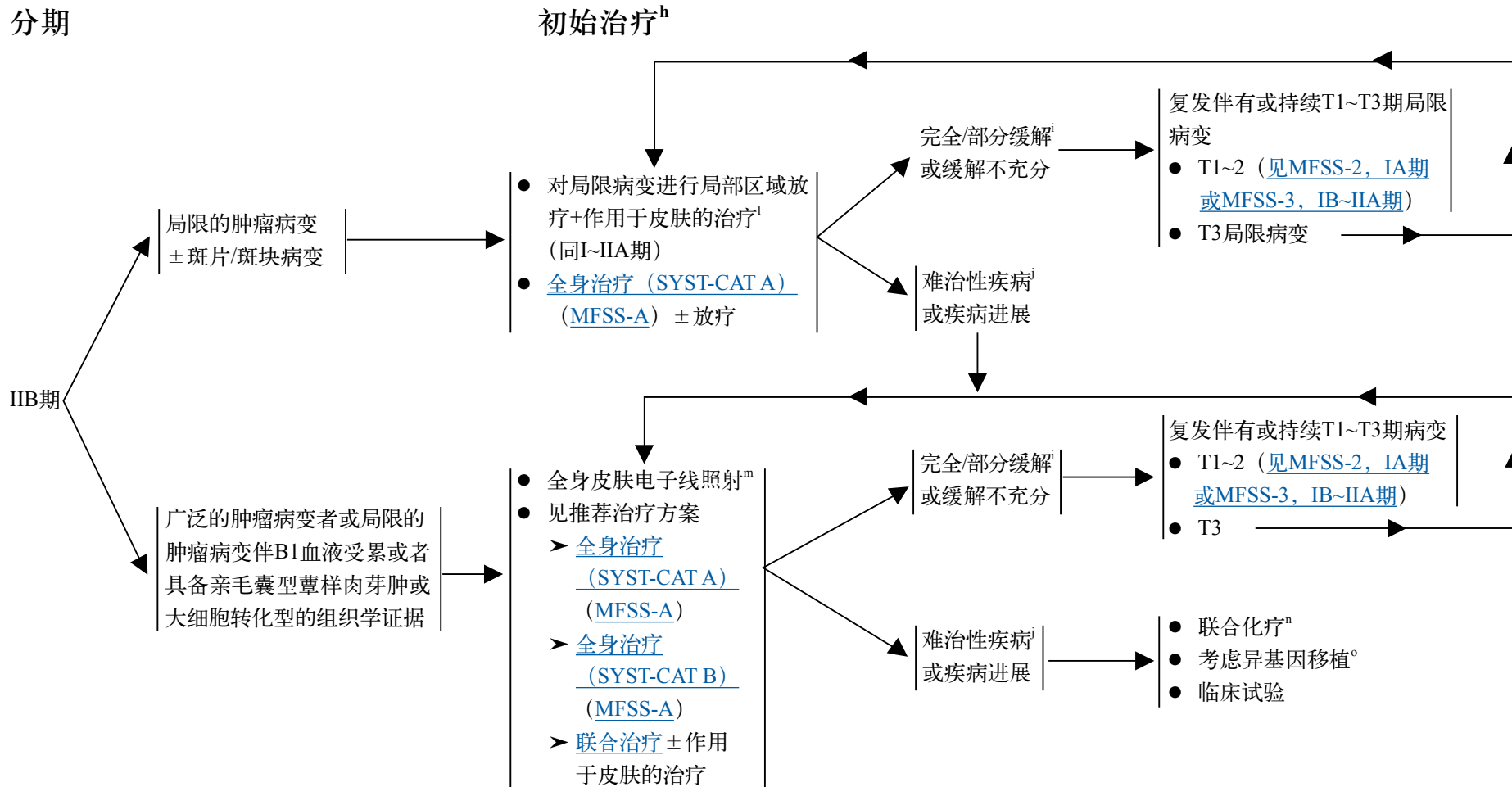
^h 首选在专科治疗中心接受治疗。

ⁱ 获得疗效的患者应当考虑减量或维持治疗以获得最佳缓解持续时间。复发的患者通常对原方案仍然有效。部分缓解的患者在进入难治性疾病治疗之前应当选择初始治疗列表中的其他方案力求提高疗效。复发或经初始治疗后疾病持续进展的患者推荐参加临床试验。

^j 对先前的多种方案耐药或不耐受。

^k 全身皮肤治疗耐药的患者，耐药部位可能需要额外增加局部治疗。

蕈样肉芽肿/Sezary综合征



^h 推荐在专科治疗中心接受治疗。

ⁱ 获得疗效的患者应当考虑减量或维持治疗以获得最佳缓解持续时间。复发的患者通常对原方案仍然有效。部分缓解的患者在进入难治性疾病治疗之前应当选择初始治疗列表中的其他方案力求提高疗效。复发或经初始治疗后疾病持续进展的患者推荐参加临床试验。

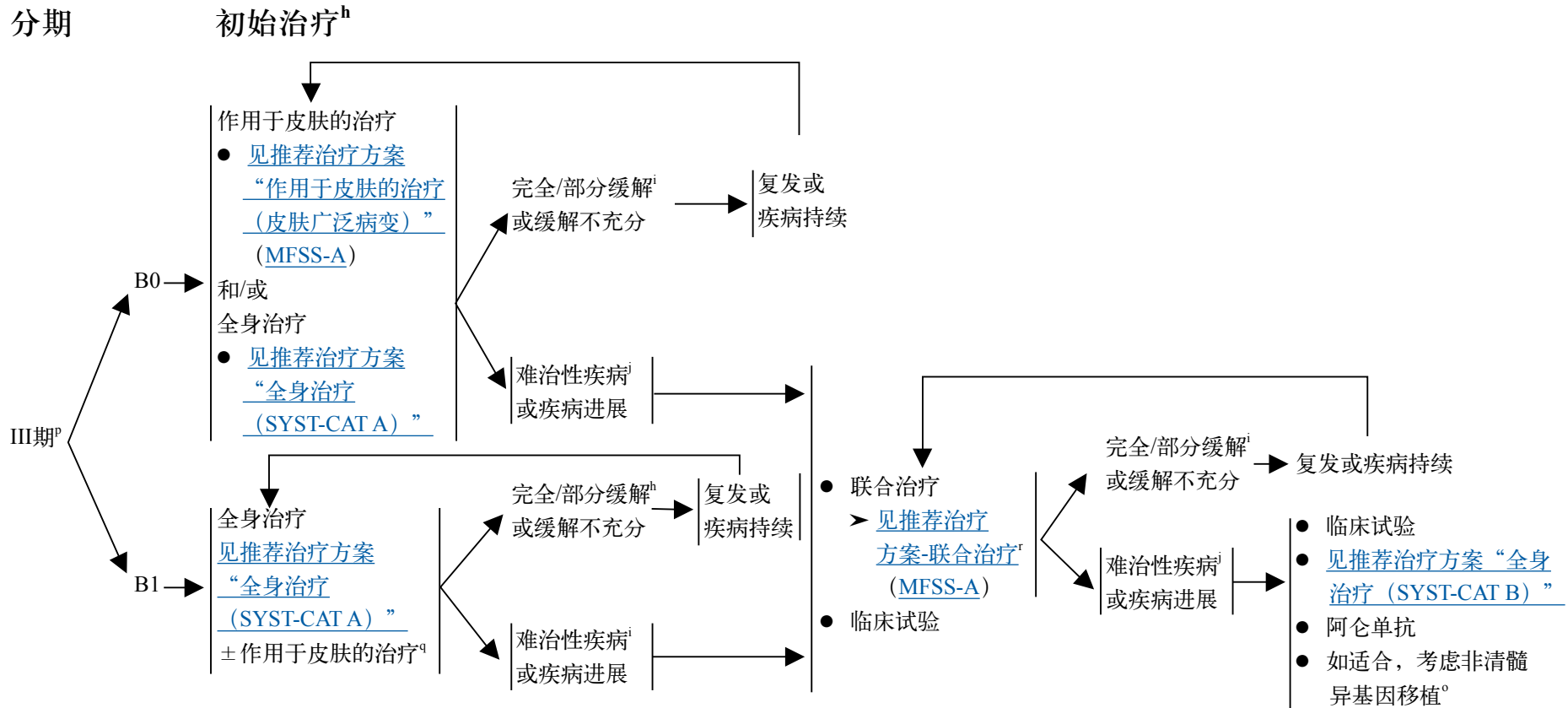
^j 对先前的多种治疗方案耐药或不能耐受。

ⁱ 作用于皮肤的治疗指针对皮肤斑片或斑块病变而不是肿瘤病变。

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

ⁿ 大多数患者在接受多种药物的化疗之前已接受过多种治疗 (SYST-CAT A/B) 或联合治疗。

^o 异基因HSCT资料，尤其是采用非清髓性预处理提示存在移植抗T细胞淋巴瘤作用，在高度选择性的患者中已有成功报告。≥IIB期的MF患者如对多种全身治疗+充分的作用于皮肤的治疗无效（或不适合）时可以考虑HSCT。异基因HSCT理想的时间是通过诱导化疗使疾病得到很好控制，并且在疾病进展到采用异基因HSCT的疗效和生存均很差之前。在适当的时候，TSEBT可作为移植前降低细胞负荷治疗。



^h 首选在专科治疗中心接受治疗。

ⁱ 获得疗效的患者应当考虑减量或维持治疗以获得最佳缓解持续时间。复发的患者通常对原方案仍然有效。部分缓解的患者在进入难治性疾病治疗之前应当选择初始治疗列表中的其他方案力求提高疗效。复发或经初始治疗后疾病持续进展的患者推荐参加临床试验。

^j 对先前的多种治疗方案耐药或不能耐受。

^o 异基因HSCT资料, 尤其是采用非清髓性预处理提示存在移植抗T细胞淋巴瘤作用, 在高度选择性的患者中已有成功报告。≥II期MF患者如对多种全身治疗+充分的作用于皮肤的治疗无效(或不适合)时可以考虑HSCT。异基因HSCT理想的时间是通过诱导化疗使疾病得到很好控制, 并且在疾病进展到采用异基因HSCT的疗效和生存均很差之前。在适当的时候, 全身皮肤电子线照射可考虑作为移植前降低细胞负荷治疗。

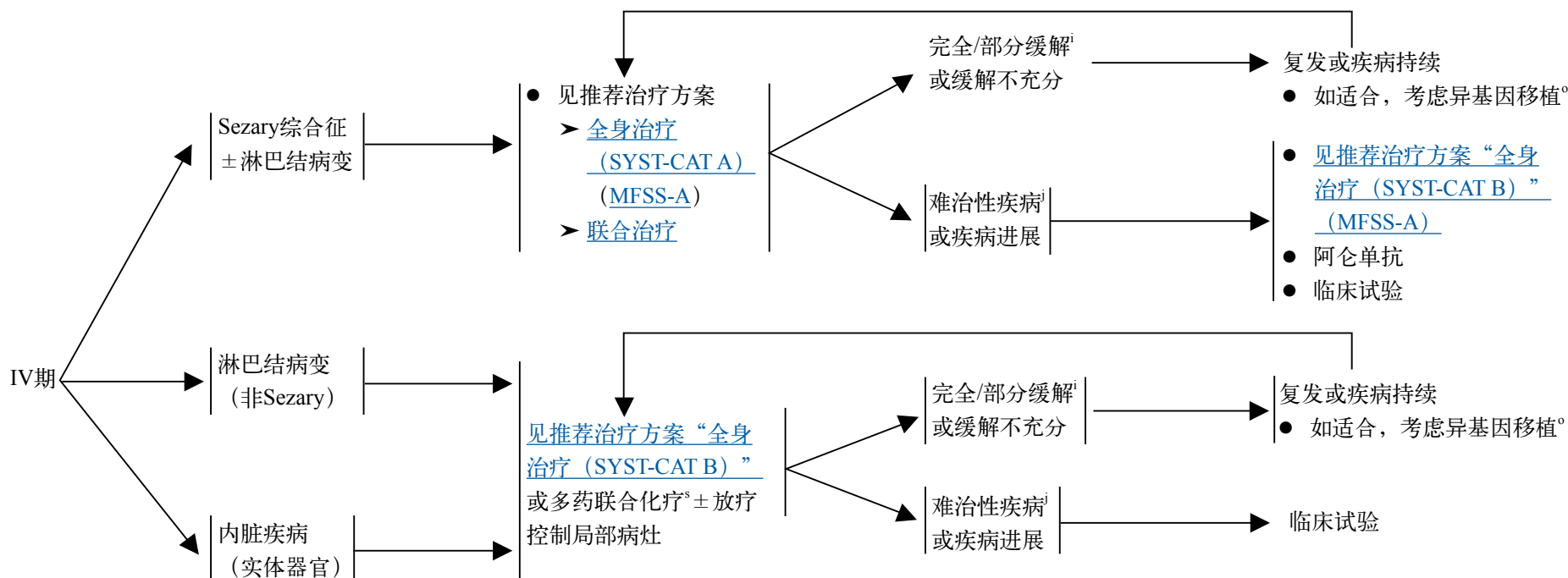
^p III期患者可能不能耐受广泛的作用于皮肤的治疗(不是局部使用类固醇激素)应用时应谨慎。光疗(PUVA或UVB)或全身皮肤电子线照射可耐受。

^q 中强度局部使用类固醇激素(± 闭合给药模式)联合使用任何一种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, 全身抗生素治疗应当考虑。

^r 根据治疗的可获得性和症状的严重性, 可在更早期(初始治疗)考虑联合治疗。

蕈样肉芽肿/Sezary综合征

分期

初始治疗^h^h 参首选在专科治疗中心接受治疗ⁱ 获得疗效的患者应当考虑减量或维持治疗以获得最佳缓解持续时间。复发的患者通常对原方案仍然有效。部分缓解的患者在进入难治性疾病治疗之前应当选择初始治疗列表中的其他方案力求提高疗效。复发或经初始治疗后疾病持续进展的患者推荐参加临床试验。^j 对先前的联合治疗方案耐药或不能耐药。^o 异基因HSCT资料，尤其是采用非清髓性预处理，提示存在移植抗T细胞淋巴瘤作用，在高度选择性的患者中已有成功报告。≥IIB期的MF患者如对多种全身治疗+充分的作用于皮肤的治疗无效（或不适合）时可以考虑HSCT。异基因HSCT理想的时间是通过诱导化疗使疾病得到很好控制，并且在疾病进展到采用异基因HSCT的疗效和生存均很差之前。在适当的时候，全身皮肤电子线照射可作为移植前降低细胞负荷治疗。^s B类全身治疗药物通常有更快的疗效故更常用。某些情况下，可考虑A类治疗药物或单纯RT。化疗后可考虑全身辅助性生物治疗（SYST-CAT A）延长缓解持续时间。

推荐治疗方案^a

作用于皮肤的治疗

皮肤局限/局部病变

- 局部皮质类固醇类药物^b
- 局部化疗（氮芥、卡莫司汀）
- 局部区域放疗（尤其是单一病变表现，24~36 Gy）
- 局部类视黄醇（贝沙罗汀）
- 光疗（UVB用于斑片/薄斑块；PUVA用于厚斑块）^c

皮肤广泛病变

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

全身治疗

A类（SYST-CATA）

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

B类（SYST-CAT B）

- 一线治疗
 - 阿霉素脂质体
 - 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（ > 100 mg 每周）
 - 硼替佐米

联合治疗

作用于皮肤的治疗+全身治疗

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

全身治疗+全身治疗

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

^a 方案的参考文献见MFSS-A 3-2: 3-3。

^b 长期使用局部类固醇激素可能伴随皮肤萎缩和/或紫纹。这种风险随着类固醇激素剂量的增加而加大，在大面积皮损部位使用大剂量类固醇激素可能引起机体对药物的吸收增多。

^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殖性皮肤肿瘤、基底细胞癌以及黑色素瘤的患者。

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

^e 全身皮肤电子线照射联合全身类视黄醇或vorinostat，以及光疗联合vorinostat的安全性还不清楚。

^f 光分离置换可能更适合血液受累（B1或B2）患者的全身治疗。

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(4):283-287.

卡莫司汀

Zackheim HS. Topical carmustine (carmustine) in the treatment of mycosis fungoides. Dermatol Ther 2003;16(4):299-302.

氮芥（甲氮芥盐酸盐）

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(2):165-173.

局部贝沙罗汀

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(3):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(5):801-815.

全身皮肤电子线照射

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(5):951-958.

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(2):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(3):305-311

全身治疗

体外光分离置换术（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(6):297-303.

Zic JA. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. Dermatol Ther 2003;16(4):337-346.

干扰素

Olsen EA, Bunn PA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 1995;9(5):1089-1107.

类视黄醇

Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. Dermatol Ther 2006;19(5):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(5):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(9):2456-2471.

地尼白介素-白喉毒素连接物

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(2):376-388.

Vorinostat

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(1):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(21):3109-3115.

甲氨喋呤

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(4):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(5):873-878.

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(5):873-878.

[转下页](#)

推荐治疗方案

参考文献

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(11):2437-2441.

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(4):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.

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(27):4293-4297.

阿霉素脂质体

Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. Cancer 2003;98(5):993-1001.

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(2):136-145.

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(6):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. Journal of the American Academy of Dermatology. 2000;43(1):54-60.

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(2): 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(9):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(5):672-684.

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(8):1054-1060.

蕈样肉芽肿/Sezary综合征

TNMB ^a	蕈样肉芽肿/Sezary综合征TNMB 分类和分期
皮肤 T1	局限的斑片 ^b ，丘疹和/或斑块 ^c 覆盖<10%皮肤面积
T2	斑片 ^b ，丘疹和/或斑块 ^c 覆盖≥10%皮肤面积
T3	1个以上部位的肿瘤 ^d （直径≥1 cm）
T4	融合性红斑≥80% 体表面积
淋巴结 N0	无临床可扪及的异常外周淋巴结；无需活检 ^e
N1	临床扪及异常外周淋巴结；组织病理学 Dutch 1级或NCI LN 0~2
N2	临床扪及异常外周淋巴结；组织病理学 Dutch 2级或NCI LN 3
N3	临床扪及异常外周淋巴结；组织病理学 Dutch 3~4级或NCI LN 4
NX	临床扪及异常外周淋巴结；无组织病理学证据
脏器 M0	无内脏器官受累
M1	内脏器官受累（必须有病理学肯定 ^f ，受累器官必须具有特异性）
血液 B0	缺乏明显的血液学受累：≤5%外周血淋巴细胞为非典型（Sezary）细胞 ^g
B1	低血液瘤细胞负荷：>5%外周血淋巴细胞为非典型（Sezary）细胞，但未达到B2的标准
B2	高血液瘤细胞负荷：≥1.0×10 ⁹ /L Sezary 细胞 ^g ，具有克隆性 ^h

^a 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.

^b 斑片：皮肤损害无明显凸起或硬化；应注意有无色素减退或色素沉着、鳞屑、结痂和/或皮肤异色。

^c 斑块：任何大小的皮肤损害凸起或硬化；应注意有无鳞屑、结痂和/或皮肤异色。着重明确组织学特征如亲毛囊性 or 大细胞转化型（大细胞≥25%），CD30+或CD30-，以及临床特征如皮肤溃疡。

^d 肿瘤：至少有1个直径>1 cm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。

^e 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≥1.5 cm。体检时应检查的淋巴结群：颈、锁骨上、腋窝内上髁、腋窝和腹股沟淋巴结。中央淋巴结通常难以做病理学检查，目前在淋巴结的分类中已经不考虑，除非需作出组织病理学N3分期。

^f 脾和肝脏可通过影像学标准做出诊断。

^g Sezary细胞定义：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克隆性TCR重排可作为替代：(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。

^h 可通过PCR或Southern blot分析T细胞受体基因来诊断T细胞克隆。

蕈样肉芽肿/Sezary综合征的临床分类和分期^a

	T	N	M	B
IA	1	0	0	0、1
IB	2	0	0	0、1
II	1~2	1、2	0	0、1
IIB	3	0~2	0	0、1
III	4	0~2	0	0、1
IIIA	4	0~2	0	0
IIIB	4	0~2	0	1
IVA ₁	1~4	0~2	0	2
IVA ₂	1~4	3	0	0~2
IVB	1~4	0~3	1	0~2

^a 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.

诊断

基本项目：

- 在做出原发性皮肤B细胞淋巴瘤诊断时，须由经验丰富的病理医师对所有切片进行检查（至少1个为含肿瘤组织的石蜡块）。如果认为所获标本不足以确诊，则需重新活检。
- 足够的活检组织进行组织病理学检查（穿刺、切取或切除活检）
- 确诊所需的免疫表型^b
- 石蜡切片推荐应用的免疫组化抗体谱：CD20、CD79a、CD3、CD5、CD10、BCL2、BCL6、ki-67、kappa/lambda、MUM1

某些情况下有助于诊断的检查：

- 外周血流式细胞仪检测
- 进一步免疫组化检查，确定淋巴瘤亚型
 - 石蜡切片抗体谱：cyclin D1
- 分子遗传学分析检测：抗原受体基因重排；PCR检测IgH基因重排
- 细胞遗传学或FISH检测：t(14;18)

临床检查

基本项目^c：

- 全面询问病史，详细体格检查，包括全身皮肤检查
- CBC、白细胞分类、生化常规
- LDH
- 如考虑利妥昔单抗治疗，行乙型肝炎相关检测^d
- 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）

某些情况下有助于诊断的检查：

- PET-CT扫描
- 骨髓活检
 - 如为PCFCL，考虑行骨髓活检
 - 如为PCMZL，骨髓活检为可选方案之一
- 如为PCMZL，行SPEP/免疫球蛋白定量检测

见[原发性皮肤边缘带淋巴瘤初始治疗](#)
(CUTB-2)

见[原发性皮肤滤泡中心B细胞淋巴瘤初始治疗](#)
(CUTB-2)

见[原发性皮肤B细胞淋巴瘤，腿型初始治疗](#)
(CUTB-4)

PC-DLBCL, Leg type: 原发性皮肤弥漫大B细胞淋巴瘤，腿型

PCMZL: 原发性皮肤边缘带B细胞淋巴瘤

PCFCL: 原发性皮肤滤泡中心B细胞淋巴瘤

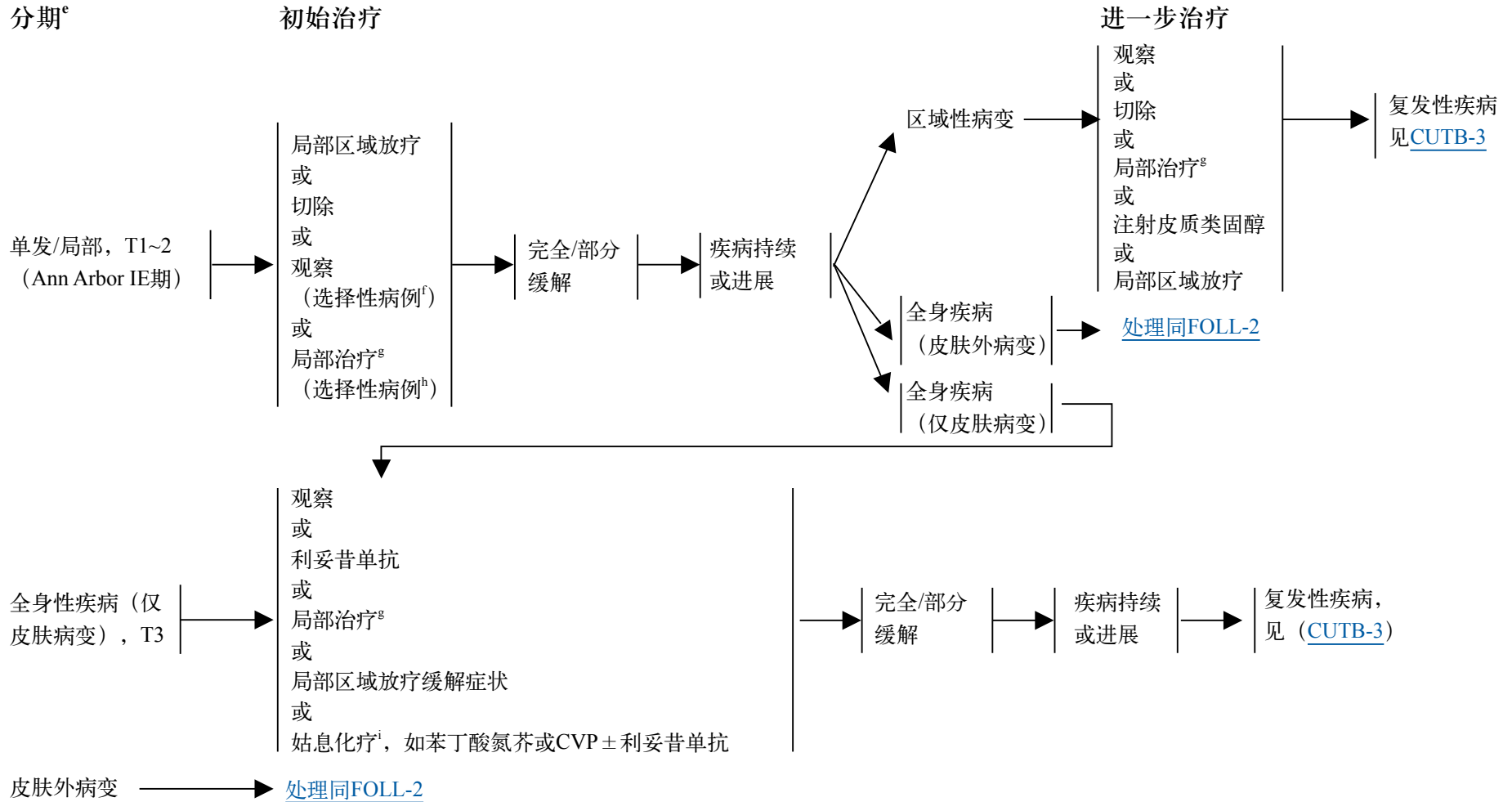
^a 非皮肤B细胞淋巴瘤，见非胃MALT淋巴瘤[NGMLT-1](#)。

^b 参见[免疫表型在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用（NHODG-A）](#)。

^c 排除药物诱发的淋巴瘤。

^d 要求进行乙型肝炎病毒的检测是因为免疫治疗+化疗所带来的病毒再激活的危险。无危险因素的患者测定乙型肝炎病毒表面抗原和抗体，有危险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应增加核心抗体和e抗原的测定。如果阳性，则测定病毒负荷并咨询消化科医师。

原发性皮肤边缘带或滤泡中心B细胞淋巴瘤



^e 见皮肤淋巴瘤TNM分期(除外MF/SS)(CUTB-A)。

^f 选择性病例如伴合并症的老年患者。

^g 局部治疗包括皮质类固醇、咪喹莫特、氮芥、贝沙罗汀。

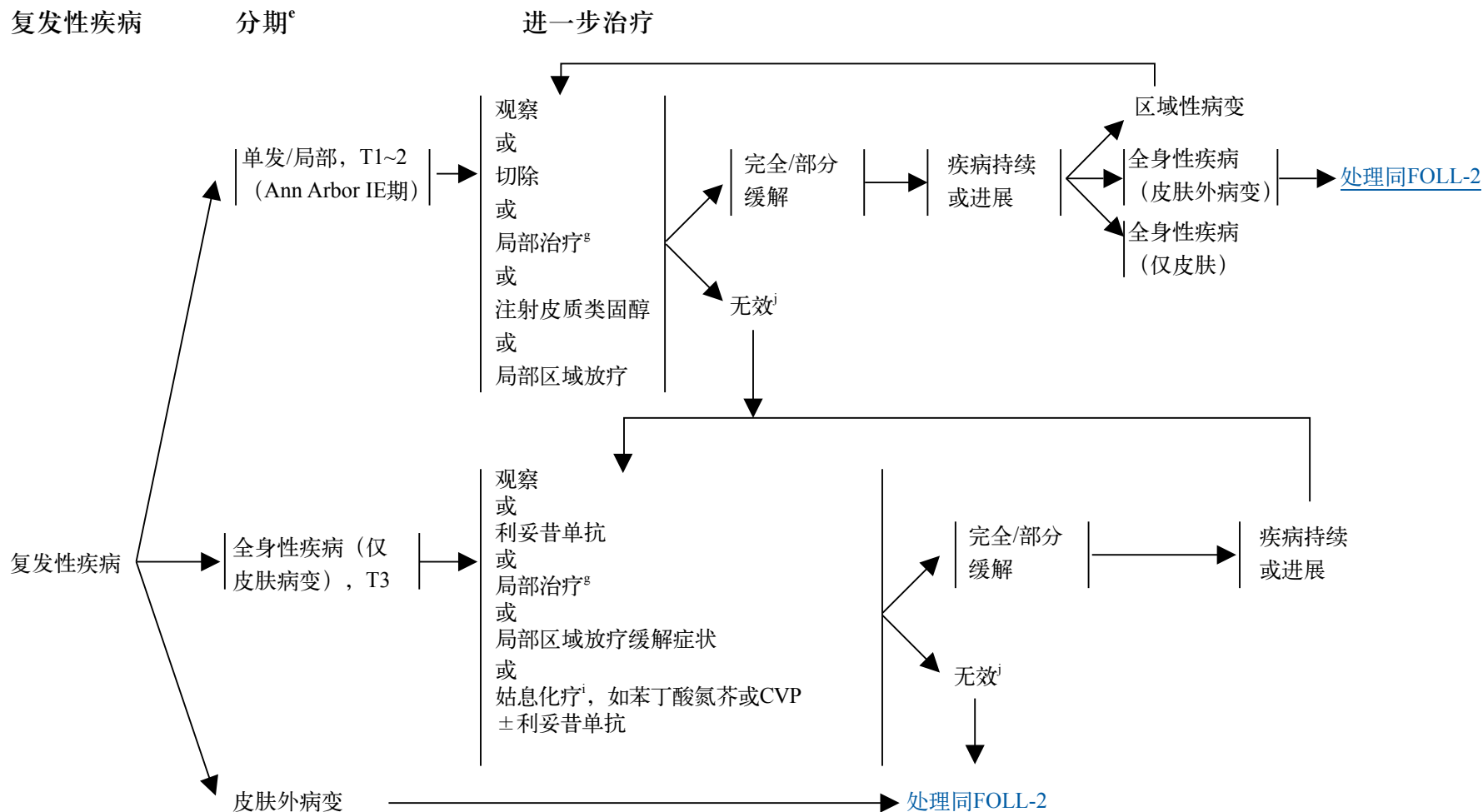
^h 当不期望或不能行放疗或手术治疗时。

ⁱ 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。

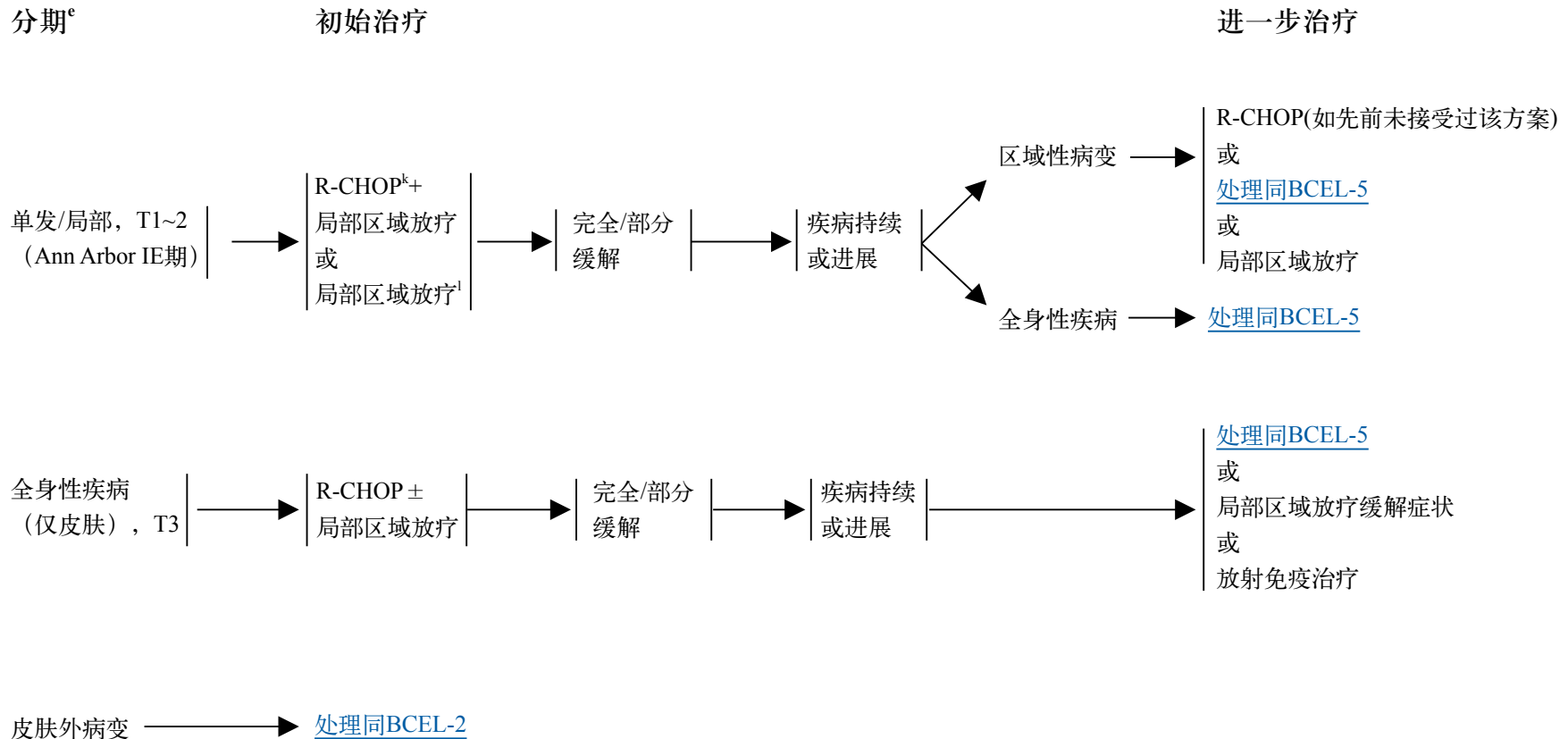
[见利妥昔单抗和病毒再激活\(NHODG-D\)](#)

原发性皮肤B细胞淋巴瘤

原发性皮肤边缘带或滤泡中心B细胞淋巴瘤

^e 见皮肤淋巴瘤TNM分期 (除外MF/SS) (CUTB-A)。^g 局部治疗包括皮质类固醇、咪喹莫特、氮芥、贝沙罗汀。ⁱ 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。^j 对所有先前治疗无效。[见利妥昔单抗和病毒再激活 \(NHODG-D\)](#)

原发性皮肤弥漫大B细胞淋巴瘤，腿型



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

^k 其他可选方案, 见[BCEL-B](#)。

^l 用于不能耐受化疗的患者。

原发性皮肤B细胞淋巴瘤

皮肤淋巴瘤TNM分期（除外MF/SS）^{a, b}

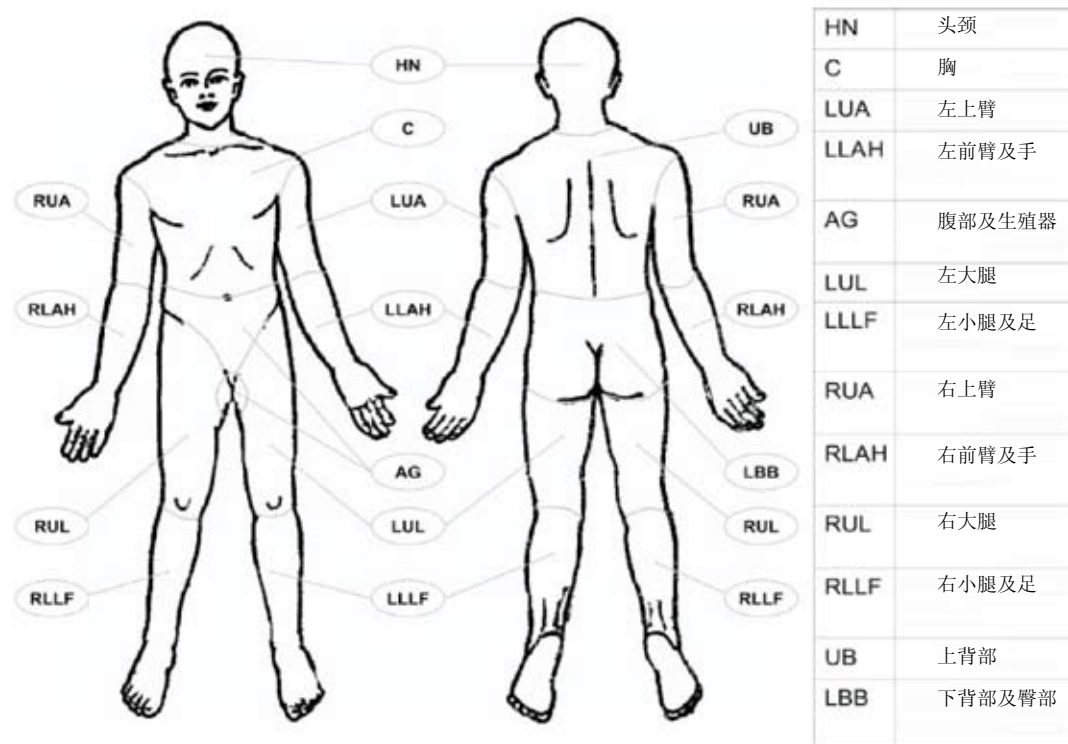
T	
T1	孤立性皮肤病变： T1a: 孤立病灶<5 cm T1b: 孤立病灶>5 cm
T2	区域性皮肤病变：多发病灶限于1个体区或2个毗邻的体区 ^b T2a: 所有病灶环绕直径<15 cm T2b: 所有病灶环绕直径>15 cm, <30 cm T2c: 所有病灶环绕直径>30 cm
T3	皮肤广泛性病变 T3a: 多发病灶，累及2个非毗邻的体区 ^b T3b: 多发病灶，累及3个或3个以上体区 ^b
N	
N0	无淋巴结受累的临床或病理学依据
N1	侵犯1个外周淋巴结区 ^c ，该淋巴结为目前或以前皮肤病灶的引流区
N2	侵犯2个或者更多的淋巴结区 ^c ，或者侵犯以前或者目前皮肤病灶非引流淋巴结区
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 首次发表于Blood. 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. © 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 2-2）。

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

T分期（皮肤受累）的体区分布^{a, b, c}



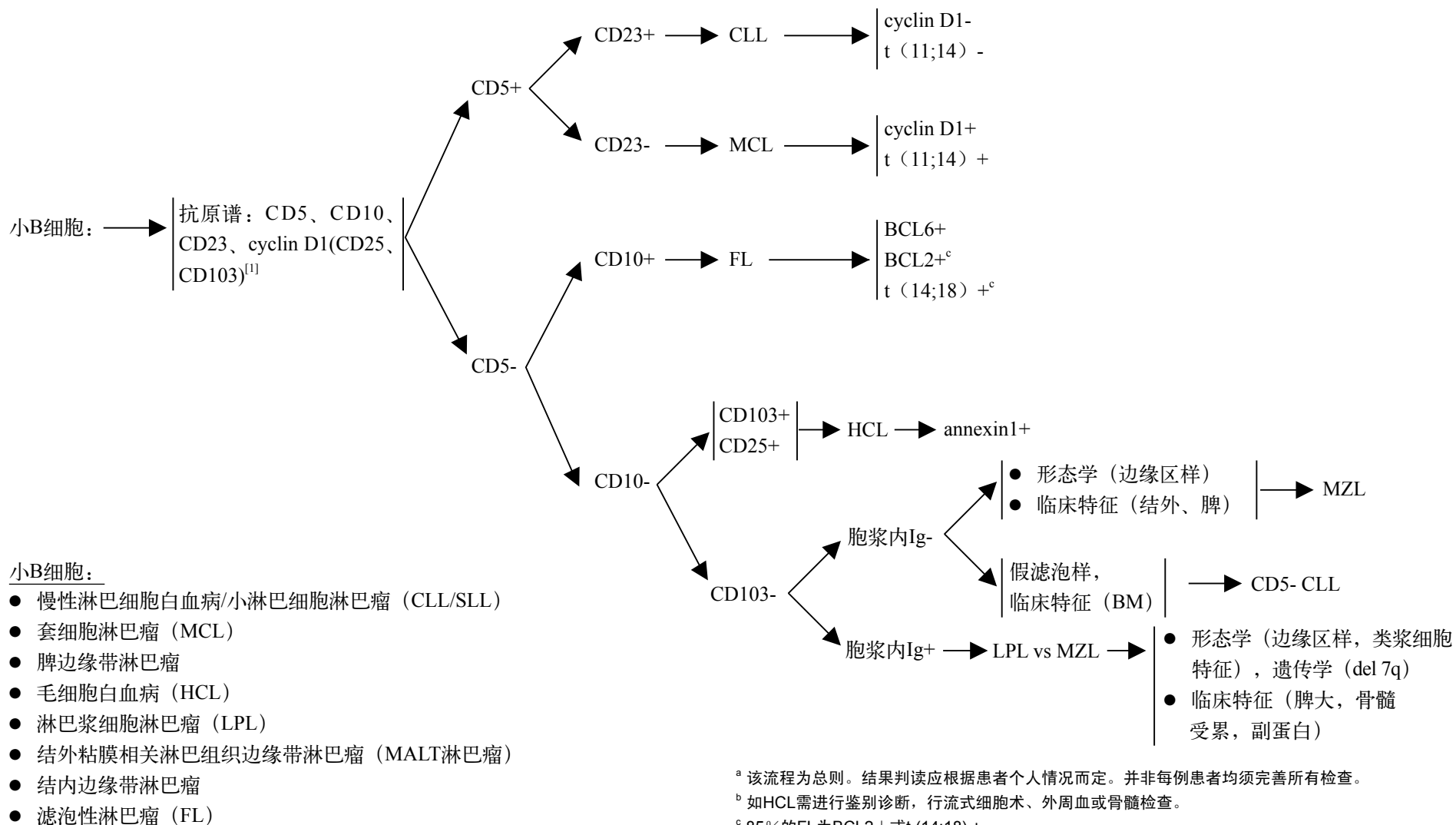
^a Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, et al, for the ISCL and the EORTC. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) Blood 2007; 110:479-484.

^b 左、右肢端为2个独立体区。体区分布是根据淋巴结引流部位而划分。

^c 体区分布：头颈：下缘—锁骨上、T1棘突。胸部：上缘—锁骨上，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。

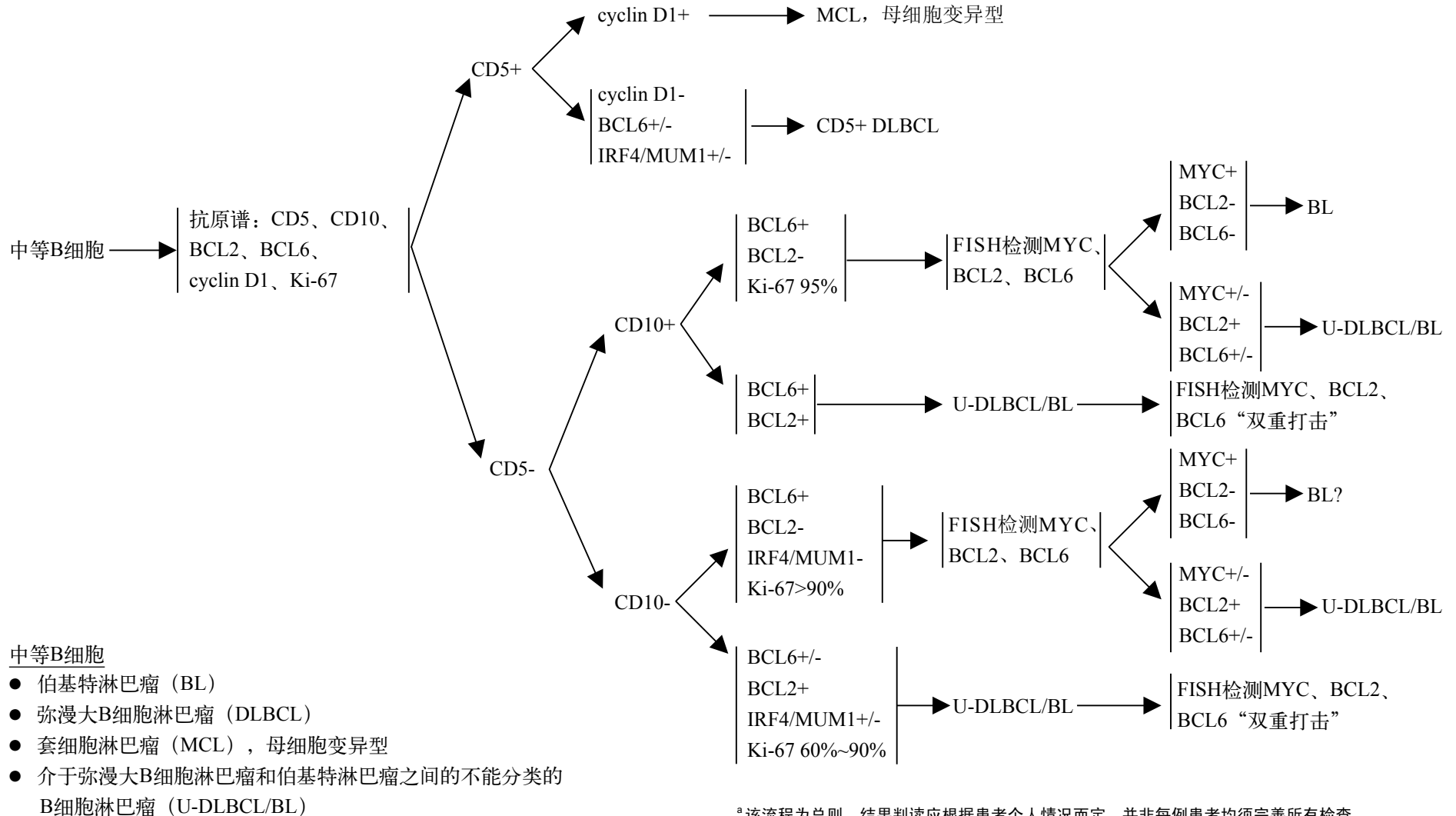
免疫表型在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a

B细胞抗原 (CD19、CD20、CD79a、PAX5) 阳性



免疫表型在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a

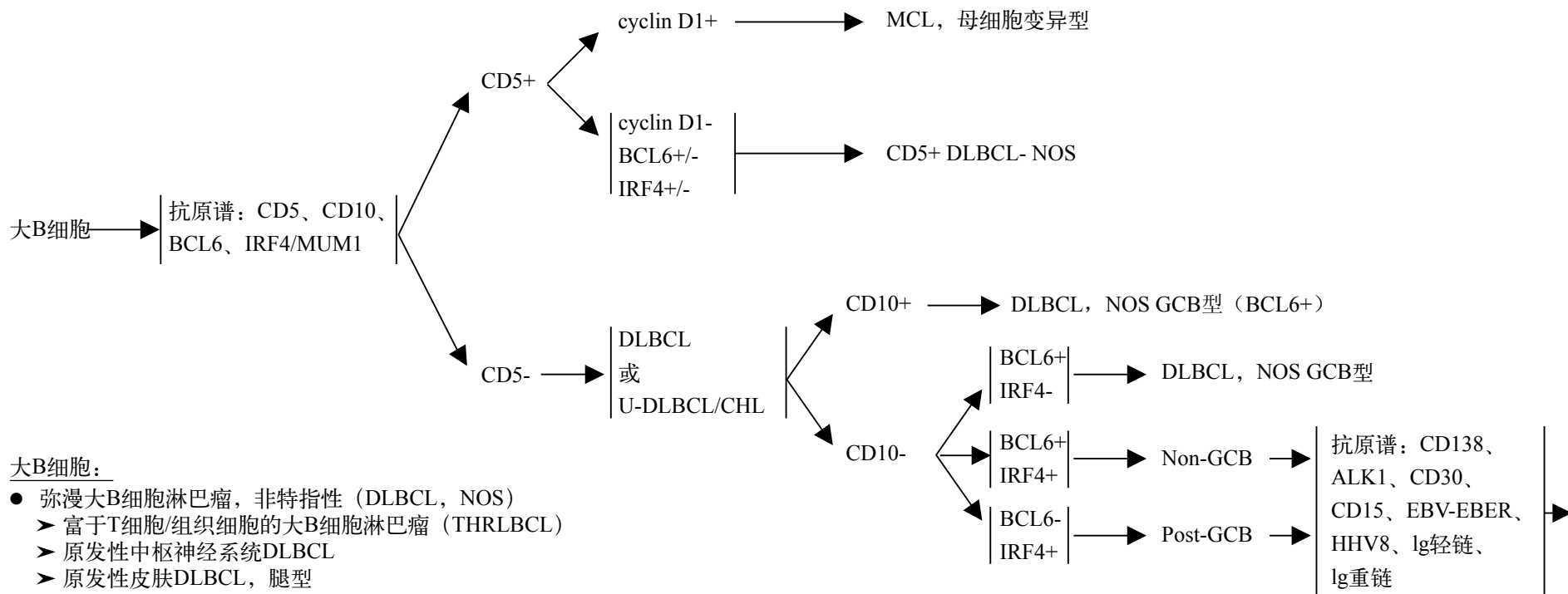
B细胞抗原（CD19、CD20、CD79a、PAX5）阳性



^a 该流程为总则。结果判读应根据患者个人情况而定。并非每例患者均须完善所有检查。

免疫表型在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a

B细胞抗原 (CD19、CD20、CD79a、PAX5) 阳性



大B细胞:

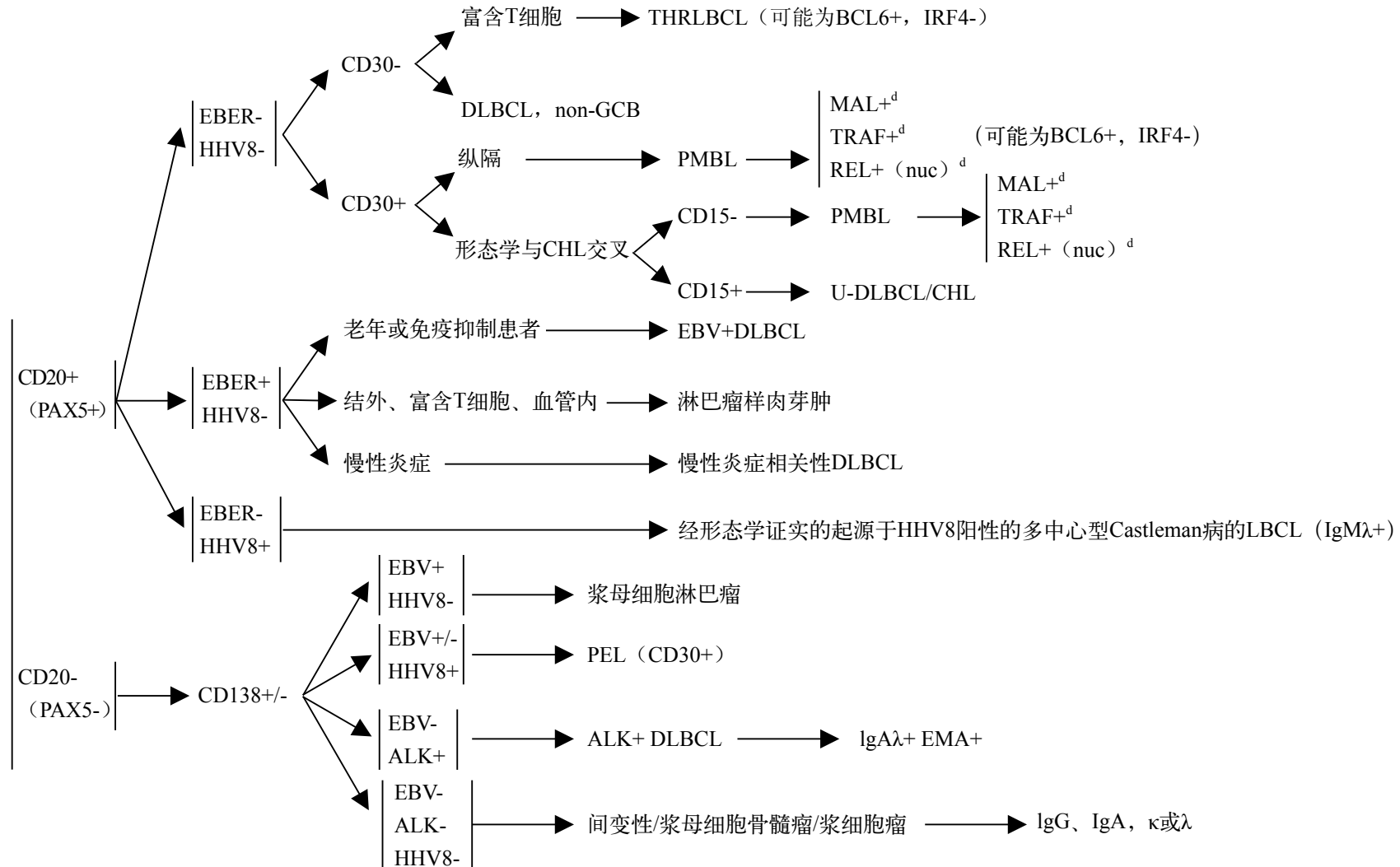
- 弥漫大B细胞淋巴瘤，非特指性 (DLBCL, NOS)
 - 富于T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤 (THRLBCL)
 - 原发性中枢神经系统DLBCL
 - 原发性皮肤DLBCL，腿型
 - 老年EBV阳性DLBCL (EBV+ DLBCL)
- 慢性炎症相关性DLBCL
- 淋巴瘤样肉芽肿
- 原发性纵隔 (胸腺) 大B细胞淋巴瘤 (PMBL)
- 血管内大B细胞淋巴瘤
- ALK阳性大B细胞淋巴瘤
- 浆母细胞淋巴瘤
- 起源于HHV8阳性的多中心Castleman病的大B细胞淋巴瘤
- 原发性渗出性淋巴瘤
- 介于弥漫大B细胞淋巴瘤和经典霍奇金淋巴瘤之间的不能分类的B细胞淋巴瘤 (U-DLBCL/CHL)
- 套细胞淋巴瘤 (MCL)，多形性变异

GCB: 生发中心B细胞样

^a 该流程为总则。结果判读应根据患者个人情况而定。并非每例患者均须完善所有检查。[转下页](#)

免疫表型在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a

大B细胞（续前）

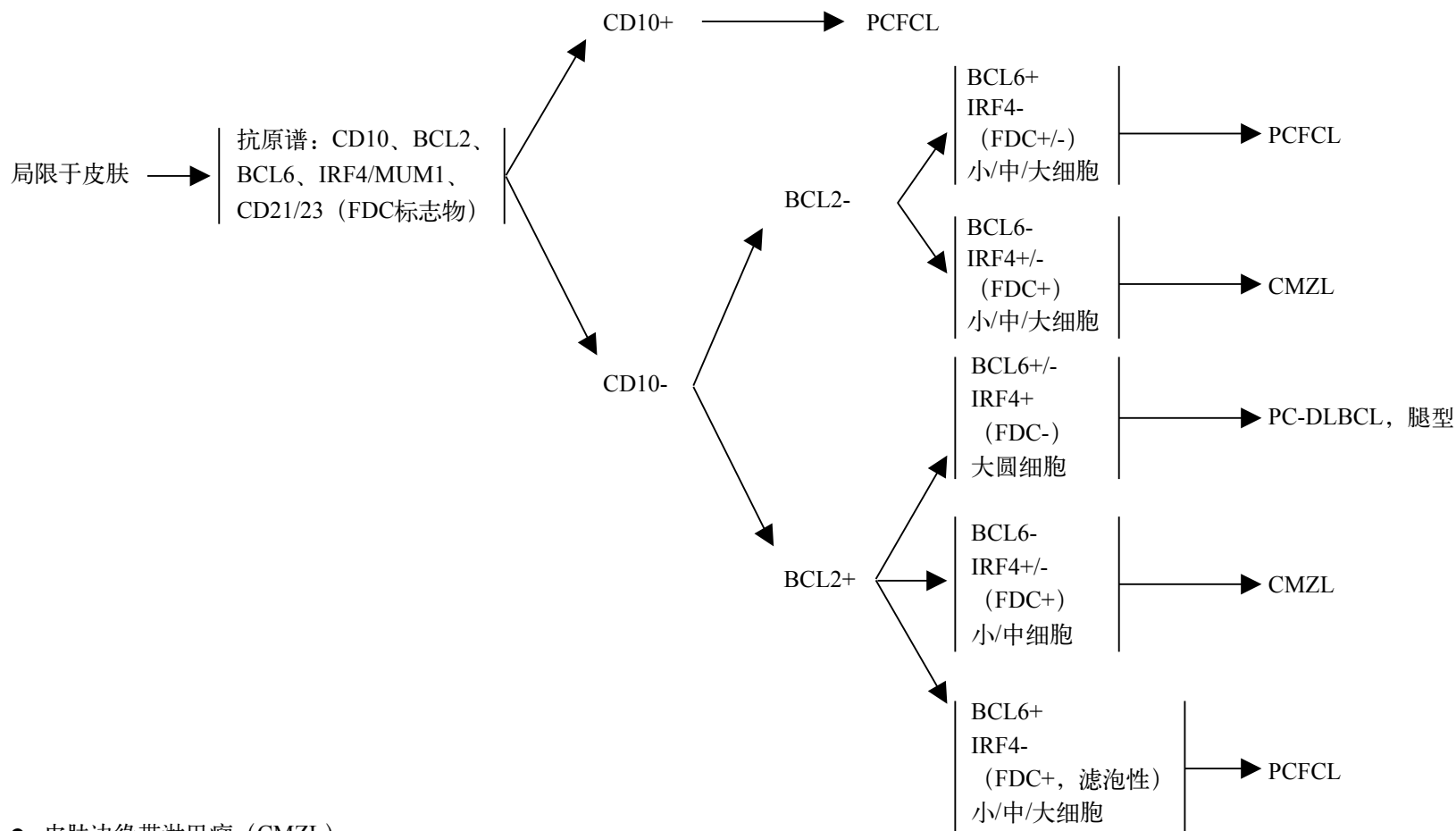


^a 该流程为总则。结果判读应根据患者个人情况而定。并非每例患者均须完善所有检查。

^d 该染色/检查难以常规进行。

免疫表型在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a

B细胞抗原 (CD19、CD20、CD79a、PAX5) 阳性



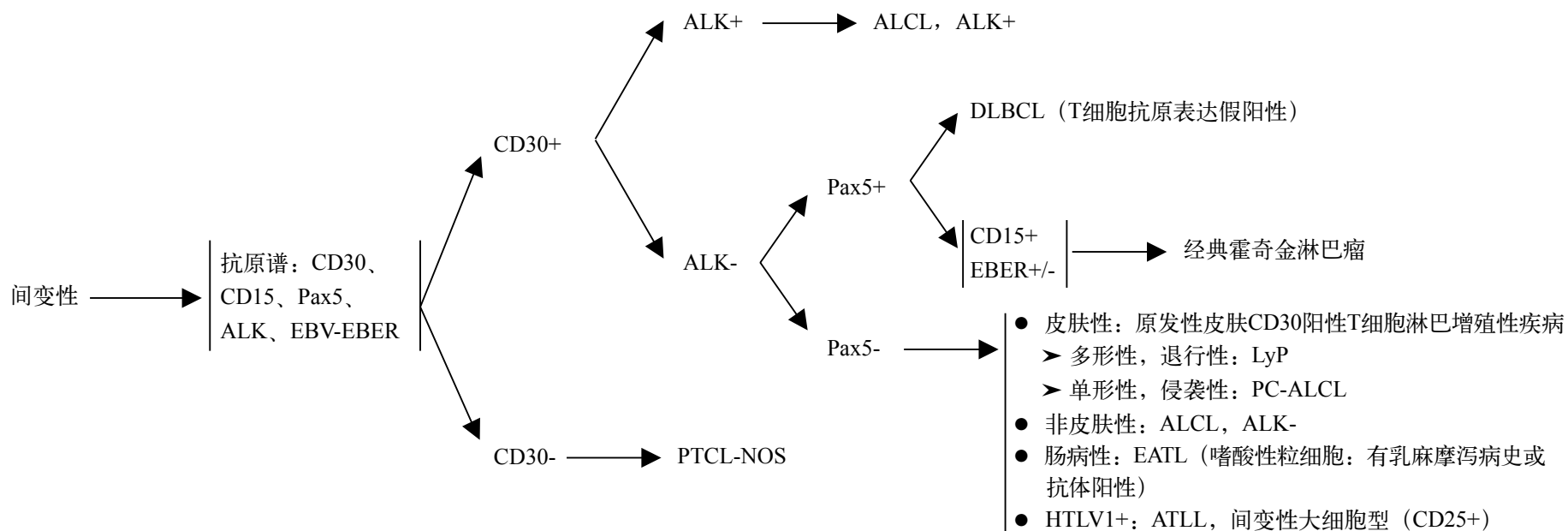
FDC: 滤泡性树突状细胞

- 皮肤边缘带淋巴瘤 (CMZL)
- 原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤 (PCFCL)
- 原发性皮肤DLBCL, 腿型 (PC-DLBCL, 腿型)

^a 该流程为总则。结果判读应根据患者个人情况而定。并非每例患者均须完善所有检查。

免疫表型在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a

T细胞抗原（CD2、CD3、CD5、CD7）阳性（B细胞抗原阴性）



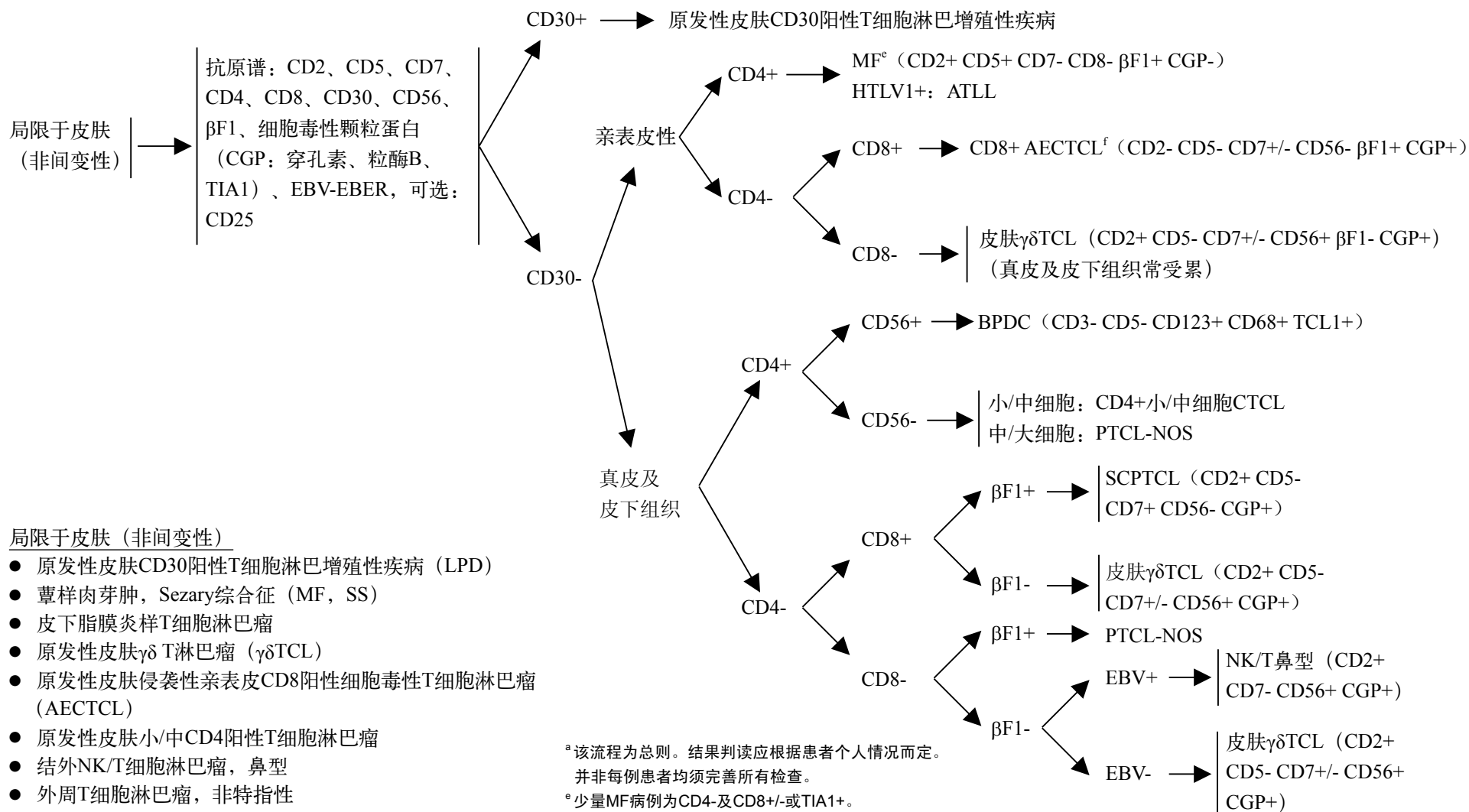
间变性

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

^a 该流程为总则。结果判读应根据患者个人情况而定。并非每例患者均须完善所有检查。

免疫表型在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a

T细胞抗原 (CD2、CD3、CD5、CD7) 阳性[B细胞抗原 (Pax5) 阴性]

^a 该流程为总则。结果判读应根据患者个人情况而定。

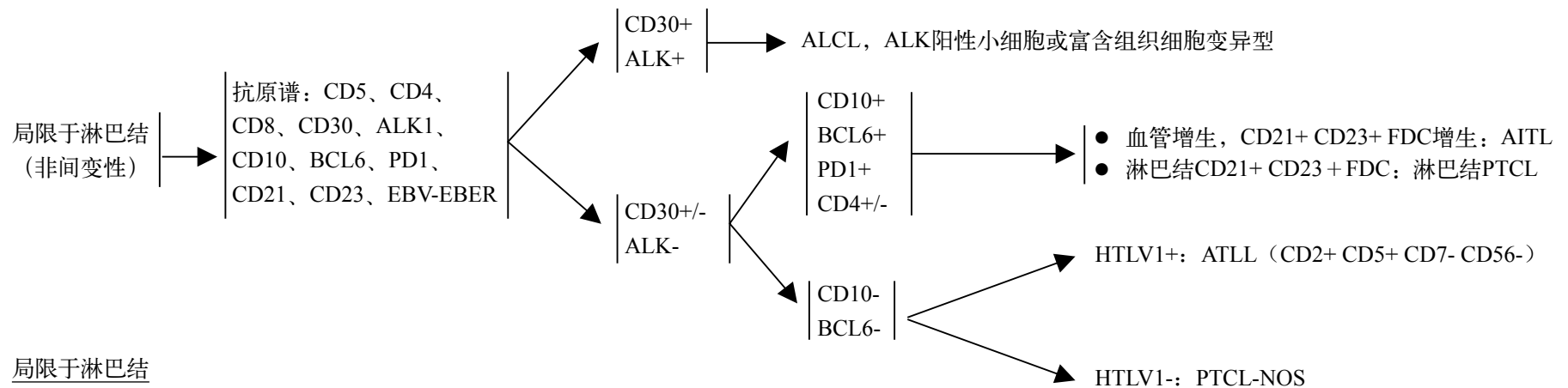
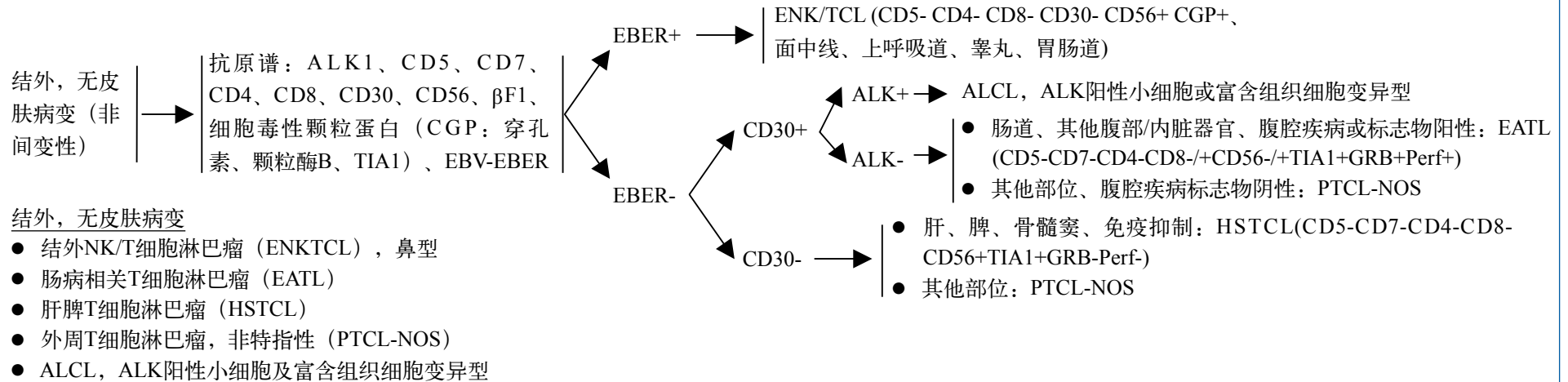
并非每例患者均须完善所有检查。

^e 少量MF病例为CD4-及CD8+/-或TIA1+。^f AECTCL有特殊的形态学特征及临床表现。

局限于皮肤 (非间变性)

- 原发性皮肤CD30阳性T细胞淋巴增殖性疾病 (LPD)
- 蕈样肉芽肿, Sezary综合征 (MF, SS)
- 皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤
- 原发性皮肤γδ T淋巴瘤 (γδTCL)
- 原发性皮肤侵袭性亲表皮CD8阳性细胞毒性T细胞淋巴瘤 (AECTCL)
- 原发性皮肤小/中CD4阳性T细胞淋巴瘤
- 结外NK/T细胞淋巴瘤, 鼻型
- 外周T细胞淋巴瘤, 非特指性
- 浆母细胞样树突状细胞肿瘤 (BPDC)

免疫表型在成熟B细胞和T/NK细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a



^a 该流程为总则。结果判读应根据患者个人情况而定。并非每例患者均须完善所有检查。

肿瘤溶解综合征

最常发生肿瘤溶解综合征（TLS）的组织学类型为淋巴母细胞淋巴瘤及伯基特淋巴瘤。然而，巨块型弥漫大B细胞淋巴瘤患者和高白细胞的CLL患者发生肿瘤溶解综合征的频率亦相当高。

TLS的实验室标志物：

- 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

TLS的治疗：

- 如果能在化疗前预期到TLS的可能并开始治疗，那么就能很好的防治TLS。
- 关键治疗包括：
 - 严格水化
 - 处理高尿酸血症
 - 严密监测电解质，积极纠正电解质紊乱
- 一线治疗及再治疗
 - 化疗开始前2~3天开始给予别嘌呤醇，持续10~14天，
或
必要时给予拉布立酶（例如别嘌呤醇治疗后尿酸仍高，血肌酐高）
- 如TLS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。

淋巴瘤疗效标准 (不包括PET)

疗效分类	体格检查	淋巴结	淋巴结肿块	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: 摘自Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B et al: Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma. J of Clin Oncol 17(4); 1999: 1244中的表2。经美国临床肿瘤学会授权再版。

[见疗效评价及PET显像 \(NHODG-C 2-2\)](#)

修订后的淋巴瘤疗效标准

(包括PET)^a

疗效	定义	淋巴结肿大	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测量淋巴结恢复至正常大小	肝脾不能触及，结节消失	重复活检结果阴性； 如果形态学不能确诊， 需要免疫组化结果 阴性
PR	淋巴结缩小，没有新病灶	6个最大病灶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； 按CT测量结果淋巴结恢复至正常大小	所有病灶SPD缩小 $\geq 50\%$ （单 病灶最大横径缩小 $\geq 50\%$ ） 肝脾没有增大	如果治疗前为阳性， 则不作为疗效判断标准； 细胞类型应该明确
SD	达不到完全/部分缓解或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测量淋巴结大小没有改变		
疾病复发 或PD	任何新增加的病灶；或者 病灶直径增大 $\geq 50\%$	出现最大径 > 1.5 cm的新病灶；多个病灶SPD 增大 $\geq 50\%$ ；治疗前最小径 > 1 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增大 $> 50\%$	新病灶或者复发病灶

出处：摘自Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J of Clin Oncol 2007;25(5):579-586中的表2。经美国临床肿瘤学会授权再版。

^a 推荐用于弥漫大B细胞淋巴瘤及霍奇金淋巴瘤。

利妥昔单抗和病毒再激活

肝炎阳性（通过检测乙肝表面抗原、核心抗体、e抗原、病毒载量）患者应咨询肝病专家。

乙型肝炎

- 接受化疗及利妥昔单抗治疗的乙肝阳性患者：
 - 拉米夫定预防
- 或
- 在化疗及利妥昔单抗治疗期间监测病毒载量（并非抗原），如有升高，予以拉米夫定治疗

丙型肝炎

- 病毒载量升高无临床意义
- 接受化疗及利妥昔单抗治疗的丙肝阳性患者：
 - 化疗及利妥昔单抗治疗期间监测病毒载量（并非抗原）

进行性多灶性脑白质病（PML）

- 多瘤病毒感染所致，常为致命性
- 无有效治疗手段
- 监测行为的改变，如精神混乱、头晕或失平衡，言语或行走困难，视物障碍

分类

表1

成熟B细胞、T细胞、NK细胞淋巴瘤WHO分类(2008)

成熟B细胞淋巴瘤

- 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
- 脾边缘带淋巴瘤
- 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*
 - 毛细胞淋巴瘤 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
- 髓外浆细胞瘤
- 结外粘膜相关淋巴组织边缘带淋巴瘤 (MALT淋巴瘤)
- 结内边缘带淋巴瘤
 - 儿童淋巴结边缘带淋巴瘤*
- 滤泡性淋巴瘤
 - 儿童滤泡性淋巴瘤*
- 原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤
- 套细胞淋巴瘤
- 弥漫大B细胞淋巴瘤, 非特异性 (DLBCL, NOS)
 - 富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤
 - 原发性中枢神经系统DLBCL
 - 原发性皮肤DLBCL, 腿型
 - 老年EBV阳性DLBCL*
- 慢性炎症相关性DLBCL
- 淋巴瘤样肉芽肿
- 原发性纵隔 (胸腺) 大B细胞淋巴瘤
- 血管内大B细胞淋巴瘤
- ALK阳性大B细胞淋巴瘤
- 浆母细胞淋巴瘤
- 起源于HHV8阳性的多中心Castleman病的大B细胞淋巴瘤
- 原发性渗出性淋巴瘤
- 伯基特淋巴瘤
- 介于弥漫大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
- 介于弥漫大B细胞淋巴瘤和经典霍奇金淋巴瘤之间的不能分类的B细胞淋巴瘤

[转下页](#)

* 斜体表示分类为暂定分类。目前WHO工作组尚未有充分依据认定该类型为一独立疾病。

分类

成熟T/NK细胞淋巴瘤

- 前T淋巴细胞白血病
- T大颗粒淋巴细胞白血病
 - 慢性NK细胞淋巴增殖性疾病*
- 侵袭性NK细胞白血病
- 儿童系统性EBV阳性T细胞淋巴增殖性疾病
- 种痘水疱病样淋巴瘤
- 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T细胞淋巴瘤
- 肝脾T细胞淋巴瘤
- 皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤
- 蕈样肉芽肿
- Sezary综合征
- 原发性皮肤CD30阳性T细胞淋巴增殖性疾病
 - 淋巴瘤样丘疹病
 - 原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤
 - 原发性皮肤 $\gamma\delta$ T淋巴瘤
- 原发性皮肤侵袭性亲表皮CD8阳性细胞毒性T细胞淋巴瘤*
- 原发性皮肤小/中CD4阳性T细胞淋巴瘤*
- 外周T细胞淋巴瘤，非特指性
- 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阳性*

霍奇金淋巴瘤

- 结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤
- 经典霍奇金淋巴瘤
 - 结节硬化型经典霍奇金淋巴瘤
 - 富于淋巴细胞的经典霍奇金淋巴瘤
 - 混合细胞型经典霍奇金淋巴瘤
 - 淋巴细胞消减型经典霍奇金淋巴瘤

移植后淋巴增殖性疾病 (PTLD)

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

From 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.

* 斜体表示分类为暂定分类。目前WHO工作组尚未有充分依据认定该类型为一独立疾病。

根据各自对应的白血病或淋巴瘤分类。

表2

Ann /Arbor分期系统, Cotswolds修订

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 > 10 cm
E	淋巴结外病变的直接侵犯, 仅单一结外部位受累
A/B	B症状: 体重减低 > 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 of Clin Onc 1989;7(11): 1630-1636.

讨论

NCCN对证据和共识的分类

1类：基于高水平证据（如随机对照试验）提出的建议，专家组一致同意。

2A类：基于低水平证据提出的建议，专家组一致同意。

2B类：基于低水平证据提出的建议，专家组基本同意，无明显分歧。

3类：基于任何水平证据提出的建议，专家组意见存在明显的分歧。

除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A类共识。

概述

非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma, NHL）是一组异质性的淋巴细胞异常增殖性疾病，起源于B淋巴细胞、T淋巴细胞或自然杀伤（natural killer, NK）细胞。在美国，80%~85%的NHL为B细胞淋巴瘤，15%~20%为T细胞淋巴瘤。NK细胞淋巴瘤非常罕见。估计在2007年，将有约63,190例新诊断的病例，其中34,200例为男性，28,990例为女性，将有18,660例患者死亡。NHL居男性和女性新发肿瘤病例的第五位，占新发肿瘤病例的4%和肿瘤相关死亡的3%。NHL也居男性肿瘤死亡原因的第9位及女性肿瘤死亡原因的第7位^[1]。

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相关淋巴瘤的增多。然而观察发现，发病率增高多见于50~70岁患者；很大一部分发病率增高与其它原因导致的死亡率下降相平行。过去的20年中，NHL患者的中位年龄有所升高^[2]。因此，NHL患者可能患有严

重的合并症，使治疗的选择更加复杂。

分类

基于形态学表现和自然病程，国际工作分类（the International Working Formulation, IWF）将NHL分为低度、中度和高度恶性三大类。1994年基于肿瘤细胞来源（B、T或NK细胞）并结合形态学、免疫学表型、遗传学和临床特征提出了修订的欧美淋巴瘤分类（the Revised European-American Classification of Lymphoid neoplasms, REAL）^[3]。目前国际上广泛接受的世界卫生组织（World Health Organization, WHO）分类在REAL分类基础上进行了完善（[ST-1](#)）^[4]。

NHL的REAL/WHO分类增加了数种新确定的疾病类型，这些类型在IWF中尚未认识到^[4]。REAL/WHO分类将NHL按细胞来源（B、T或NK细胞）分类，并各自再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。该分类还基于免疫学表型和遗传学特征进一步完善，有助于针对特定类型淋巴瘤确定有效的治疗。

目前，尚未对WHO分类中每一种NHL的自然病程和临床特征进行全面的描述。但是，国际淋巴瘤分类计划（the International Lymphoma Classification Project）评价了1,403例淋巴瘤，确定了13类最常见的组织类型，这些类型约占美国所有NHL病例的90%^[5]。研究发现：弥漫大B细胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL）占31%；滤泡性淋巴瘤（follicular lymphoma, FL）占22%；小淋巴细胞淋巴瘤/慢性淋巴细胞白血病（small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia, SLL/CLL）占6%；套细胞淋巴瘤（mantle cell lymphoma, MCL）占6%；外周T细胞淋巴瘤（peripheral T-cell lymphoma, PTCL）占6%；边缘区B细胞淋巴瘤（marginal zone B-cell lymphoma, MZL）、粘膜相关淋巴组织（mucosa-associated lymphoid tissue, MALT）淋巴瘤占5%。其余的亚型每种的发生率都不足2%。以上的病种分布数据中未包括复合性淋巴瘤（composite lymphomas）。重要的是，美国超过

50%的淋巴瘤病例为DLBCL或FL。国际T细胞淋巴瘤计划(the International T-cell lymphoma Project)的研究中, 非特指型外周T细胞淋巴瘤(PTCL-not otherwise specified, PCTL-NOS)是PCTL中最常见的亚型(29.3%)^[6]。

疗效评价标准

国际工作组(the International Working Group, IWG)于1999年发表了淋巴瘤疗效评价标准的指南, 这一疗效评价标准是基于CT扫描测量的肿大淋巴结体积的缩小, 以及骨髓涂片和活检确定的骨髓受侵程度^[7]。2007年, 国际协调计划(the International Harmonization Project)对此指南进行了修订, 在淋巴瘤疗效的定义中融入了免疫组化法(immunohistochemistry, IHC)、流式细胞术以及18-氟脱氧葡萄糖(18-fluoro-deoxyglucose, FDG)-正电子发射计算机断层(positron emission tomography, PET)扫描^[8]。由于可用PET扫描的结果来确定残存肿块是部分缓解(partial response, PR)还是完全缓解(complete response, CR), 修订后的指南实际上取消了不确定的完全缓解(complete response uncertain, CRu)的概念。应用该修订后的指南, 淋巴瘤疗效分为CR、PR、稳定(stable disease, SD)和复发或疾病进展(progressive disease, PD)。然而PET在判断疗效方面的应用仅局限于某些特定组织类型的淋巴瘤, 在这些类型中, 有活性的肿瘤存在可靠的FDG摄取。淋巴瘤疗效评价标准在NHODG-C总结。

NCCN指南

NCCN指南针对NHL最常见的亚型而制定:

B细胞淋巴瘤: 惰性淋巴瘤

- 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
- 边缘区淋巴瘤

- ◆ MALT淋巴瘤
- ◆ 脾边缘区淋巴瘤
- ◆ 淋巴结边缘区淋巴瘤

侵袭性淋巴瘤

- 弥漫大B细胞淋巴瘤
- 套细胞淋巴瘤

高度侵袭性淋巴瘤

- 伯基特淋巴瘤
- 淋巴母细胞淋巴瘤
- AIDS相关性B细胞淋巴瘤

T细胞淋巴瘤:

- 外周T细胞淋巴瘤
- 蕈样肉芽肿/Sezary综合征

B细胞淋巴瘤

诊断

对所有病例, 第一步最重要的是做出准确的病理诊断。基本的病理评估方式在各部分指南中是相同的, 某些情况下需要行进一步评价以明确特定的诊断; 这些内容在各指南的病理评估处简要叙述。

推荐采用淋巴结切取或切除活检术确定NHL的诊断。不推荐使用空芯针活检(core needle biopsy), 除非在特定的临床情况下, 这是唯一能够安全获取组织进行诊断的手段。细针穿刺(fine needle aspiration, 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^[9, 10]。修订的REAL/WHO分类不仅基于形态学, 也依据免疫表型, 因此不能接受单独的

FNA作为诊断NHL的可靠工具。然而，FNA联合其他技术可能提供准确诊断从而避免进行创伤性的活检。最近的研究显示，FNA与免疫组化法、流式细胞术或切除活检相结合后诊断准确性显著提高^[11, 12, 13]。

NCCN指南中，单用FNA不适于NHL的初始诊断，尽管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，切除或切取活检联合流式细胞术可能可以更好地为诊断提供信息。在诊断CLL时更是如此。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。

为了区分NHL各种亚型，确定正确的诊断及针对各亚型选择治疗，免疫表型分析是必需的。可通过流式细胞术和/或免疫组化法分析免疫表型，具体选择那种方式取决于抗体及血液病理医生的专业技能及现有资源。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^[14]。某些情况下，有必要采用分子细胞遗传学分析，确定某些NHL亚型中常见的特异性染色体易位。

绝大多数MCL中可见t(11;14)染色体易位导致的细胞周期蛋白D1 (cyclin D1) 表达失调。这种染色体易位也见于多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM)，但在其他NHL中未见。cyclin D1表达是鉴别CLL与MCL最可靠的标志。因此，对于免疫表型不典型 (CD23弱阳性或阴性) 的CLL病例，应考虑应用免疫组化法检测cyclin D1或用荧光原位杂交 (fluorescent in situ hybridization, FISH) 技术进行细胞遗传学分析检测t(11;14)。cyclin D1表达分析也有助于确诊形态学考虑为MCL而免疫表型显示CD23阳性的病例。在90%的FL和约20%的DLBCL病例中可测到t(14;18)易位导致的BCL2过表达。但BCL2表达也常见于其他类型的淋巴瘤，因而不能作为诊断FL的可靠依据。CD10表达有助于鉴别FL和MCL。

应用单克隆抗体Ki-67检测增殖指数 (proliferation index, PI)，发现后

者与FL及其他淋巴瘤的预后相关。西南肿瘤协作组 (the Southwest Oncology Group, SWOG) 的研究评价了Ki-67在预测侵袭性NHL患者生存中的应用^[15]。Ki-67高表达 (高PI) 患者的总生存率显著低于低PI患者。据估算，高PI患者1年生存率仅18%而低PI患者为82%。在其他两项研究中，根据Ki-67染色测定PI，PI低的FL患者疾病特异性生存显著更好^[16, 17]。Ki-67的免疫组化染色可能有助于FL组织学分级^[18]。级别较高的滤泡性淋巴瘤中Ki-67着色细胞更多。

检查

必需的检查程序包括完整的体格检查，尤其注意淋巴结区域和肝脾大小，存在的症状、一般状态、实验室检查，包括全血细胞计数 (CBC)、血清乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、乙型肝炎相关检测 (见下述)，胸/腹部/盆腔CT和生化常规检查。当使用含蒽环类或蒽二酮类的方案时，建议进行MUGA扫描或超声心动图检查。当考虑治疗时，所有的病例都必须进行骨髓活检或不伴骨髓穿刺；然而，在一些情况下，可以延期进行 (见下述)。

可选择的检查 (取决于特定的淋巴瘤类型) 包括β₂-微球蛋白、CT或PET扫描、超声内镜 (胃MALT淋巴瘤, gastric MALT lymphoma)、头颅CT或脑MRI和腰椎穿刺以分析脑脊液 (MCL和DLBCL)。在某些情况下应讨论生育问题和精子储存^[19]。

已有报道，在一些接受利妥昔单抗 (rituximab) 联合化疗的病例中发生了乙型肝炎病毒重新激活。一些病例在停用利妥昔单抗后发生了病毒感染，最长间隔时间可达1年。由于存在乙型肝炎病毒重新激活的风险，对所有准备接受利妥昔单抗治疗的患者，在开始治疗前都必须进行乙型肝炎病毒检查。然而，在仅进行化疗的病例中也可观察到乙型肝炎病毒重新激活，因此对于所有存在危险因素 (包括输血史) 的患者都必须进行评估。乙型肝炎病毒检查应该包括表面抗原和抗体和核心抗原和抗体。预防性抗病毒治疗可能有益于

避免乙型肝炎病毒重新激活^[20]。只有高危的患者才需要行丙肝病毒检测。

所有NHL患者的检查中通常都包括骨髓活检。在低度、中度和高度恶性淋巴瘤中,骨髓受累的发生率分别为39%、36%和18%。在中度或高度恶性淋巴瘤中,骨髓受累患者生存期显著缩短^[21]。近期一项回顾性研究分析了192例I期和II期DLBCL患者中骨髓受累的发生率和预示骨髓受累的参数。骨髓受累的总发生率为3.6%。作者认为对于一些经选择的早期DLBCL病例,省去骨髓活检是安全的^[22]。骨髓活检在淋巴瘤患者治疗选择或预后判断中的作用尚未在前瞻性临床研究中得到证实。

在NCCN指南中,骨髓活检伴或不伴穿刺是所有类型淋巴瘤都必需进行的检查。然而,在肿瘤负荷较小、影像学证实为临床III期的惰性淋巴瘤病例中,如果不准备立即进行治疗,则初始分期中骨髓评估可以延期,因为它不改变推荐的临床处理。然而,在早期FL病例必须行骨髓活检和穿刺。可以使用单侧或双侧空芯针活检^[23]。如果考虑行放射免疫治疗,则推荐进行双侧空芯针活检。

PET扫描已被用于NHL患者的初始分期、再分期和随访^[24]。在最近的一项meta分析中,PET用于淋巴瘤患者的分期和再分期,显示出高阳性率和高度特异性^[25]。然而,由于除恶性肿瘤外,其他器官也能摄取放射性FDG,PET扫描可能产生误导。小于1 cm的病变在PET扫描上不能可靠地显影。PET扫描仅能在15%~20%的患者中检测到影响临床分期的额外病变部位,其影响治疗的频率更低,为8%,因此目前PET扫描不常规用于淋巴瘤的分期。PET扫描常与诊断性CT扫描联合使用。

PET-CT是一种新的成像技术,与全剂量诊断性CT或单纯PET相比,在分期和再分期上有显著优势^[26, 27]。在一项回顾性研究中,采用低剂量未增强CT的PET-CT与常规增强CT相比,评价霍奇金淋巴瘤或高度恶性非霍奇金淋巴

瘤患者的淋巴结和器官受侵时具有更高的敏感性和特异性^[26]。另一项最新的前瞻性研究的初步结果(47例患者;之前曾进行过诊断性CT检查的患者被排除)表明,低剂量未增强PET-CT与全剂量增强PET-CT在评价淋巴瘤的淋巴结和结外病变时具有很好的相关性^[27]。然而,由于缺乏静脉造影和分辨率较低,低剂量未增强PET-CT难以说明一些病例中的FDG高摄取部位的解剖定位和意义。PET-CT扫描在淋巴瘤初始分期中的作用需行进一步研究证实。专家组将PET-CT归于针对有选择的患者的一种可供选择的检查措施。

慢性淋巴细胞白血病(CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)

诊断

慢性淋巴细胞白血病和小淋巴细胞淋巴瘤(CLL/SLL)是一种疾病的不同表现,治疗在很大程度上也相同。如果临床表现以淋巴结病变为主,一般诊断为SLL;当主要为骨髓和血液受累时,则诊断为CLL。然而,对于一些兼有两者特征的病例,分类常常带有随意性,SLL/CLL的名称也承认了这一事实。正如其他所有淋巴肿瘤一样,充分的血液病理学复阅对于建立CLL/SLL的正确诊断是必需的。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。

标准的石蜡切片免疫组化研究包括检测泛B细胞标志和泛T细胞标志,以区分B细胞肿瘤和T细胞肿瘤。免疫组化试剂可以检测CD3、CD5、CD10、CD20、CD23和细胞周期蛋白D1(cyclin D1)。这些指标是有用的,尤其在诊断循环中无恶性细胞的CLL/SLL时更是如此。对有白血病细胞负荷的患者可行包括kappa/lambda检测的流式细胞术,从而了解克隆性。CLL/SLL典型的免疫表型是CD5+、CD10-、CD19+、CD20-、表面免疫球蛋白弱表达、CD23+、CD43+/-和cyclin D1-。必须鉴别CLL/SLL与MCL,因为这两种类型都是CD5+的B细胞肿瘤。尽管CD23常有助于诊断,cyclin D1-才是鉴别这两种类型淋巴瘤的决定性因素。

SLL/CLL具有提示预后的重要遗传标记。免疫球蛋白可变区(IgV_H)的突变提示预后良好。据报道CD38表达和zeta相关蛋白70(ZAP-70)表达与突变状态呈负相关,因此可以预示CLL患者的临床转归^[28, 29, 30]。ZAP-70蛋白表达的评估可能是具有挑战性的,应该仅在已显示其与突变状态有关时应用。此外,染色体畸变有重要的预后意义。可以对石蜡包埋组织或新鲜组织运用FISH检测t(11;14)、t(11q;v)、del 13q、12三体 and del 17p(p53基因缺失)。FISH检测t(11;14)染色体易位有助于鉴别MCL与CLL。Del 17p与无进展生存期(progression free survival, PFS)短相关,且预示着对化疗耐药。遗传病变可以随时间而进展,所以应该在每次治疗前复查FISH。

分期

由于CLL患者普遍存在骨髓和外周血受侵,已证实Ann Arbor分期系统在CLL中的作用有限。在罕见病例中,患者可能仅有SLL的淋巴结表现。两套不同的分期系统,即Rai系统和Binet系统当前在世界范围内广泛应用。修订的Rai分类在临床上最为有用,并提供重要的预后信息^[31]。低危(Rai 0期)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)患者的生存较短,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)患者的预后差。Binet分类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,与临床预后也有良好的相关性。

检查

CLL/SLL的检查与其他淋巴肿瘤的检查相似。对于反复感染的患者,免疫球蛋白定量测定尤其能提供有益的信息。虽然传统上骨髓受累的形式(弥漫性或结节性)有预后意义,但是当使用更可靠的预后标志,如免疫球蛋白可变区基因突变(或其替代标志 ZAP70)和FISH检测循环淋巴细胞的细胞遗传学异常(这些可以通过分析循环淋巴细胞得到)时,骨髓受累形式就不再是个预后因素了。因此,骨髓活检尽管在寻找血细胞减少的原因时仍有用,但已不再被认为是对CLL进行评估时一项必行的检查。

β_2 -微球蛋白可能具有预后意义,尽管尚不确定当已经采用其他预后指标时,加入这一因素是否有益。当存在淋巴结肿大时,计算机断层(computed tomography, 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,以评价发生溶血的可能性。

美国国立癌症研究院发起的工作组(the National Cancer Institute sponsored working group, NCI-WG)于1996年首次发表了CLL的诊断和治疗指南^[32]。近年来在CLL预后标志物和治疗进展促进了对这些指南,尤其是对疗效评判标准部分的修订^[33]。达到完全缓解和部分缓解均认为临床获益。复发定义为在完全或部分缓解后12个月或更长时间内疾病进展。难治性疾病定义为对以嘌呤类似物为基础的治疗无反应或在接受此治疗后12个月内疾病进展。

治疗

对于局限期SLL(Ann Arbor I期)患者,局部区域性RT(radiation therapy, RT)是合适的诱导治疗。对于罕见的病例,由于合并症或潜在的长期毒性,RT可能是禁忌,或并非最佳选择。初始RT后进展的局限期SLL及晚期CLL或SLL(Ann Arbor II~IV期)患者接受化学免疫治疗或化疗。在临床试验中显示有效的化疗方案包括苯丁酸氮芥或环磷酰胺±泼尼松、以嘌呤类似物为基础的方案、或以烷化剂为基础的联合化疗如CHOP(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和泼尼松)。

在CALGB 9011研究中,509例患者随机接受了氟达拉滨、苯丁酸氮芥或两药联合治疗^[34]。联合治疗组由于过强的毒性反应中止。氟达拉滨治疗组患者在完全缓解率(20%对苯丁酸氮芥组的4%)、部分缓解率(43%对苯丁酸氮芥组的33%)、中位缓解持续时间和中位无进展生存明显更优。该研究发现两组的OS没有显著差异,提示在某些情况下,苯丁酸氮芥作为初始治疗也是合适的。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、阿霉素和泼尼松)和CHOP,作为一线方案治疗晚期CLL患者^[35]。与CAP组(58%)比较,氟达拉滨和CHOP的总体缓解率类似

(71%)。然而，氟达拉滨的耐受性比CHOP好。

在大型的随机研究（美国E2997组间研究和英国白血病研究基金CLL4研究）中，氟达拉滨联合环磷酰胺组在总缓解率、CR和PFS优于单用氟达拉滨组^[36, 37]。E2297试验也报道了IgV_H、CD38或ZAP-70的表达不能预测以氟达拉滨为基础的治疗疗效^[38]。

利妥昔单抗是CD20的单克隆抗体，已被FDA批准用于惰性淋巴瘤的治疗。已对联合应用利妥昔单抗和基于氟达拉滨的化疗进行了评估。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^[39]。同步方案的总缓解率更高（90%对序贯组的77%），但其3或4级毒性反应更重。然而，比较CALGB 9011研究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延长PFS和OS^[40]。M.D. Anderson癌症中心评估了联合氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗（FCR）一线治疗进展期或晚期CLL，以及二线治疗复发或难治性CLL^[41, 42]。FCR方案有较高的总缓解率和CR率。

联合喷司他丁（pentostatin）和环磷酰胺（PC）±利妥昔单抗（R）在既往接受过治疗的复发或难治性患者中表现出了明显的活性^[43, 44]。在为数不多的过去曾接受治疗的患者中，PC和PCR的缓解率相似。然而，历史回顾性比较显示PCR方案的中位缓解持续时间（25个月）比PC组（7个月）长，而且PCR组中位生存时间（44个月）也比PC组（16个月）更长。加用利妥昔单抗显示了生存优势。基于这些结果，CLL研究协会成员发起了一项PCR方案治疗初治患者的试验^[45]。观察到91%的病例缓解（41% CR，21%淋巴结PR和28% PR）。

阿仑单抗（alemtuzumab）是针对CD52的单克隆抗体。在一项大型的国际研究中，对以氟达拉滨为基础的化疗治疗失败的患者，阿仑单抗显示了明显的疗效。中位至进展时间为4.7个月，中位OS为16个月（缓解者为32个月）^[46]。阿仑单抗对氟达拉滨耐药和del（17p）或p53基因突变的患者也是有效的^[47, 48]。在

一项国际多中心随机研究（CAM307）中，阿仑单抗作为一线方案治疗CLL患者时，其PFS和总缓解率（83%对55%）显著优于苯丁酸氮芥^[49]。然而，淋巴结对在单药阿仑单抗治疗后通常难以达到较好的缓解。

对于初始RT后进展的局限期SLL（Ann Arbor I期）和无del（17p）的进展期SLL（Ann Arbor II~IV期）患者，根据有无以下适应证选择治疗：症状、危及终末器官功能、血细胞减少、巨块型病变、持续进展、组织学转化、反复感染和/或患者意愿。没有治疗适应证的患者可以观察，直至疾病进展。对存在任何以上适应证的患者应给予CSLL-D中所建议的化疗方案（单药或联合用药）或化学免疫治疗方案治疗。首选以嘌呤类似物为基础的治疗。CLL患者有发生肿瘤溶解综合征（TLS）的风险，应考虑预防TLS。

NCCN指南建议以下方案（根据惯例按英文字母顺序排列）作为一线治疗（可联合或不联合利妥昔单抗）：苯丁酸氮芥±泼尼松；环磷酰胺±长春新碱和/或泼尼松；对不能耐受氟达拉滨的患者予以CHOP方案；氟达拉滨（F）单药或联合环磷酰胺（FC），以及PCR方案（喷司他丁、环磷酰胺和利妥昔单抗）。

苯达莫司汀是一种烷化剂，与其他烷化剂（苯丁酸氮芥、环磷酰胺、异磷酰胺）及氟达拉滨具有低交叉耐药性。一项关键性III期研究对苯达莫司汀或苯丁酸氮芥治疗初治的CLL进行了比较^[50]。中位随访18.5个月，苯达莫司汀客观缓解率（ORR）68%，CR率30%，显著优于苯丁酸氮芥39%的ORR和2%的CR率。苯达莫司汀在中位无进展生存期（PFS，21.7个月 vs 9.3个月）和中位缓解持续时间（18.9个月 vs 6.1个月）方面也显著占优。而OS两组则无显著差异。

基于这项研究，苯达莫司汀获FDA批准用于治疗CLL。然而，苯达莫司汀疗效优于除苯丁酸氮芥外的CLL一线治疗方案仍未得到证实。NCCN指南将苯达莫司汀单药作为一线治疗，单药或联合利妥昔单抗作为二线治疗。

对诱导治疗后达到完全缓解或部分缓解的患者，一般观察即可。对缓解期患者给予额外治疗属于研究性，只应在临床试验中进行。对疾病进展患者的治疗选择与初始治疗相似。对于疾病复发的患者，异基因干细胞解救是一种可供选择的治疗，但一般应在再诱导缓解后进行^[51]。选择二线治疗时应该考虑到缓解持续时间和初始治疗药物。推荐的一线治疗中的任何化疗方案与利妥昔单抗或阿仑单抗联合使用，都可以用于治疗进展期疾病。专家组也将阿仑单抗单药包括在所有复发或难治CLL患者的二线治疗选择中。

存在del (17p) 与对传统治疗反应差相关，对于del (17p) 的患者，应根据他们的年龄选择治疗方案。阿仑单抗是70岁或以上患者的治疗选择之一。70岁以下的患者接受CSLL-D中建议的方案化疗或化学免疫治疗。对CR的患者常进行观察。高剂量化疗联合异基因干细胞解救是达CR或PR患者的治疗选择之一。化疗后未缓解的患者可予阿仑单抗治疗。化疗后缓解的患者可考虑行高剂量化疗联合异基因干细胞解救治疗。

伴有自身免疫性血细胞减少的患者需要针对溶血进行治疗。自身免疫性溶血性贫血 (autoimmune hemolytic anemia, AIHA) 和免疫性血小板减少性紫癜 (immune thrombocytopenic purpura, ITP) 患者的初始治疗是使用糖皮质激素。对难治性病例可以使用静脉注射免疫球蛋白。应该仔细观察伴AIHA患者治疗期间的情况，即使存在AIHA也不应绝对排除使用以氟达拉滨为基础的治疗。对合适的患者，可以选择使用利妥昔单抗或脾切除。单纯红细胞再生障碍性贫血需要使用免疫抑制剂，如泼尼松、环孢素和抗胸腺细胞球蛋白 (antithymocyte globulin, ATG) 进行治疗。对于反复感染的患者，尤其是低丙种球蛋白血症合并荚膜微生物感染的患者，静脉注射丙种球蛋白可能有益。

已有文献证实接受阿仑单抗治疗的患者可发生巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 重新激活^[52]。鉴于CMV重新激活的高风险，应至少每2~3周行定量PCR法检测CMV病毒血症。目前对处理措施存在争议。更昔洛韦可在病毒血症时预防性应用，或对于某些病例仅在病毒载量上升时使用。

滤泡性淋巴瘤

诊断

滤泡性淋巴瘤具有特征性的免疫表型，包括CD20+、CD10+、BCL2+、CD23+/-、CD43-、CD5-和cyclin D1-。在罕见的FL病例中也可以出现CD10-或BCL2-。在某些情况下，额外的石蜡包埋组织有助于检测免疫表型，评价BCL6、cyclin D1 (如果CD10- 和/或CD5+ 或CD43+)、CD43、kappa/lambda、CD21和Ki-67的表达。90%的病例存在染色体易位，即t(14;18)将BCL2基因和免疫球蛋白重链基因座相并置，使BCL2表达失调。根据组织学可以很容易地建立滤泡性淋巴瘤的诊断，但鼓励检测免疫表型，从而与结节性MCL或SLL相鉴别。在某些情况下，分子遗传学分析检测BCL2重排，细胞遗传学或FISH检测t(14;18)是有益的。

在REAL/WHO分类中，根据Mann和Berard计数法所测得的中心母细胞数目，FL被分为三个组织学等级[1级：每个高倍镜视野 (high power field, HPF) 0~5个中心母细胞；2级：每个HPF 6~15个中心母细胞和3级：每个HPF超过15个中心母细胞]。NCCN指南适用于FL (1~2级)。FL (3级) 通常按照弥漫大B细胞淋巴瘤来治疗。

检查

FL的诊断性检查与其他惰性淋巴瘤相似。多数患者表现为播散性的疾病。疾病局限和病变播散的患者治疗方法有很大不同。骨髓活检和穿刺是证实临床I-II期所必需的检查。这一检查在观察是初始的治疗选择时可以推迟。FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index, 滤泡性淋巴瘤国际预后指数) 可以用于判断治疗预后，但并未确立为一种选择治疗的手段^[53]。FLIPI包括患者特征 (年龄)、肿瘤负荷 (由Ann Arbor 分期和受侵的淋巴结区域数目决定)、血红蛋白水平和肿瘤侵袭性 (由血清LDH水平决定)。多数NCCN的研究者常规使用胸部、腹部、盆腔CT，将其作为诊断性评估的一部分。颈部CT也可以协助确定局部病变的范围。在看起来表现为局限期的患

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^[54]。

治疗

滤泡性淋巴瘤(1级和2级, WHO分类)的治疗方法取决于疾病的初始受累范围。滤泡性淋巴瘤3级(WHO/REAL分类)通常按照DLBCL的指南来处理, 虽然已经认识到它们的复发风险较DLBCL高很多。应该注意, 在多数中心, 诊断为FL 3级的患者比例高于以前在国际工作分类中诊断为滤泡性大细胞淋巴瘤者。

在M.D. Anderson癌症中心的一项前瞻性随机研究中, 在RT基础上加用CHOP方案辅助化疗并未改善低度恶性淋巴瘤患者的无复发生存^[55]。对于不伴巨块的局限期(Ann Arbor I~II期)患者, 局部区域性RT(24~30 Gy, 有选择的巨块或肿瘤消退缓慢的患者增加600 cGy)是首选的治疗。NCCN指南将免疫治疗联合或不联合化疗或RT作为备选的治疗之一, 推荐级别为2B类。在IFRT(involved field radiation therapy, 受累野放射治疗)的毒性超过了潜在的临床获益时, 观察可能是合适的。如果初始治疗后未缓解, 处理方式应该与具有全身表现的FL相同, 见下述。

对于具有腹部巨块型病灶(Ann Arbor II期)或III~IV期病变的患者, 治疗决定基于以下指征: 症状、危及终末器官功能、继发于淋巴瘤的血细胞减少、巨块型病变、疾病持续进展, 和/或患者意愿。应该根据年龄、疾病范围、合并症和治疗目标, 高度个体化地选择治疗。对于以后也许可以进行高剂量化疗联合自体干细胞支持的患者, 选择初始治疗时应该注意避免使用骨髓毒性过大的方案。因为当前常规治疗不能治愈FL, 所以应该考虑将参加临床试验作为一线治疗。没有合适的临床试验时, 有治疗适应证的患者应该进行全身治疗。在有选择的病例中, IFRT可以用于减轻局部症状。无症状的患者可以给予观察^[56]。

与环磷酰胺为基础的联合化疗方案相比, 环磷酰胺单药具有相同的OS和CR率^[57]。对未化疗过的患者, 利妥昔单抗的总缓解率为67%; 而在曾治疗过

的FL患者中, 缓解率为46%。延长利妥昔单抗用药时间(每8周1剂, 共4次)明显改善未化疗患者的无事件生存, 但不延长总生存^[58]。然而, 与低剂量利妥昔单抗维持(每周1剂, 连用4剂, 每6个月重复, 持续2年)相比, 病情进展时重新给予利妥昔单抗治疗的获益持续时间相同, 给药次数更少^[59]。NCCN指南推荐采用利妥昔单抗(首选)或环磷酰胺或苯丁酸氮芥等烷化剂单药一线治疗老年或虚弱的患者。

对晚期患者, 化学免疫治疗是另一种一线治疗的选择。在多种联合化疗方案中加用利妥昔单抗均提高了总缓解率、缓解持续时间和PFS。此外, 一些研究已显示了OS获益; 一项最近的meta分析已证实了OS获益, 尽管随访期对于FL来说仍较短^[60]。

R-CHOP方案的安全性和有效性在一项小型的研究中得到了证明, 该研究证实了良好的远期效果^[61, 62]。在德国低度恶性淋巴瘤研究组(the German Low-Grade Lymphoma Study Group, GLSG)所进行的一项包括428例患者的前瞻性随机III期研究中, 明确了对未治疗过的患者, R-CHOP比CHOP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时间, 提高总缓解率, 并且延长缓解持续时间^[63]。但这项研究包括了HDT/ASCR第二次随机分组, 使得总生存分析复杂化。如果予HDT/ASCR巩固, 用与不用利妥昔单抗的总生存是相同的。然而, 与CHOP治疗后再行干扰素治疗的患者相比, R-CHOP治疗后再行干扰素治疗的患者的总生存明显改善。R-CHOP也改善了初治的老年滤泡性淋巴瘤患者的预后^[64]。在ECOG1496试验中, 在CVP(环磷酰胺、长春新碱和泼尼松)化疗方案中加上利妥昔单抗明显改善了初治滤泡性淋巴瘤患者的预后, 且没有明显增加毒性反应^[64]。中位随访30个月, R-CVP治疗患者的至进展时间延长至32个月, 而CVP治疗的患者为15个月^[65]。

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, 改善了患者的预后^[66-69]。在一项前瞻性随机试验中, FCM-R

方案（氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌和利妥昔单抗）治疗的复发或难治性FL和MCL患者转归更好^[67]。在另一项随机试验中，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）明显提高了一个亚组FL患者的3年无失败生存率（84%对序贯组的59%）^[68]。

对于复发、难治性或组织学转化的FL，采用¹³¹I-托西莫单抗（¹³¹I-tositumumab）和⁹⁰Y-伊莫单抗（⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan）进行放射免疫治疗（radioimmunotherapy, RIT）是治疗选择之一^[70-73]。当前的临床试验报告中，单独或在化疗后使用¹³¹I-托西莫单抗或⁹⁰Y-伊莫单抗作为一线治疗，显示了较高的缓解率和无进展生存^[74-77]。采用单一一周疗程的¹³¹I-托西莫单抗作为初始治疗，使晚期FL患者达到长期的临床缓解和分子学缓解^[74, 75]。在西南肿瘤协作组（S9911）试验中，CHOP后予¹³¹I-托西莫单抗RIT用于初治FL患者，获得了91%的总缓解率，包括69%的完全缓解（CR）率^[76]。中位随访5年后，5年OS率为87%，PFS率为67%。这些统计学数据优于历史对照中单用CHOP。在最近的一项II期研究中，R-CHOP（3个周期）后使用⁹⁰Y-伊莫单抗，在初治的FL患者中取得高CR率^[77]。最近另一项随机试验（FIT）比较诱导化疗联合或不联合辅助性RIT，显示RIT能明显改善CR率，延长PFS^[78]。

建议用于晚期FL患者的治疗选择列于**FOLL-B**。根据所报道的数据，利妥昔单抗联合CHOP或CVP化疗作为一线方案治疗晚期FL患者现在是1类推荐。其他的建议方案包括利妥昔单抗单药或者联合以氟达拉滨为基础的化疗。RIT单用或者在CHOP加利妥昔单抗治疗后应用作为一线治疗，属于2B类选择。CHOP加利妥昔单抗后RIT只推荐在前瞻性临床研究中使用。

有试验对苯达莫司汀（近来获准用于治疗CLL）单药或联合其他化疗药物治疗低级别NHL进行了研究^[79-82]。一项II期多中心研究的近期报道显示，苯达莫司汀单药治疗对利妥昔单抗耐药的惰性或转化型NHL疗效令人鼓舞，毒性可耐受^[82]，ORR为77%（CR率15%，uCR率19%，PR率43%）。FL患者的ORR达82%。中位随访26个月，所有患者的中位PFS为7.1个月。另一项由德国研究组进行的试验还纳入了复发性低级别NHL和MCL患者^[79]。在复发或难

治性FL亚组中，苯达莫司汀联合利妥昔单抗获得了96%的ORR（CR率71%，PR率25%）。中位随访时间为20个月。

在2007美国血液病学会（ASH）年会上，Rummel等报告了一项比较苯达莫司汀+利妥昔单抗（BR）或R-CHOP方案一线治疗惰性淋巴瘤及MCL的随机研究结果^[83]。这项名为StiL（Study Group Indolent Lymphomas）NHL 1-2003的研究设计为等效性研究，其对315例可评估患者的首次中期分析显示，BR和R-CHOP的缓解率及缓解持续时间均无差异。BR毒性较R-CHOP低。但NCCN专家组认为，这项数据为初步数据，在BR作为一线治疗前仍需对所有患者进一步随访。另外数项比较苯达莫司汀联合利妥昔单抗或氟达拉滨联合利妥昔单抗治疗复发性低级别NHL的III期研究正在进行当中。

专家组认为，根据已有的文献资料，苯达莫司汀联合或不联合利妥昔单抗可作为复发性或难治性FL二线治疗的一个可选方案。然而，由于缺乏比较苯达莫司汀及低级别NHL其他传统药物的随机对照研究数据，而且专家组有关这一问题亦未达成共识，因此这一治疗方案推荐类别为2B类。

乙型肝炎病毒患者使用利妥昔单抗需谨慎。局部巨块型病灶或有症状的患者可考虑给予IFRT联合或不联合系统治疗作为姑息性治疗。计划进行大剂量治疗联合自体造血干细胞解救（HDT/ASCR）的患者应避免使用具有骨髓毒性的方案。

对CR或PR患者的随访包括重复有指征的诊断性检查，例如根据病变部位和临床表现进行的影像学检查。复发时，活检通常是必需的，以排除组织学转化，尤其是出现LDH水平升高、一个区域生长不成比例、结外病变或新的“B”症状时。

FL患者转化为DLBCL是常见的，发生率约为每年2%~3%，持续至少15年，以后转化风险下降，其原因尚不清楚^[84]。FDG-PET扫描中不均一的摄取可提示转化；高标准摄取值（SUV）的区域，尤其是超过13.1，应怀疑转化。转化

为DLBCL通常与临床转归差相关；然而，发生转化的病例如果曾接受很弱的化疗或未曾接受过化疗，则蒽环类为基础的治疗±RT或化疗±利妥昔单抗是治疗选择之一，并且转归良好^[85]。如果患者曾接受过多重治疗，则预后差得多，RIT或IFRT是治疗选择。自体或异基因干细胞解救可以考虑用于初始治疗后有效的患者。

对于复发/难治性FL，两项大型随机研究显示，采用化学免疫治疗一线治疗后，给予利妥昔单抗维持，PFS优于观察组^[86-88]。一项III期组间试验(EORTC 20981)显示，在CHOP或R-CHOP有效的复发或耐药FL患者中，利妥昔单抗维持治疗显著改善PFS(51.5个月对观察组的14.9个月)和OS(3年时的85%对观察组的77%)^[87]。在对接受R-CHOP治疗的患者的亚组分析中，观察到了PFS的改善。在另一项GLSG进行的前瞻性随机研究中，R-FCM(利妥昔单抗+氟达拉滨、环磷酰胺和米托蒽醌)二线治疗后使用利妥昔单抗维持，显著延长了复发/难治性FL或MCL患者的缓解持续时间^[88]。

复发或进展性疾病的治疗基于有无治疗指征。有治疗指征的患者可采用上述的作为一线治疗的化学免疫治疗、放射免疫治疗或任何用于DLBCL患者的二线方案。在初始治疗后予利妥昔单抗维持已显示可以改善复发或难治性患者的PFS，但对于处于第一次缓解期的患者，其改善预后的作用仍处在研究阶段。PRIMA试验评估化学免疫治疗后予利妥昔单抗维持的作用，此试验已完成入组，预计2008年下半年可以获得初步结果。此试验应该有助于明确初始诱导缓解后利妥昔单抗维持作为辅助治疗的作用。在NCCN指南中，在这种情况下利妥昔单抗的使用是2B类推荐。

对于复发、难治性或进展性患者，如果可以诱导缓解，HDT/ASCR是一种合适的选择；尽管HDT/ASCR通常不是治愈性的，但患者可能持久获益，中位PFS为3~5年^[89, 90]。对于有选择的患者，尽管非清髓性治疗的相关死亡率为10%~25%，清髓性为40%，但清髓性或非清髓性异基因干细胞解救已显示

出长期的生存受益。

边缘带淋巴瘤

边缘区淋巴瘤(marginal zone lymphomas, MZL)是一组异质性疾病，包括结外MZL(MALT淋巴瘤)、淋巴结MZL和脾MZL。MALT淋巴瘤又细分为胃的和非胃的淋巴瘤。脾MZL累及脾和骨髓，而结内MZL主要发生在淋巴结，但结外部位也常受累。

确立MZL的诊断需要充分的血液病理学和免疫表型依据。MZL典型的免疫表型是CD5-、CD10-、CD20+、CD23-/+、CD43-/+、cyclin D1-、BCL2滤泡-。此外，脾MZL以annexin-1-和CD103-为特征。免疫表型有助于鉴别MZL与慢性淋巴细胞白血病(CD5+)、套细胞淋巴瘤(CD5+)和毛细胞白血病(annexin-1+和CD103+)。推荐进行分子、细胞遗传学或FISH检测t(11;18)染色体易位。t(11;18)是胃MALT淋巴瘤患者中最常见的遗传学异常。它与胃MALT淋巴瘤患者的播散性疾病和抗生素治疗耐药有关^[91, 92]。在一些病例中，细胞遗传学评估应该包括检测t(3;14)(p14.1;q32)[IGH-FOXP1]、t(1;14)(p22;q32)[IgH-bcl10]、t(14;18)(q32;q21)[IGH-MALT1]和del(7q31-32)。

胃MALT淋巴瘤

胃MALT淋巴瘤发生于胃。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染在该病的发病机制中具有关键作用，消除*H. pylori*可以使肿瘤缓解^[93]。已显示其他MZL也与某些病原体有关，但这种关联尚未得到证实^[94-96]。

检查

胃MALT淋巴瘤的检查与其他NHL相似。胃MALT淋巴瘤的特殊检查包括胃肠道的直接内镜检查和加测肿瘤标本*H. pylori*。*H. pylori*感染的存在应该经活检加PCR(polymerase chain reaction, 多聚酶链式反应)和尿素呼吸试验所证

实。未确诊的H.pylori阳性的不典型淋巴浸润应该在治疗H.pylori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CT，在有选择的病例中，可进行骨髓活检。一些NCCN机构在最初检查和随访时，用超声内镜（endoscopic ultrasound, EUS）作为常规内镜的补充。超声内镜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。

分期

胃MALT淋巴瘤有一些不同的分期系统。在Lugano分期系统中，去除了Ann Arbor III期，膈上淋巴结受累归于IV期中。TNM（肿瘤-淋巴结-转移）分期系统与胃癌的分期相一致，用超声内镜测量淋巴瘤浸润深度。MALT淋巴瘤多处结外部位受累的生物学特征看来与其他淋巴瘤的多处结外受累不同，可以对各个受累部位分别切除或RT来治疗这些患者。相反，伴有播散性淋巴结对受累的病例似乎更类似于淋巴结对MZL或播散性FL。

治疗

H.pylori感染在一些胃MALT淋巴瘤病例的发病机制中具有重要作用。许多试验已经评价了抗生素治疗胃MALT淋巴瘤的有效性^[97-99]。大约2/3的局限性胃MALT淋巴瘤患者在抗生素治疗清除H.pylori感染后达到了肿瘤完全缓解^[100]。然而，越来越多的证据表明在抗生素治疗后出现远期复发，应该长期随访^[101]。

对局限于胃的病例（IE期，H.pylori阳性），首先给予抗生素联合质子泵抑制剂治疗，质子泵抑制剂用于阻断胃酸分泌。肿瘤缓解可能是缓慢的，除非出现临床表现的明显恶化，否则治疗3个月不应复查内镜，如果存在t(11;18)、t(1;14)、t(14;18)(q32;q21)，用抗生素治疗H.pylori感染可能是无效的，这些患者应该考虑其他治疗。大约10%~40%的胃MALT淋巴瘤患者没有明显的H.pylori感染^[102]。对病变侵及肌层或病变从胃肠道累及邻近器官 [分期 IE（T2或T3）或 IIE H.pylori阴性]的患者，尤其是存在t(11;18)、t(1;10)或t(14;18)(q32;q21)易位时，首选受累野照射（IFRT）^[103]。利妥昔单抗或化疗免

疫治疗是其他的治疗选择^[104]。

对于播散性病变的患者（III或IV期），治疗与其他晚期惰性淋巴瘤相似。与其他惰性淋巴瘤相同，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。治疗可以包括单药化疗或联合化疗，或局部区域性RT。如果有复发的证据，按照FL指南处理。仅在一些特殊的临床情况下行手术切除。虽然全胃切除术能很好地控制疾病，但长期患病限制了手术切除的常规使用。由于本病存在多病灶的特性，全胃切除是必要的。

内镜随访

在首次抗生素治疗后，患者在3个月后通过内镜检查和活检进行再次分期。有效（微生物和肿瘤有反应）的患者仅进行观察。仍存在淋巴瘤但无H.pylori证据的患者，如果有症状或疾病明显进展，则行RT。无症状的患者可以观察3个月。最早在观察3个月后即可考虑局部区域性RT，但观察最晚也可延长至18个月（2B类）。对H.pylori持续存在且淋巴瘤消退或稳定的患者给予二线抗生素治疗。最后，H.pylori阳性且淋巴瘤持续存在的患者，如果疾病进展，则给予RT。疾病稳定的患者予二线抗生素治疗。

6个月时的随访包括再行内镜检查和活检。患者可以再细分为与上面相同的4组。肿瘤完全缓解的患者，如果H.pylori阴性则继续观察，如果H.pylori仍阳性则可予其他抗生素治疗。抗生素治疗后肿瘤持续存在或复发的患者，无论他们的H.pylori状况如何，如果过去未接受过RT则予局部区域性RT。RT无效的患者接受与FL相似的单药或联合化疗方案治疗。二线抗生素治疗或RT后，通过内镜和活检对患者再次评估，以排除大细胞淋巴瘤。对RT或抗生素治疗达CR后复发的患者，或对既往RT无效的患者，推荐按FOLL-3中的指征进行全身治疗。

非胃MALT淋巴瘤

非胃MALT淋巴瘤可以起源于许多的非胃部位,如肺、甲状腺、唾液腺、乳腺和眼周组织。对于IE~II期或结外多部位病变的患者,宜行局部区域性RT(20~30 Gy)。对某些部位的病变可以考虑手术(如肺、皮肤、甲状腺、结肠、小肠和乳腺)。如果术后没有残留病灶,则进行观察,而手术切缘阳性者行局部区域性RT。首次治疗后复发的处理与晚期FL相似。RT是治疗局部复发的选择之一。晚期病变(III~IV期)患者的处理与FL患者相同。当组织学呈侵袭性,即MALT淋巴瘤与大细胞淋巴瘤共存时,应该按照弥漫大B细胞淋巴瘤临床实践指南处理。

淋巴结边缘区淋巴瘤

淋巴结MZL罕见,常与淋巴结外部位病变同时存在。淋巴结MZL的诊断需要仔细评估以排除结外部位病变,必须与淋巴结FL、MCL、淋巴浆细胞淋巴瘤和CLL相鉴别,以上这些疾病都更常见。淋巴结MZL按照FL处理。

脾边缘区淋巴瘤

诊断

脾MZL的诊断常常是推测性的,其依据是脾肿大,外周血流式细胞学常发现单克隆B细胞群^[105]。骨髓受累也较常见。该淋巴瘤常为CD5-、CD20强阳性、CD23+/-,从而可以与CLL相鉴别。在一些病例中,如果发现循环淋巴瘤细胞上有绒毛状突起,则可确立该诊断。脾切除可以确诊本病,在许多病例中,也是治疗手段。

检查

脾MZL的检查与其他惰性淋巴瘤相似。外周血和骨髓的流式细胞术对于明确单克隆B细胞群是必需的。胸部、腹部和盆腔CT有助于明确病变范围。丙型肝炎与脾MZL相关并且参与了其发病机制,对所有怀疑该病的患者都应该进行丙型肝炎相关检测^[106]。

治疗

对大部分没有脾肿大、血细胞减少或其他症状的患者可以进行观察。有脾肿大患者的治疗根据他们的丙型肝炎状况而定。推荐对丙型肝炎阳性的患者进行肝脏评估;已有无对照组的个案报道,治疗肝炎可引起肿瘤消退。其他所有患者,没有血细胞减少或别的症状时,应该予以观察。

在一项回顾性研究中,以利妥昔单抗为基础的治疗使脾MZL患者获得比仅化疗更长的无失败生存期^[107]。利妥昔单抗恢复白细胞和淋巴细胞绝对值的疗效优于脾切除。仅接受利妥昔单抗治疗的患者中,92%脾肿大消失。

对于有血细胞减少或有消瘦、早饱或腹痛症状的患者,首选脾切除。对这组患者,利妥昔单抗是另一治疗选择。患者应该接受定期监测。如果疾病进展,其处理与晚期FL相似。

套细胞淋巴瘤

诊断

由于合适有效的诊断性试剂得到广泛应用,套细胞淋巴瘤可以很容易地与其他小淋巴细胞淋巴瘤相鉴别^[108]。可以通过组织学检查联合免疫组化特征(CD5+、CD10-/+、CD20+、CD23-、CD43+和cyclin D1+),从而确诊。罕见的MCL病例可以表现为CD5-或CD23+。诊断MCL要求cyclin D1表达,这是专家组的共识^[109]。然而,最近基因谱的数据提示在MCL的分子标记中,cyclin D1表达也许不是必需的;在这些病例中,可以观察到cyclin D2或D3的过度表达^[110]。如果有典型的免疫表型,即CD5+、CD23-、CD20+,但cyclin D1阴性,则应该检测cyclin D2和D3表达;阳性病例应该归为免疫表型变异的MCL,阴性病例应该归为变异型SLL/CLL。当前可利用的检测cyclin D1的免疫组化试剂作用稳定且染色良好;然而,在一些病例中,细胞遗传学或FISH检测t(11;14),发现cyclin D1基因与IgH基因并置可以帮助诊断^[111]。

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。MCL是全身性疾病，常累及骨髓和胃肠道，且常处于白血病阶段。由此，应该仔细检测外周血和骨髓是否存在恶性细胞。常规行胸部、腹部和盆腔CT扫描。MCL可以表现为淋巴瘤性息肉病，结肠受累常见^[112]。当前的指南中，认为结肠镜检查是MCL常规评估的一部分。如果之前未行结肠镜检查，治疗后也必须行此项检查以证实达CR。在有选择的病例中，上消化道内镜检查和颈部CT扫描也是有益的。对于有母细胞变异的患者，需行腰椎穿刺评估脑脊液是否受累。

治疗

普遍认为MCL兼有惰性和侵袭性NHL最差的特征，因为其用常规化疗不能根治，且生长方式更具侵袭性。然而，新的数据提示MCL患者的远期预后可能正在改善^[113]。本病的治疗标准仍未确立。在MCL缺乏标准治疗的情况下，应该推荐患者参加前瞻性临床试验。与惰性淋巴瘤患者的处理相类似，MCL患者的治疗过程常是高度个体化的。

一些方案已显示出对初诊的MCL有明显疗效，但这些方案中没有一个是能治愈晚期患者^[114, 115]。最近的meta分析表明在化疗基础上加入利妥昔单抗可以提高缓解率，但尚未证明可以延长无进展生存或OS^[60]。R-CHOP在总缓解率（94%对75%）、完全缓解率（34%对7%）方面明显优于CHOP^[116, 117]。但未观察到PFS的差异。在初诊的MCL患者中，R-HyperCVAD（利妥昔单抗，环磷酰胺、长春新碱、阿霉素和地塞米松）与R-MA（利妥昔单抗加高剂量米托蒽醌和阿糖胞苷）交替使用，可以达到64%的3年无失败生存（FFS）率和82%的OS率^[118]。然而，在年龄为65岁以上的患者亚组中，该方案与无失败生存缩短和明显的毒性反应相关。SWOG多中心研究对R-HyperCVAD方案进行了评估，报道的完全缓解/未证实的完全缓解率为58%，2年无进展生存率仅为63%^[119]。Wisconsin肿瘤学网络制定的改良R-HyperCVAD（利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、阿霉素和地塞米松）方案在初治的MCL患者中可获得良好的总缓解率（77%）和CR率（64%），且毒性反应可接受^[120]。一项进行中的ECOG试验正在对其进行更大范围的验证。正如Zelenetz所综述的，也有研究

将RIT用作初始治疗和复发或难治性MCL的二线治疗^[115]。

很少有患者表现为局限期MCL，有关治疗的文献为回顾性，缺乏对照。在一项包括26例早期MCL患者的回顾性分析中，含RT的方案治疗后PFS更佳，且有改善OS的趋势^[121]。在临床试验外，专家组推荐IFRT±联合化疗。这些建议基于治疗原则，但无更确定的数据。

大部分MCL患者病情将处于晚期，需要全身治疗。对于经严格选择的无症状、淋巴结肿大情况稳定且非巨块型病变的患者，可予观察；这些患者的肿块常较小、呈结节性的形态变异型，且增殖比例低。根据可获得的数据，专家组在一线治疗选择中包括了R-HyperCVAD和R-EPOCH（利妥昔单抗、依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺和阿霉素）^[122]。对于年龄在65岁以上的患者，专家组推荐使用改良的HyperCVAD方案加利妥昔单抗维持。推荐CHOP（±利妥昔单抗）用于不能耐受强烈治疗的有选择的老年患者。

对合适的患者，应该在第一次缓解后行HDT/ASCR，因为这与长期的缓解相关。在一项由M.D. Anderson肿瘤中心进行的研究中，使用hyperCVAD方案进行肿瘤细胞减灭，然后行ASCR，延长了处于第一次疾病缓解期的MCL患者，尤其是那些 β_2 -微球蛋白水平低的患者的OS^[123]。在一项由欧洲MCL研究网进行的随机试验中，65岁或65岁以下的晚期MCL患者在经类似CHOP的化疗达完全或部分缓解后被随机分组，分别接受ASCR或干扰素 α 维持。ASCR的3年总体生存率为83%，而干扰素组为77%^[124]。

对复发性疾病的最佳治疗方式仍未确定。以氟达拉滨为基础的联合方案，如氟达拉滨联合环磷酰胺^[125]、FCMR（氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌、利妥昔单抗）已显示出对MCL有效。在一项GLSG的前瞻性随机研究中，在氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌联合方案中加上利妥昔单抗，明显延长了复发和难治性MCL患者的OS^[66]。克拉屈滨（cladribine）也显示对初治或复发MCL的疗效，达到了58%的缓解率^[126]。在一项II期研究中，在复发或难治性患者中，蛋白体抑制剂硼替佐米产生了33%的缓解率，其中完全缓解率为

8%^[127]。中位至进展时间为6.2个月。基于这些数据，FDA已批准硼替佐米用于曾接受过至少一次治疗的MCL患者的治疗。关于以硼替佐米为基础的联合方案治疗MCL的研究正在进行中。已表明对复发或难治性MCL患者，利妥昔单抗联合沙利度胺具有明显的抗肿瘤活性^[128]。雷那度胺（lenalidomide）是一种与沙利度胺相关的免疫调节剂，单用或与利妥昔单抗联用时，对MCL也有效。

苯达莫司汀是一种被证实对MCL有效的新药（近来获准用于治疗CLL）^[79-81]。由德国研究组进行的一项研究（包括低级别NHL及MCL患者）表明，复发性或难治性MCL亚组患者接受苯达莫司汀联合利妥昔单抗治疗后，ORR达75%，CR率50%^[79]。中位随访期为20个月。MCL患者的中位PFS为18个月，而FL患者的中位PFS尚未达到。这些数据需进一步研究证实。

根据已有的疗效数据，苯达莫司汀联合或不联合利妥昔单抗可作为复发性或难治性MCL二线治疗的选择方案。但由于缺乏随机研究数据，专家组有关这一问题亦未达成共识，因此这一治疗方案推荐类别为2B类。比较苯达莫司汀联合利妥昔单抗或氟达拉滨联合利妥昔单抗治疗复发性低级别NHL的数项III期研究正在进行当中^[83]。专家组认为，需进一步随访才能做出一线治疗的推荐。此外，该联合方案还与氟达拉滨联合利妥昔单抗治疗复发性MCL进行了比较。

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高剂量治疗联合干细胞解救的临床试验。这些患者也可以选择二线化疗或HDT/ASCR^[129]。[MANT-A](#)中列出了建议用于复发或难治性病例的二线治疗方案。

弥漫大B细胞淋巴瘤

诊断

弥漫大B细胞淋巴瘤是成人最常见的淋巴肿瘤。FL（3级）、DLBCL与各级FL、胃MALT淋巴瘤或非胃MALT淋巴瘤共存时，也按DLBCL指南来处理。

最近的关于DLBCL的基因表达微阵列分析的研究揭示了该诊断中显著的异质性^[130, 131]。然而，将该信息用于指导治疗尚需进一步的研究。鉴别DLBCL与其他淋巴瘤的免疫表型检查包括T细胞标志（外周T细胞淋巴瘤）、CD30（间变大细胞淋巴瘤）及TdT和CD79a（淋巴母细胞淋巴瘤）。典型的免疫表型是CD20+、CD45+和CD3-。

有报道免疫组化标志CD10、BCL6和MUM1可以简洁地重复基因表达谱的结果，将DLBCL分为生发中心（GC）起源（CD10+，或BCL6+、MUM1-）和非生发中心起源（CD10-、MUM1+或BCL6-）^[132]。然而，该分类模式的可靠性已遭到质疑；并且，需要做进一步的工作以确定稳定的免疫组化方法，以区分生发中心与非生发中心来源的DLBCL。

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。国际预后指数（IPI）所采用的危险因素包括年龄、疾病分期、血清乳酸脱氢酶（LDH）水平、一般状态和结外受累部位数目。在年龄为60岁及以下的患者中，预后因素包括肿瘤分期、一般状态和血清LDH水平。IPI和年龄校正的IPI（age-adjusted 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^[133]。

与其他淋巴肿瘤相比，PET或PET-CT扫描的作用在有选择的DLBCL病例中更为明确。PET扫描对初次分期和疗效评估尤其有益。在初次分期时，PET扫描使约9%的患者检查后的分期提高而改变治疗。在疗效评估中，PET扫描可以鉴别残存肿块为纤维化或仍有存活肿瘤组织。PET扫描已被列入疗效评价标准。一些中心认为 β_2 -微球蛋白是主要的危险因素（2B类）。有以下一个或多个部位受累时，需行腰椎穿刺检查，这些部位包括：鼻窦、睾丸、脑膜旁、眼眶周围、中枢神经系统、椎旁、骨髓（有大细胞）或高危病变。HIV相关淋巴瘤也需行腰椎穿刺检查。

治疗

局限期（Ann Arbor I~II期）和晚期（Ann Arbor III~IV期）DLBCL的治疗选择不同^[134, 135]。无不良预后因素（LDH升高、II期巨块型疾病、年龄60岁以上或ECOG一般状态评分 ≥ 2 ）患者的预后非常好。

局限期DLBCL（ ≤ 60 岁且没有不良危险因素）患者采用以阿霉素为基础的化疗（3周期）后RT，可以获得良好的远期预后^[136]。在SWOG 8736研究中，局限期侵袭性NHL患者CHOP（3周期）化疗后RT者的5年PFS（77%对比单纯CHOP组的64%）和OS（82%对比单纯CHOP组的72%）明显提高，但继续随访时，该差异消失了^[137]。最近，ECOG（E1484）研究显示，对于单用CHOP（8周期）已达CR的患者，加用RT延长了无病生存期^[138]。

在局限期DLBCL患者中，也报道了利妥昔单抗联合CHOP（3周期）加RT的疗效^[139]。患者接受R-CHOP加RT后，2年PFS为94%，优于历史对照中CHOP加RT的85%。然而，正如Fisher所综述的那样，最近欧洲的研究对RT的作用表示质疑^[134]。一项在老年患者中进行的随机研究比较CHOP（4周期）联合或不联合RT，结果显示，联合治疗组的效果更差。GELA研究中发现ACVBP方案优于CHOP加RT。然而，该方案包括长春地辛，而此药在美国无法获取。

CHOP方案化疗已成为II期巨块型或III~IV期DLBCL患者的标准治疗。在CHOP基础上加用利妥昔单抗可以改善晚期弥漫大B细胞淋巴瘤患者的预后。在GELA的研究中，将399例初治的老年晚期DLBCL患者（60~80岁）随机分组，分别接受8周期的CHOP或R-CHOP治疗。该研究的远期结果显示无论对低危还是高危患者，随访5年和7年时，R-CHOP组的无事件生存、PFS、无病生存和OS均更优，并且差异达到统计学意义^[140-142]。这项结果已经被另外3个随机试验证实，包括美罗华国际试验（the MabThera International Trial, MInT）（该试验将结果扩展至预后良好的年轻患者）、HOVON研究和ECOG/CALGB研究（在大于60岁的患者中证实了这些结果）^[143-145]。已发现剂量密集

型的CHOP-14方案优于标准的CHOP-21方案^[146, 147]。与单纯CHOP-14方案相比，CHOP-14联合利妥昔单抗更佳。在该研究中，6周期的R-CHOP-14的OS明显优于8周期，因其远期非肿瘤相关死亡率更低^[148]。一项进行中的研究正在评估R-CHOP-14与R-CHOP-21的差异。II期研究显示剂量调整的EPOCH-R方案可以克服一些危险因素（如肿瘤高增殖率）^[149]，目前一项随机对照其与R-CHOP-21差别的临床研究正在进行中。

推荐R-CHOP联合RT用于局限期病变的患者。对不宜化疗者，推荐行IFRT。对非巨块型的局限期患者，可行足程（6~8周期）R-CHOP或缩短疗程的R-CHOP（3周期），联合局部RT。对于存在不良预后因素的患者，如果已行R-CHOP治疗6~8周期，RT是可选择的，但并非必需。无不良预后因素，但由于临床原因存在RT禁忌者，可仅行6~8周期R-CHOP治疗。对存在巨块病变的患者，6~8周期R-CHOP后予局部RT，可能更加有效（1类）。

低中或中高危的晚期（III~IV期）患者应予足程（6~8周期）的R-CHOP-21方案治疗。含有利妥昔单抗的R-CHOP方案因毒性低，应为首选。也可选择类似的以蒽环类为基础的方案。在有选择的病例中，对巨块型病变进行RT可能有益。建议的备选治疗包括剂量密集型的R-CHOP14方案和剂量调整的EPOCH-R（剂量调整的依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺和阿霉素及利妥昔单抗）方案，这两个方案都列为2B类推荐。另外，对于合适的患者，采用HDT/ASCR作为一线巩固也是可供选择的治疗方案之一，但该治疗手段的价值尚未达成共识。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。

接受诱导治疗的患者在化疗3~4周期后，应该在RT前进行疗效评估，包括复查所有的阳性病变部位。在治疗中期进行再次分期，目的是发现诱导治疗后无效或病变进展的患者。功能显像（PET扫描）对明确残留肿块是纤维化或是有活性的肿瘤非常有帮助。若PET扫描阳性，推荐在更改治疗方案前对残留

肿块再次活检。治疗中期PET扫描可能产生假阳性，应在临床研究中进行，此时如果有临床指征，应该对可能原发难治的患者进行中期PET扫描。在诱导治疗结束时进行再分期。治疗结束后再分期的准确时间尚不明确。专家组推荐复查PET扫描的时间最好不要早于治疗结束8周。

治疗中期分期后，所有达到CR的患者和达到PR的III~IV期病变患者，应完成原治疗计划。对PR的局限期（I~II期）患者，推荐考虑行自体干细胞解救或加大RT剂量来完成疗程。此外，对所有PR的患者，推荐进行合适的临床试验。如果观察到治疗无效或疾病进展，患者应按下文描述的复发或难治性疾病进行治疗。对于经选择的疾病进展且不适宜化疗的患者，可行RT。治疗结束后再次分期后，诱导治疗达CR的患者进行定期随访。PR或疾病进展的患者将按下文所述的复发或难治性疾病进行治疗。

HDT/ASCR是复发或难治性疾病患者的首选治疗^[150-152]。多个化疗方案已被用作HDT/ASCR前的二线方案；但没有一个方案被认为更优^[153-158]。二线治疗后达到CR的患者OS优于PR的患者（65% 对 30%）^[155]。利妥昔单抗单药对复发或难治性DLBCL有显著的疗效^[159]。然而，在这些患者中，利妥昔单抗与化疗联合应用的资料有限。最近一项II期研究资料显示利妥昔单抗联合异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷（ICE）治疗复发或难治性DLBCL可达到53%的CR率，明显优于单纯ICE治疗的历史对照的缓解率（27%）^[160]。在一组门诊患者中，耐药B细胞淋巴瘤应用利妥昔单抗联合ICE达到71%的总缓解率（25%的CR和46%的PR），预计这组患者的1年无事件生存率为60%^[161]。利妥昔单抗与其他方案（DHAP、EPOCH和MINE）联合治疗复发或难治的DLBCL患者同样是有利的^[122, 162, 163]。

适合行高剂量化疗的复发或难治性疾病患者应接受含有或不含有利妥昔单抗的二线方案治疗。建议的方案列于**BCEL-B**中，包括：ICE、DHAP、GDP（吉西他滨、地塞米松、顺铂）；MINE（米托蒽醌、异环磷酰胺、美司钠、

依托泊苷）；miniBEAM（卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、马法兰）和ESHAP（甲基泼尼松龙、依托泊苷、阿糖胞苷、顺铂）。二线方案化疗后达CR或PR的患者应考虑行HDT/ASCR的巩固治疗（1类证据：对于复发后达CR的患者）。可以在干细胞解救之前或之后对治疗前阳性病变部位追加RT。包括异基因干细胞移植在内的合适的临床试验可作为另一选择。达到CR但不宜行高剂量治疗的患者可予单药利妥昔单抗或联合化疗方案，如EPOCH、CEPP（环磷酰胺、依托泊苷、泼尼松、丙卡巴肼）^[164]±利妥昔单抗，或低剂量口服化疗方案如PEPC（泼尼松、依托泊苷、丙卡巴肼、环磷酰胺）治疗^[165]。在HDT/ASCR后复发的患者应该参加临床试验或接受个体化治疗。然而，对连续3个方案治疗后疾病进展者，除无病间期（disease-free survival）长的患者外，从现有的治疗方案中进一步获益的可能性很小。

伯基特淋巴瘤（Burkitt lymphoma）和淋巴母细胞淋巴瘤

伯基特淋巴瘤（WHO分类）和前体T/B淋巴母细胞淋巴瘤的相同之处是均呈指数生长，具有骨髓和脑膜播散倾向，以及某些特征与急性淋巴细胞白血病相重叠。伯基特淋巴瘤是罕见的侵袭性B细胞肿瘤，易侵犯结外部位。绝大部分（90%）的淋巴母细胞淋巴瘤是T细胞来源，最常见于年轻男性，常发生于纵隔。肿瘤溶解综合征（tumor lysis syndrome, TLS）在伯基特淋巴瘤和淋巴母细胞淋巴瘤患者中更常见。初始治疗应该包括预防和监测肿瘤溶解综合征。

诊断

伯基特淋巴瘤典型的免疫表型是sIg+、CD10+、CD19+、CD20+、CD22+ TdT-、Ki-67+（100%）、BCL2-、BCL6+。在大部分（80%）伯基特淋巴瘤病例中，c-myc基因从第8条染色体易位至第14条染色体免疫球蛋白（Ig）重链区[t(8;14)]^[166]。其他变异型[t(8;22) 或 t(2;8)]较少见。免疫表型对于鉴别前T和B细胞淋巴母细胞淋巴瘤是必需的。淋巴母细胞淋巴瘤典型的免疫表型包括前体B细胞淋巴瘤的sIg弱表达、CD10+、CD19+、CD20-/+、TdT+；前体T细胞淋巴瘤的特征为sIg弱表达、CD10-、CD1a+/-、CD2+、CD3-/+、CD4/8+/-、

CD7+、CD19/20-、TdT+。

检查

高度侵袭性淋巴瘤的初始诊断性检查包括胸部、腹部和盆腔的影像学检查，以及与急性淋巴细胞白血病相似的检查。骨髓穿刺、活检和腰椎穿刺是必需的。与弥漫大细胞淋巴瘤一样，血清LDH水平在这些高度侵袭性淋巴瘤中也具有预后意义。伯基特淋巴瘤常与HIV感染相关，因此，诊断性检查中应该包括HIV血清学检查。这类肿瘤表现为高度细胞增殖活性，Ki-67增殖指数高和8q易位常见。

治疗

伯基特淋巴瘤

近年来，短疗程强烈化疗治疗伯基特淋巴瘤获得成功。由Magrath等提出的CODOX-M（环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、高剂量甲氨蝶呤）与IVAC（异环磷酰胺、依托泊苷和高剂量阿糖胞苷）交替的治疗方案非常有效^[167]。在一项国际II期研究中，在低危患者中CODOX-M可取得81.5%的2年总生存率，接受CODOX-M和IVAC交替治疗的高危患者的2年总生存率为69.9%^[168]。在老年伯基特淋巴瘤和伯基特样淋巴瘤患者中，改良的CODOX-M方案同样有效，且耐受性好^[169]。在另一项II期研究中，R-hyper-CVAD（超分割环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松和利妥昔单抗）与R-MA（利妥昔单抗、甲氨蝶呤、阿糖胞苷）方案交替应用^[170]。

低危的伯基特淋巴瘤患者是指腹部病灶被完全切除或腹部外肿块为单个，并且LDH水平正常的患者。伯基特淋巴瘤可选的诱导治疗包括临床试验或联合化疗方案±利妥昔单抗。诱导治疗达CR 2年后复发罕见，故应根据患者特点进行个体化随访。只要有可能，复发或难治患者应该接受临床试验。

淋巴瘤母细胞淋巴瘤

淋巴瘤母细胞淋巴瘤通常按照急性淋巴细胞白血病的方案治疗，如CALGB

急性淋巴细胞白血病方案（剂量密集型的环磷酰胺和蒽环类抗生素，标准剂量的长春新碱和门冬酰胺酶，及鞘内化疗）^[171]。[BLAST-A](#)中列出的其他新的方案也显示出了令人鼓舞的结果。在ALL成年患者的诱导治疗中发现阿糖胞苷和高剂量米托蒽醌联合方案，及鞘内注射甲氨蝶呤，优于标准的以长春新碱和泼尼松为基础的方案^[172, 173]。一项由M.D. Anderson癌症中心进行的研究中，采用hyperCVAD方案治疗淋巴瘤母细胞淋巴瘤的CR率达91%^[174]。与之前发表的ALL方案的结果相比，其3年PFS（66%）和OS（70%）都更优。在ALL的治疗中，两个包括利妥昔单抗的短期强化治疗方案（高剂量甲氨蝶呤加利妥昔单抗，和高剂量阿糖胞苷加利妥昔单抗）也显示了较好的疗效，是具有前景的方案^[175]。

I~IV期的患者可以采用[BLAST-A](#)中列出的任一方案治疗，也可以参加临床试验。高危患者可考虑高剂量治疗联合自体或异基因干细胞解救。NCCN各成员机构应用维持治疗的情况有所不同，一些机构采用不超过2年的维持治疗，而另一些则不进行维持治疗。应鼓励参加临床试验以完善治疗方法，应请淋巴瘤专家会诊以选择最合适的治疗。

AIDS相关性B细胞淋巴瘤

概述

AIDS相关性淋巴瘤（AIDS-related lymphomas, ARL）是一组异质性肿瘤。伯基特淋巴瘤和DLBCL是ARLs中最常见的类型。发生伯基特淋巴瘤的AIDS患者的CD4细胞计数通常较好，但小部分患者可能低于100。原发性中枢神经系统淋巴瘤（primary CNS lymphoma, PCNSL）发生于CD4计数很低的AIDS患者，最常见于未能控制的AIDS。DLBCL发生于病情介于两者之间的患者。当高效抗逆转录病毒治疗（highly active antiretroviral therapy, HAART）出现后，HIV相关淋巴瘤的发生率已有所下降^[176]。总体上，HIV相关淋巴瘤与非AIDS患者的类似NHL相比，是更高危的疾病^[177]。

诊断

HIV相关淋巴瘤的诊断性评估与非HIV相关的淋巴瘤没有区别。主要是鉴别伯基特淋巴瘤和DLBCL。霍奇金病和惰性淋巴瘤也可见于HIV感染者，但显然更少见。

检查

诊断性评估如前述DLBCL或伯基特淋巴瘤。但所有患者均应行腰椎穿刺检查以排除CNS受侵。此外，应检测CD4阳性细胞计数和病毒载量的基线值。

治疗

HIV相关淋巴瘤的最佳治疗方法尚未确立。一些主要特征非常重要。绝大部分具有良好的远期效果的研究都包括早期进行HAART。在HAART改善了ARL患者免疫功能的基础上，可以进行化疗方案的评估^[178]。联合化疗方案，如CHOP或CDE（环磷酰胺、阿霉素和依托泊苷）联合HAART^[179-181]，或EPOCH方案（依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺和阿霉素）不联合HAART，在ARL患者中都证实有效且可耐受^[182]。在一项回顾性分析中，HIV阳性的伯基特淋巴瘤患者经CODOX-M/IVAC治疗后与经相同方案治疗的HIV阴性患者的预后相似^[183]。在一项最近的研究中，Mounier等报告HIV评分、国际预后指数（international prognostic index, IPI）评分和HAART影响ARL患者的生存，但以CHOP为基础的化疗强度对生存无影响^[184]。HAART和剂量密集型化疗治疗ARL的作用仍存在争议。

NCCN指南推荐CODOX-M与IVAC交替、剂量调整的EPOCH或CDE（环磷酰胺、阿霉素和依托泊苷）方案治疗CD4阳性细胞计数大于100的AIDS相关性伯基特淋巴瘤。其余所有患者采用CHOP±高剂量甲氨蝶呤（不超过3 g/m²）方案治疗。AIDS相关性DLBCL患者应采用剂量调整的EPOCH、CDE或CHOP方案治疗。虽然HIV相关DLBCL患者的预后较无HIV感染者差，但相当一部分患者可长期获益。患者应进行足量化疗联合生长因子支持。鞘

内预防性化疗也正在成为治疗的重要组成部分。利妥昔单抗的应用看来可以增加中性粒细胞减少和感染的风险，抵消了HIV相关淋巴瘤患者的可能获益^[185]。由于感染的高风险，对于CD4阳性细胞计数小于50的DLBCL患者，强烈建议避免使用利妥昔单抗^[186]。

PCNSL与严重免疫抑制相关，且预后差。高剂量甲氨蝶呤、RT或抗逆转录病毒治疗可考虑用于原发中枢神经系统淋巴瘤患者。

T细胞淋巴瘤

外周T细胞淋巴瘤

概述

外周T细胞淋巴瘤（peripheral T-cell lymphoma, PTCL）是一组异质性的淋巴细胞异常增殖性疾病，来自胸腺后起源的成熟T细胞^[187]。在REAL-WHO分类中，外周T细胞淋巴瘤被分成3组：白血病为主型、结内为主型和结外为主型。结内为主型又分为3个亚组：外周T细胞淋巴瘤-非特指型（PTCL-not otherwise specified, PTCL-NOS），血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤（angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL）和间变大细胞淋巴瘤（anaplastic large cell lymphoma, ALCL）。

PTCL-NOS是外周T细胞淋巴瘤中最常见的亚型。最常发生于淋巴结，但许多患者存在结外受侵，包括肝脏、骨髓、胃肠道和皮肤。与B细胞淋巴瘤相比，PTCL-NOS的OS率和无事件生存（event free survival, EFS）率较低^[188-190]。

AITL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。预后差，多数研究报道的5年OS约30%，5年PFS仅约13%^[189]。最近的一项GELA研究（包括最大一组AITL患者）报道的5年和7年OS率分别为33%和29%，约在6年时

似乎达到平台期^[191]。相应的无事件生存率分别为29%和23%。

ALCL在所有NHL病例中所占比例不足5%。目前ALCL被明确分为三个亚组：ALK-1阳性的系统型ALCL、ALK-1阴性的系统型ALCL和原发皮肤型ALCL。ALK-1阳性的ALCL在儿童和年轻人中最常见，以间变淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase, ALK-1）蛋白过表达为特征，与40%~60%的患者染色体t(2;5)易位有关^[192]。大部分ALCL为III或IV期的晚期病变（64%的ALK-1阳性病例和58%的ALK-1阴性病例），常伴有全身症状和结外受累^[192,193]。ALK-1阳性的系统型ALCL多见于年轻患者，预后优于老年常见的ALK-1阴性的ALCL。接受蒽环类为基础的治疗后，ALK-阳性的ALCL的5年总生存率为79%，而ALK阴性者为46%^[194]。最近国际T细胞淋巴瘤计划（the International-T-cell lymphoma project）的生存分析也报道了相似的生存结果。但该报道中，早期ALK阳性或ALK阴性ALCL患者的FFS和OS是相似的。ALK阴性的ALCL患者预后略优于PTCL-NOS患者。ALCL的原发皮肤变异型的主要特点为ALK-1蛋白阴性和惰性病程，表现为经常复发，病变通常局限于皮肤，尽管皮肤复发但仍有很好的长期生存。

分期与预后

PTCL的分期与其他侵袭性NHL相似。最近，意大利淋巴瘤协作组（the Italian Intergroup for lymphoma）提出了一种新的用于PTCL-NOS的预后指数（prognostic index for PTCL-NOS, PIT）^[190]。危险因素包括年龄超过60岁、LDH水平升高、一般状态评分 ≥ 2 、分期III期或以上伴有骨髓受侵。有2项危险因素患者的5年总生存率为32.9%，有3或4项危险因素的患者为18.3%。在NCCN指南中，I-II期患者根据经年龄校正的预后指数（age-adjusted prognostic index, aaPI）分层为两组（低中危和中高危）。

一项回顾性GELA研究比较了PTCL（包括所有亚型）患者和具有相似特征的B细胞淋巴瘤患者的预后^[188]。B细胞淋巴瘤和PTCL患者的CR率分别为63%和54%。B细胞淋巴瘤患者（53%）的5年总生存率（overall survival, OS）也略优于PTCL患者（41%）。B细胞淋巴瘤和PTCL患者的5年EFS率分别为

45%和32%。按国际预后指数有2或3个不良危险因素的患者5年OS率的差异更显著（PTCL组分别为36%和23%，B细胞淋巴瘤组分别为53%和35%）。另一项包括174例PTCL患者的回顾性研究分析了疾病的初发特征和预后特点。大部分患者接受了以蒽环类为基础的方案治疗^[195]。ALCL亚组的CR率（69%对45%）和中位生存时间（65月对20月）优于PTCL组患者。

诊断

PTCL的诊断与其它淋巴瘤相似，需要充分的免疫分型以与B细胞淋巴瘤鉴别。初次免疫组化石蜡切片染色可以仅包括泛T细胞标志，当疑为T细胞淋巴瘤时需增加抗体指标，包括疑似的T细胞淋巴瘤的标志。另外，PTCL常与受体基因的克隆性重排有关，但这种现象亦可见于非肿瘤性的T细胞疾病。分子和细胞遗传学分析可以进一步明确淋巴瘤的T细胞来源。

PTCL-NOS可以表达不同的T细胞相关抗原，同时缺乏B细胞相关抗原表达。绝大部分淋巴结型病例为CD4+和CD8-^[196]。系统型ALCL有CD30强表达。评价ALK-1的表达情况，无论是根据免疫表型还是遗传学分析t(2;5)或变异的染色体重排，对于明确预后相对好的ALK-1阳性肿瘤是极为重要的。AITL细胞表达T细胞相关抗原并且常为CD4+。最近已明确CXCL13是鉴别AITL与PTCL-NOS的有用标志^[197, 198]。AITL也以存在EB病毒（Epstein-Barr virus, EBV）阳性的B细胞为特征。大约40%的PTCL中EB病毒编码的RNA（EBV encoded RNA, EBER）阳性，有一些研究报道EBER阳性的患者预后差。评估EB病毒情况，有助于辨别AITL的特征^[196]。

检查

PTCL的检查与其它淋巴瘤的检查相似。检查重点在于根据常规实验室检查、体格检查和影像学检查明确疾病分期。因化疗方案常以蒽环类为基础，所以推荐MUGA（心脏放射性核素扫描）或超声心动图检查。在有选择的病例中，HIV和HTLV-1（human T-cell lymphoma virus, 人类T细胞淋巴瘤病毒）检测是有益的。

治疗

与DLBCL相比, PTCL经标准化疗方案治疗后的缓解率较低, 因此预后较差。一些前瞻性随机研究中, 往往同时包括PTCL和侵袭性B细胞淋巴瘤^[199, 200]。但由于样本量小, 不能评估化疗对PTCL的作用。目前尚无仅包括PTCL患者的随机研究比较不同化疗方案。因PTCL无标准治疗方案, 故对所有PTCL患者, 首选临床试验, 且临床试验对于改进目前治疗是必需的。

CHOP是最常用于治疗PTCL患者的一线方案。然而, 除了ALK+的ALCL外, 其他亚型的预后均令人失望。在国际PTCL临床和病理回顾计划(the International PTCL clinical and pathologic review project)中, 除危险因素为0或1的患者外, 以蒽环类为基础的化疗与其他所有患者的预后差相关。在这回顾性研究中, 加入蒽环类药物似乎并未改善生存。仅在少数具有良好预后特征的患者中, CHOP方案常可治愈患者^[201]。在一项不列颠哥伦比亚癌症机构(British Columbia cancer agency)进行的回顾性研究中, 在接受CHOP或CHOP样方案化疗的PTCL患者中, 低危组的5年OS率(64%)高于高危组(仅22%)^[189]。ALK阳性的ALCL患者的预后优于ALK阴性的ALCL患者(5年OS: 分别为58%对34%)。比CHOP强烈的化疗方案未显示出对PTCL患者总生存的明显改善, 但ALCL例外^[202]。

常规化疗的疗效差, 促进了HDT/ASCR作为一线巩固治疗的探索。两项前瞻性研究显示HDT/ASCR作为一线巩固治疗改善了诱导治疗有效患者的治疗效果^[203, 204]。两项研究都排除了ALK阳性的ALCL。在由Gel-Tamo研究组(Gel-Tamo Study group)所进行的前瞻性研究中, 26例患者接受MegaCHOP诱导化疗后达CR或PR, 其中19例接受了ASCR。移植后随访2年时, 总生存率、无进展生存率和无病生存率分别为84%、56%和63%^[203]。北欧淋巴瘤研究组(Nordic lymphoma group)评估了CHOEP诱导治疗后, 对诱导治疗有效的患者进行ASCR的结果。在77例可评估的患者中, 58例(75%)接受了ASCR。移植后随访1年, 39例患者中有30例处于CR^[204]。尚需随访更长时间以评估HDT/ASCR作为一线巩固治疗对至治疗失败时间(time-to-treatment

failure)和总生存的影响。由于缺乏比较常规化疗与HDT/ASCR作为一线巩固治疗的随机研究, HDT/ASCR仅在对诱导治疗效果良好的患者中是一合理的治疗选择。

AITL是异质性很强的疾病, 有时可仅仅采用皮质类固醇激素或其他免疫抑制剂治疗。在皮质激素或多药联合方案治疗后复发的患者中, 环孢素曾显示有效^[205]。本指南提出单药皮质类固醇激素可作为AITL的初始治疗。然而, 大部分AITL患者预后差, 故治疗此病时, 应着重考虑用于其他PTCL的方案。

推荐对所有的PTCL-NOS或ALCL患者采用多药方案作为诱导治疗, 另外, 对于I~II期(低-中危)患者进行受累区域局部RT常显示有效。建议的方案包括CHOP、EPOCH或HyperCVAD与甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替。

在初始治疗后, 所有的患者需接受对全部阳性病变的复查, 进行治疗中期再次分期。如PET扫描阳性, 应在更改疗程或治疗前再次活检。根据治疗缓解情况(CR、PR、未缓解或疾病进展), 患者可分为三组。之后的治疗选择取决于患者最初的疾病分期是I~II期还是III~IV期。

I~II期疾病(低-中危)

治疗中期再分期后为CR的患者, 应完成既定的RT。对再分期后为PR的患者, 推荐进行HDT/ASCR作为一线巩固治疗。对该组患者, 另一选择是参加临床试验(包括异基因干细胞移植)或RT。治疗结束后, 需行治疗结束后再次分期。对CR的患者, 不必进一步治疗。治疗结束后再次分期显示PR、经初始治疗或后续治疗未缓解或疾病进展的患者, 按下文所述复发或难治性疾病治疗。

I或II期疾病(高-中危)或III~IV期

达CR的ALK-1阳性ALCL患者不需要进一步治疗。如果ALK-1阴性的ALCL、PTCL-NOS或AITL患者达到CR, 可以进行观察, 也可采用HDT/

ASCR 作为巩固治疗。初治后PR、未缓解或疾病进展患者的治疗与复发或难治性疾病患者相似。

复发或难治性疾病

几项研究显示,复发或难治性PTCL接受HDT/ASCR作为的二线巩固治疗后,转归与相应B细胞淋巴瘤相似^[206-210]。然而,这些研究均为回顾性,并且一般仅对移植患者进行了评价。最近的报告显示异基因造血干细胞移植对于复发或难治性PTCL患者可能会是一种有效的二线治疗。在一项II期临床研究中,Corradini等评价了降低强度的预处理方案(reduced intensity conditioning, RIC)序贯异基因移植治疗复发或难治性PTCL患者的疗效^[211]。预计的3年总生存和无进展生存率分别为81%和64%。供者淋巴细胞输注在一些移植后进展的患者中可以诱导缓解。在一项法国国家调查的回顾性分析研究中报道了相同的结果,在这项研究中,绝大多数的患者采用了清髓性的预处理方案^[212]。治疗相关死亡率在此项研究中为30%,高于RIC方案中6%的治疗相关死亡率。

许多新的药物,如吉西他滨和地尼白介素在小样本的复发难治性PTCL患者中有效^[213-215]。阿仑单抗(alemtuzumab)在复发和化疗抗拒的PTCL患者中产生了36%的缓解率^[216]。但是伴随着显著的血液学毒性和感染并发症,包括机会性感染引起的死亡。其他几项研究正在评价阿仑单抗与CHOP或CHOP样方案联合。

适合HDT/ASCR的患者可在移植前采用二线方案巩固。CR或PR的患者可考虑异基因或自体干细胞支持下的高剂量治疗。不适合接受高剂量治疗的患者仅采用二线方案姑息性治疗。建议的治疗包括阿仑单抗、硼替佐米、吉西他滨和地尼白介素。强烈推荐这些患者参加临床试验。

蕈样肉芽肿和Sezary综合征

皮肤T细胞淋巴瘤(cutaneous T-cell lymphomas, CTCLs)是一组原发于

皮肤而最终会侵及淋巴结、血液和内脏器官的非霍奇金淋巴瘤。蕈样肉芽肿(mycosis fungoides, MF)和Sezary综合征(Sezary syndrome, SS)是最常见的CTCL类型。MF占CTCL新发病例的60%,而SS则仅占5%。MF是一种原发皮肤的成熟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,以明显的血液受侵和淋巴结肿大特征。在更新的CTCL的EORTC和WHO分类中,MF是一种以惰性表现为特征的肿瘤,而SS则以侵袭性为特征^[217]。然而,文献表明,MF中部分患者可以发生向大T细胞淋巴瘤转化,其诊断标准是MF病灶活检中大细胞数量大于25%^[218]。

分期

蕈样肉芽肿协作组(the mycosis fungoides cooperative group, MFCG)制定的TNM分期系统已经成为MF和SS患者分期和分类的标准^[219]。最近,基于MFCG分期系统发表后MF和SS免疫组化、生物学和预后方面新的数据,ISCL和EORTC推荐对此分期系统进行修订。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/SS诊断^[220]。T1期定义为小于10%的皮肤表面受侵,病变为斑片或斑块状,而T4则是至少80%皮肤弥漫受侵的红皮病。根据病变占体表面积(body surface area, BSA)的百分数来评价皮肤受侵的程度,患者的手掌(不包括手指)相当于0.5%的BSA。仅对临床上异常的淋巴结(直径≥1.5 cm)才进行活检来评价分期。除皮肤、淋巴结或血液外,其他内脏器官的受侵,应该经过影像学证实。血液受侵分为3种:B0为不具有明显的血液受侵(Sezary细胞≤5%);B1定义为低肿瘤负荷(Sezary>5%但未达到B2的标准);B2为高肿瘤负荷,Sezary细胞大于1,000/μl。根据更新的分期系统,III期的患者进一步分为IIIA和IIIB两组,以区分血液受侵的程度(分别为B0和B1)。

预后

最重要的生存预后因素包括患者的年龄、皮肤受侵的程度和类型、总的分期(T-分类)、是否有皮肤外病变和外周血受侵^[221-224]。局限性斑片/斑块期的患者预后较好,而肿瘤期或红皮病浸润的患者预后较差,具有皮肤外病变患者的预后则更差。在一项包括525例MF和SS患者的回顾性研究中,年龄<57岁患

者的5年OS显著高于 ≥ 57 岁的患者(80%对56%)。疾病进展、发生皮肤外病变或MF致死的风险与初始分期有关。

诊断

在国际皮肤淋巴瘤协会(the International Society for Cutaneous Lymphoma, ISCL)制定的规范中,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^[225]。根据修订的诊断标准,SS的诊断包括(下列之一):Sezary细胞的绝对计数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$;CD4/CD8 ≥ 10 (由于循环中CD4细胞数增多所引起);和/或流式细胞检测显示免疫表型异常,包括CD7细胞减少明显($>40\%$)或CD26减少($>30\%$),同时流式细胞术检测还提示血中存在T细胞克隆的证据^[4]。

全面的皮肤检查,可疑皮肤病变的活检和皮肤活检的免疫组化检查是确定诊断所必需的。缺少明确的皮肤诊断时,推荐进行可疑淋巴结活检和外周血Sezary细胞的评价。MF和SS的特征是CD2+、CD3+、CD4+、CD5+、CCR4+、CD45RO+和缺少特定的T细胞标志CD7和CD26^[226]。MF的一些亚型也可以为CD8+。如果组织学上有大细胞转化的证据,则推荐使用CD30进行表型分型。这些T细胞还表达皮肤淋巴细胞抗原(cutaneous lymphocyte antigen, CLA)和TH2细胞因子,且与TH1和IL-12细胞因子缺乏有关。解释T细胞受体(T-cell receptor, TCR)基因重排的结果时应慎重,因为TCR克隆性重排并非仅在恶性疾病中发生。采用多聚酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)检测TCR基因是一项有用的技术,其意义在于能够支持MF和SS的诊断,尤其是在鉴别MF和炎性皮肤病时^[227]。

检查

诊断为MF或SS患者的检查包括全面的皮肤检查以评估疾病的范围、淋巴结或其他肿块的检查以评价淋巴结肿大或器官肿大。实验室检查应包括CBC(同时行Sezary筛查)和Sezary流式细胞计数以评价增加的CD4+细胞数,CD4/CD8增高或免疫表型异常。T1和局限性T2(不伴有淋巴结肿大、血液受

侵或不良特征如向滤泡型或大细胞转化者,除胸部X线外,不需要任何影像学检查,而其余患者应该加查颈/胸腔/腹腔和盆腔的CT或PET-CT扫描。已发现PET-CT融合显像检测淋巴结受侵的敏感性高于单纯的CT扫描,并有助于直接活检时选择部位^[228]。骨髓活检对于患者的分期并非必需,但对于可疑的骨髓受侵或无法解释的血液学异常可能是有益的。怀疑SS时,应检测外周血淋巴细胞的TCRGR。推荐对可疑淋巴结进行活检并检测T细胞受体重排,尤其是考虑到具有淋巴结克隆性重排的患者预后差^[229]。

MF和SS可供选择的治疗

斑片/斑块期的患者的初始治疗包括作用于皮肤的治疗(局部或全身),以及用于难治或进展性疾病的全身生物治疗。具有不良预后因素(如向滤泡型或大细胞型转化的MF)的患者可在治疗程序中提前进行全身生物治疗。对于全身生物治疗无效的患者、侵袭性强或有皮肤外病变的患者,可行化学治疗^[230-232]。由于这种情况罕见,需要个体化的治疗方法,应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激素、氮芥、卡莫司汀或贝沙罗汀(bexarotene);作用于皮肤的全身治疗包括光疗法[UVB(紫外光照射)或PUVA(补骨脂素+UVA)]和全身皮肤电子束治疗(total skin electronic beam therapy, TSEBT),适用于广泛皮肤受侵的患者。

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,CR率超过90%^[233, 234]。然而,长期使用激素可导致皮肤萎缩或皮纹形成,随着药效的增强,上述皮肤改变的风险也增高。在大面积的皮肤上应用高效能的激素可导致全身吸收。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^[235, 236],对203例接受氮芥局部治疗的MF患者进行长期随访,结果证实了此治疗方法的安全性^[237]。水溶液和软膏制剂的疗效相似,但软膏的毒性更低。T1的患者比T2的患者的缓解率高(93%对85%),生存率也更高(65%对

34%)。T1病例的5年和10年的无进展率(freedom from progression, FFP)分别为92%和85%，而T2的5年和10年FFP为83%。一项进行中的多中心试验正评价局部应用氮芥对于I期/IIA期MF的疗效。

合成的维A酸类药物如贝沙罗汀已经在MF和SS患者的治疗中显示出有效性。贝沙罗汀凝胶是唯一经FDA批准用于MF和SS的局部治疗药物。FDA的批准是根据两项开放性、历史对照的临床研究(共包括117例CTCL患者)^[238, 239]的数据。在一项包括67例早期MF患者的I~II期临床研究中,观察到21%的CR和42%的PR^[238]。既往未经治疗的患者缓解率高于接受过局部治疗者。而包括50例早期难治性MF患者的III期多中心试验中,观察到44%的总缓解率,8%的患者达到CR^[239]。

MF对于放射线非常敏感,放射治疗(RT)是早期MF最有效的单一治疗方法^[240]。TSEBT对于厚的全身斑块病灶(T2)或肿瘤期(T3)尤其有效。在一项回顾性分析中,148例T2和T3患者,单独接受TSEBT或联合辅助性的氮芥局部治疗,CR率显著高于单独应用氮芥(T2期为76%对44%,T3期为44%对8%)^[241]。

采用UVB(包括窄带)的光治疗和光化学治疗(PVUA)是可供早期MF患者选择的治疗^[242, 243]。在经长期随访的研究中,PUVA与无病缓解的延长相关^[244]。在一项回顾性分析中,用窄带UVB光治疗和PUVA治疗早期MF,CR率(81%对71%),PR率(19%对29%),无复发生存(24.4个月对22.8个月)均相仿^[245]。然而,UV的累积剂量与UV相关的皮肤肿瘤风险增高相关。这样,光治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,对于早期斑片和薄斑块病灶的患者,开始治疗时应首先选择窄带UVB而不是PUVA。

全身治疗

体外光分离置换疗法(extracorporeal photopheresis, ECP)、干扰素、全身应用维A酸、地尼白介素(denileukin diftitox)或vorinostat都属于全身治疗。

经作用于皮肤的治疗无效的患者,应首先选择以上的全身治疗而不是传统化疗。多药联合化疗保留给单药化疗无效或具有肿大淋巴结或实体器官病变的患者使用。无其他不良预后因素时,推荐延迟使用全身化疗,直至多种局部的和作用于皮肤的治疗失败为止。

ECP是利用补骨脂素和UVA体外照射的一种免疫调节治疗,通过白细胞分离术,将白细胞移至体外。用8-甲氧基补骨脂素处理白细胞,然后暴露于UVA,最后将白细胞回输给患者。ECP是一项维持时间较长的MF治疗手段,特别适合已有血液受侵或有血液受侵风险的患者(红皮病III期或具有Sezary综合征的IVA期)^[245, 246]。

干扰素和维A酸[全反式维A酸(ATRA)和异维A酸(13-顺式维A酸)]用于治疗CTCL已经有许多年^[247, 248]。已经有两项多中心临床试验评价了口服贝沙罗汀治疗难治的或顽固的早期和进展期的CTCL^[249, 250]。对于早期CTCL,贝沙罗汀在300 mg/m²/d时耐受性良好,有54%的患者有效,进展期CTCL患者接受贝沙罗汀300 mg/m²/d时,可观察到45%的临床CR和PR^[250]。剂量超过300 mg/m²/d时,缓解率为55%,包括13%的临床CR。在开始治疗之前使用适当的药物时,副反应是可逆的和可控制的。贝沙罗汀胶囊于1999年12月获得了FDA的批准,用于治疗难治性CTCL。回顾性比较ATRA和贝沙罗汀,两者治疗复发MF和SS的疗效相似^[251]。

地尼白介素是白介素2(interleukin-2, IL-2)和白喉毒素相耦联的重组融合蛋白,其靶点为恶性T和B细胞表达的高亲和性IL-2受体(CD25)。在III期临床试验中,对于曾经接受过其他治疗的患者,总缓解率为30%,中位缓解时间为6.9个月^[252]。在基线时有明显瘙痒的患者中,观察到68%的患者出现有临床意义的改善(包括患者自我评分的总体QOL、皮肤外观和瘙痒严重程度)。然而,地尼白介素与明显的副反应相关,包括超敏反应和血管渗漏综合征。骨髓抑制并不常见。地尼白介素于1999年2月获批准用于治疗表达IL-2受体CD25成分的顽固性或复发性CTCL。

组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 抑制剂是一类新的药物, 是组蛋白去乙酰化、细胞周期阻滞和凋亡的强效诱导剂。一项II期临床试验已经证实vorinostat用于难治性CTCL患者的疗效和安全性^[253]。在一项IIB期临床研究中, 包括74例顽固性、进展性或难治性CTCL患者, 总缓解率和中位至进展时间分别为29.7%和4.9个月^[254]。在IIB期及以上的缓解的患者中, 中位至进展时间超过9.8个月。接受贝沙罗汀胶囊和地尼白介素后缓解率和中位缓解时间相仿。Vorinostat 于2006年10月获FDA批准用于2种全身治疗之中或之后的进展性、顽固性或复发性CTCL, 是获得此适应证的首个HDAC抑制剂。

仅对于晚期病变, 全身化疗可作为初始治疗。对接受过作用于皮肤治疗和全身生物治疗的难治性早期病变, 全身化疗可作为二线治疗。低剂量甲氨喋呤治疗早期MF和SS已有多, 但描述治疗结果的文献却为数不多^[255, 256]。吉西他滨单药对经过很多治疗的晚期CTCL有效, 一线治疗CTCL也有效^[257, 258]。喷司他丁在晚期MF或SS患者中, 单药或与干扰素 α 联合均显示了疗效^[259, 260]。无对照组的个案报道提示替莫唑胺和硼替佐米有效^[261, 262]。聚乙二醇化阿霉素也在复治的、晚期或难治性CTCL中显示了明显的疗效^[263]。

联合治疗

生物治疗的联合不同于联合化疗, 用于治疗单一治疗方法失败的疾病, 或晚期、进展性、难治性疾病, 或有症状的疾病。CTCL的临床试验中已经研究了数种联合治疗。最常使用的联合治疗形式是光治疗联合干扰素/全身应用的维A酸、ECP联合干扰素或/和全身应用的维A酸^[264-269]。PUVA联合干扰素 α 治疗IB期至IVB期的患者, 可得到93%的总缓解率^[264], 中位缓解持续时间超过25个月。在另一项前瞻性III期试验中, 低剂量干扰素 α 和PUVA治疗早期MF, 可获得84%的CR率^[265]。在ECP、干扰素和贝沙罗汀联合方案的基础上加用PUVA治疗SS, 可使病灶迅速、持久地缓解^[266]。在一个对晚期和预后不良的CTCL患者的长期随访研究中, 联合治疗模式 (ECP联合干扰素和/或全身应用的维A酸) 与单独ECP治疗相比, 缓解率更高 (84%对75%) ^[267]。接受联合治疗的患者中位生存期更长 (74个月对66个月)。联合治疗耐受性良好。贝沙罗汀联合PUVA、ECP和/或干扰素也在晚期患者中获得更高的缓解率^[268]。全身维A酸治

疗与生物反应调节剂的联合用于晚期患者也已经进行过研究^[270, 271]。贝沙罗汀和地尼白介素的联合特别有意思, 因为研究已经显示地尼白介素可增加CD25在CTCL细胞上的表达, 从而增加T细胞对地尼白介素的敏感性。

基于临床分期的治疗

初始治疗

IA期单独使用作用于皮肤的治疗, 预后便极为良好。IA期的主要治疗是作用于皮肤的治疗, 可单独使用一种, 或联合其他作用于皮肤的治疗 (包括局部RT)。可选择的治疗包括局部应用皮质类固醇激素、氮芥或卡莫司汀、贝沙罗汀、使用UVB的光治疗 (用于斑片状病灶或薄的斑块状病灶) 或PUVA (用于厚的斑块状病灶)。IA~IIB期需要较广泛的皮肤治疗。外用维A酸不推荐用于广泛皮肤受侵, 因为能够产生较多激惹。除了其他用于IA期的皮肤治疗手段, 对于皮肤症状严重或有广泛厚斑块病灶或肿瘤病灶的患者, TSEBT也是一种选择。尽管TSEBT对T1期 (IA期) 非常有效, 它仅保留给广泛性或顽固性皮肤病变的治疗, 因为它的毒性相对较大, 长期治疗结果并无优势。对于广泛治疗无效的患者, 加用其他治疗是必需的。

早期疾病 (IA期, IB~IIA期) 伴有血液受侵 (B1) 或组织学上向滤泡型或大细胞型转化者, 预后较差, 因此, 这些患者最好接受更强烈的治疗, 如分别采用局限性IIB的或具有B1的III期的治疗手段。

IIB期患者能够分成2类: 一类是局限的肿瘤病灶伴有/不伴有斑片/斑块病变, 另一类是全身肿瘤或局限肿瘤伴有血液受侵 (B1) 或大细胞转化的MF。局限性肿瘤的患者可应用局部照射治疗。上文所述用于I~IIA期的作用于皮肤的治疗可用以处理残存的斑片/斑块病变。或者, 可以采用全身治疗 (SYST-CAT A), 包括ECP、全身维A酸类治疗 [贝沙罗汀、ATRA或异维A酸 (13-顺式-维A酸)]、干扰素、vorinostat、地尼白介素或低剂量甲氨喋呤。

广泛性肿瘤患者或局限肿瘤患者伴有血液受侵 (B1) 或大细胞转化的MF患者, 采用TSEBT或全身治疗, 联合/不联合辅助性的作用于皮肤的治疗。建

议的全身治疗选择包括：ECP、全身应用维A酸类[贝沙罗汀、ATRA或异维A酸（13-顺式-维A酸）]、干扰素、vorinostat、地尼白介素、化疗药物如甲氨喋呤、脂质体阿霉素、吉西他滨（一线治疗）和苯丁酸氮芥、依托泊苷、环磷酰胺、替莫唑胺（二线治疗）。

III期患者的治疗取决于血液受侵的程度：无明显血液受侵（B0）或有一些血液受侵（B1），而受侵程度不及SS中所观察到的。无明显血液受侵的患者采用广泛的作用于皮肤的治疗（与IB~IIA所推荐的相似）联合或不联合全身治疗（ECP、低剂量甲氨喋呤和其它推荐用于IIB期的生物治疗）。目前还缺乏vorinostat联合光治疗或RT的安全性资料。除外用皮质激素外，其他广泛的作用于皮肤的治疗用于III期患者时耐受性不佳。对于III期具有明显血液受侵的患者，主要的治疗是ECP、低剂量甲氨喋呤或全身生物治疗（与上文推荐用的无血液受侵者的生物治疗相同）。中效皮质激素应与全身治疗联合使用，以减轻皮肤症状。对这组患者应考虑抗生素治疗，因为他们出现继发感染的风险增高。

IV期的病变包括SS（有或没有淋巴结受侵）和淋巴结巨块或内脏肿大（实体器官病变）。SS患者应用单一的全身生物治疗（ECP、全身应用维A酸、干扰素、vorinostat、地尼白介素或低剂量甲氨喋呤）或联合治疗。建议的联合治疗方案列于[MFSS-A](#)中。淋巴结巨块或器官肿大的处理常常采用化疗（SYST-CAT B）联合或不联合RT和作用于皮肤的治疗。SYST-CAT B药物通常起效更快，更常应用。在一定临床条件下可以应用SYST-CAT A药物甚至单纯RT。辅助性生物治疗可以考虑在化疗后应用以延长缓解持续时间。

所有有效的患者（从IA至IV期）应该考虑进行维持治疗或逐渐减量治疗，以获得最佳的缓解持续时间。PR的患者或初始治疗后复发的患者，在开始适用于难治性疾病的治疗前，应采用初始治疗中其他的备选治疗方法，以达到更好的缓解。除此之外，复发性或顽固性疾病的患者应该考虑参加临床试验，IV期的患者亦应考虑临床试验。

难治性或进展性疾病

自体干细胞移植（autologous stem cell transplantation, SCT）已经用于治疗CTCL患者，但并不常用。总的来看，这种治疗方法的缓解期较短，益处有限。异基因SCT治疗晚期MF和SS仅有个案报道和小宗研究^[272]。关于异基因SCT尤其是非清髓性预处理的资料提示，存在移植物抗T细胞淋巴瘤效应，并且已有报道在经过高度选择的患者中成功达到长期持续缓解^[272]。阿仑单抗，即抗CD52抗体已经在晚期MF和SS患者中显示了有希望的疗效。然而，它也伴随着明显的毒性^[273]。

作用于皮肤的初始治疗后进展或难治的IA、IB~IIA疾病患者，推荐采用全身治疗（SYST-CAT A），可用单一方法，也可联合治疗。作用于皮肤的治疗可以作为辅助性治疗，减轻皮肤症状。对SYST-CAT A中方法治疗无效的患者可选用SYST-CAT B中的单一治疗。建议的方法见[MFSS-A](#)。可推荐合适的患者进行移植相关的会诊，这些患者包括：多种全身治疗以及充分的作用于皮肤治疗试验均失败的患者，或作用于皮肤的治疗不能控制疾病的IIB期或更高分期的MF患者。理想的异基因SCT时机是在疾病经诱导治疗获得良好的控制之后，在疾病进展到缓解或异基因SCT后生存的可能性很低的阶段之前。患者应该具有异基因SCT治疗前生物治疗失败和单药化疗失败的病史。合适时，TSEBT可考虑作为移植前的细胞减灭治疗。阿仑单抗可考虑用于对既往治疗难治的III~IV期（尤其是SS）患者。

目前，除异基因SCT有可能外，没有明确的治疗方法能使晚期病变达到持续缓解或治愈。本指南推荐对所有的复发性或进展性患者，把参加临床试验作为一种治疗选择。

参考文献

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(2):71-96.
2. Groves FD, Linet MS, Travis LB et al. 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.
3. Harris N, Jaffe E, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*.1994;84(5):1361-1392.
4. 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(12):3835-3849.
5. 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.
6. Weisenburger DD, Wilson WH, Vose JM. Peripheral T-Cell Lymphoma, Not Otherwise Specified: A Clinicopathologic Study of 340 Cases from the International T-Cell Lymphoma Project. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2006;108 (11):2458.
7. 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(4):1244-1253. Erratum published in *J Clin Oncol*. 2000;18(11):2351-2352.
8. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):579-586.
9. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22(15):3046-52.
10. 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.
11. 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. *Modern Pathology*. 2001;14(5):472-481.
12. Jeffers M, Milton J, Herriot R, McKean M. Fine needle aspiration cytology in the investigation on non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pathol*. 1998;51(3):189-196.
13. Zeppa P, Marino G, Troncone G, Fulciniti F et al. Fine-needle cytology and flow cytometry immunophenotyping and subclassification of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Cytopathology*. 2004;102(1):55-65.
14. Dunphy CH. Applications of Flow Cytometry and Immunohistochemistry to Diagnostic Hematopathology. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2004;128(9):1004-1022.
15. Miller T, Grogan T, Dahlberg S, et al. Prognostic significance of the Ki-67-associated proliferative antigen in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: a prospective Southwest Oncology Group trial. *Blood*. 1994;83(6):1460-1466.
16. Poster 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.
17. Wang SA, Wang L, Hochberg EP, Muzikansky A, Harris NL, Hasserjian RP. Low histologic grade follicular lymphoma with high proliferation index: morphologic and clinical features. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(11):1490-1496.
18. Martinez AE, Lin L, Dunphy CH. Grading of Follicular Lymphoma: Comparison of Routine Histology With Immunohistochemistry. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2007;131(7):1084-1088.
19. Howell SJ, Shalet SM. Fertility preservation and management of gonadal failure associated with lymphoma therapy. *Curr Oncol Rep* 2002;4:443-452.
20. Sandherr M, Einsele H, Hebart H, et al. Antiviral prophylaxis in patients with haematological malignancies and solid tumours: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Oncol*. 2006;17(7):1051-1059.
21. Conlan M, Bast M, Armitage J, Weisenburger D. 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(7):1163-1172.
22. Lim ST, Tao M, Cheung YB, Rajan S, Mann B. Can patients with early-stage diffuse large B-cell lymphoma be treated without bone marrow biopsy? *Ann Oncol*. 2005;16(2):215-218.
23. 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.
24. Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood*. 2007;110(10):3507-3516.
25. 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(5):1066-1074.
26. 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(3):823-829.
27. 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(10):1643-1648.
28. Damle RN, Wasil T, Fais F et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1840-1847.
29. 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.
30. 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.
31. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219-234.
 32. 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(12):4990-4997.
 33. Eichhorst B, Hallek M. Revision of the guidelines for diagnosis and therapy of chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20(3):469-477.
 34. 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.
 35. 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(8):2319-2325.
 36. 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(7):793-798.
 37. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, et al. UK National Cancer Research Institute (NCRI) Haematological Oncology Clinical Studies Group; NCRI Chronic Lymphocytic Leukaemia Working Group. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9583):230-239.
 38. Grever MR, Lucas DM, Dewald GW, et al. Comprehensive Assessment of Genetic and Molecular Features Predicting Outcome in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Results From the US Intergroup Phase III Trial E2997. *J Clin Oncol*. 2007;25(7):799-804.
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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(18):4079-4088.
 42. 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(18):4070-4078.
 43. 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.
 44. 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(10):1575-1581.
 45. 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(2):405-411.
 46. 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.
 47. 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(6):452-3.
 48. 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(9):3278-81.
 49. 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(35):5616-5623.
 50. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine Versus Chlorambucil in Treatment-Naive Patients with B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (B-CLL): Results of an International Phase III Study. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2007;110(11):2043.
 51. Sorrow, M. L., M. B. Maris, et al. Hematopoietic Cell Transplantation after Nonmyeloablative Conditioning for Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23: 3819-3829.
 52. O'Brien SM, Keating MJ, Mocarski ES. Updated Guidelines on the Management of Cytomegalovirus Reactivation in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Alemtuzumab. *Clinical Lymphoma Myeloma*. 2006;7(2):125-130.
 53. Solal-Celigny P, Pascal R, Colombat P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104:1258-1265.
 54. Schoder H, Noy A, Gonen M, et al. Intensity of 18Fluorodeoxyglucose Uptake in Positron Emission Tomography Distinguishes Between Indolent and Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4643-4651.
 55. Yahalom J, Varsos G, Fuks Z, Myers J, Clarkson BD, Straus DJ. 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(7):2342-2350.
 56. Ardeshtna 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(9383):516-522.
 57. 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.

58. Ghielmini M, Hsu Schmitz SF, 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;103:4416-23.
59. Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, et al. Maximizing Therapeutic Benefit of Rituximab: Maintenance Therapy versus Re-Treatment at Progression in Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma--A Randomized Phase II Trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol*. 2005;23(6):1088-1095.
60. 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(9):706-714.
61. 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(1):268-276.
62. Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, Berlfen J, Grillo-Lopez AJ. 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(23):4711-4716.
63. 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.
64. 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). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2006;108(11):482.
65. 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
66. 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(4):694-704.
67. 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.
68. 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.
69. 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(13):2654-2661.
70. Park SI, Press OW. Radioimmunotherapy for treatment of B-cell lymphomas and other hematologic malignancies. *Curr Opin Hematol*. 2007;14(6):632-638.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Kaminski, MS. et al., 131I-tositumomab monotherapy as frontline treatment for follicular lymphoma: Updated results after a median follow-up of 8 years. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2007;25(18_suppl): 8033.
76. 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.
77. Jankowitz, R.C., et al., Phase II study of short course CHOP-rituximab (R) followed by ibritumomab tiuxetan (IT) as first-line treatment for follicular lymphoma (FL). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2007;25(18_suppl): 8005.
78. Hagenbeek A, Bischof-Delaloye A, Radford JA, et al. 90Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin(R)) Consolidation of First Remission in Advanced Stage Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: First Results of the International Randomized Phase 3 First-Line Indolent Trial (FIT) in 414 Patients. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2007;110(11):643.
79. 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(15):3383-3389.
80. Herold M, Schulze A, Niederwieser D, et al. Bendamustine, vincristine and prednisone (BOP) versus cyclophosphamide, vincristine and prednisone (COP) in advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma: results of a randomised phase III trial (OSHO# 19). *J Cancer Res Clin*

- Oncol. 2006;132(2):105-112.
81. Weide R, Hess G, Koppler H, et al. High anti-lymphoma activity of bendamustine/mitoxantrone/rituximab in rituximab pretreated relapsed or refractory indolent lymphomas and mantle cell lymphomas. A multicenter phase II study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leuk Lymphoma*. 2007;48(7):1299-1306.
 82. 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(2):204-210.
 83. Rummel MJ, von Gruenhagen U, Niederle N, et al. Bendamustine Plus Rituximab Versus CHOP Plus Rituximab in the First-Line Treatment of Patients with Indolent and Mantle Cell Lymphomas - First Interim Results of a Randomized Phase III Study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2007;110(11):385.
 84. Al-Tourah AJ, Chhanabhai M, Hoskins PJ, et al. Transformed Lymphoma: Incidence and Long-Term Outcome. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2004;104(11):3253.
 85. Yuen A, Kamel O, Halpern J, Horning S. Long-term survival after histologic transformation of low-grade follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 1995;13(7):1726-1733.
 86. van Oers MH. Rituximab maintenance therapy: a step forward in follicular lymphoma. *Haematologica*. 2007;92(6):826-833.
 87. 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(10):3295-3301.
 88. 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(13):4003-4008.
 89. Bierman PJ, Vose JM, Anderson JR et al. High-dose therapy with autologous hematopoietic transplant for follicular low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1997;15:445-450.
 90. van Besien K, Loberiza FR, Jr., Bajorunaite R et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplant for follicular lymphoma. *Blood* 2003;102:3521-3529.
 91. Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A et al. *Helicobacter pylori* associated gastric B cell MALT lymphoma: predictive factors for regression. *Gut* 2001;48:290-292.
 92. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmesttraux 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(5):1286-1294.
 93. Isaacson PG, Spencer J. Gastric lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Important Adv Oncol* 1996;111-121.
 94. Roggero E, Zucca E, Mainetti C, et al. Eradication of *Borrelia burgdorferi* infection in primary marginal zone B-cell lymphoma of the skin. *Human Pathology*. 2000;31(2):263-268.
 95. Lecuit M, Abachin E, Martin A, et al. Immunoproliferative Small Intestinal Disease Associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med*. 2004;350(3):239-248.
 96. Ferreri AJM, Ponzoni M, Guidoboni M, et al. Regression of Ocular Adnexal Lymphoma After Chlamydia Psittaci-Eradicating Antibiotic Therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):5067-5073.
 97. Ahmad A, Govil Y, Frank BB. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Am J Gastroenterol* 2003;98:975-986.
 98. Bertoni F, Zucca E. State-of-the-art therapeutics: marginal-zone lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:6415-6420.
 99. 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.
 100. Cohen SM, Petryk M, Varma M, Kozuch PS, Ames ED, Grossbard ML. Non-Hodgkin's Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. *Oncologist*. 2006;11(10):1100-1117.
 101. 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(31):8018-8024.
 102. 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(7):2547-2550.
 103. 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.
 104. 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(9):1979-1983.
 105. Franco V, Florena AM, Iannitto E. Splenic marginal zone lymphoma. *Blood* 2003;101:2464-2472.
 106. Weng WK, Levy S. Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1113-1120.
 107. 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(1):125-135.
 108. Fisher RI, Dahlberg S, Nathwani BN et al. A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell subcategories): a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1995;85:1075-1082.
 109. 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 cyclinD1-negative MCL-like B-cell lymphoma. *Blood* 2000;95:2253-2261.
 110. Rosenwald A, Wright G, Wiestner A et al. The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer Cell* 2003;3:185-197.

111. 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.
112. Romaguera J, Hagemister FB. Lymphoma of the colon. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21(1):80-84.
113. Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Intensive Treatment Strategies May Not Provide Superior Outcomes in Mantle Cell Lymphoma: Overall Survival Exceeding Seven Years in a Large Cohort of Patients Managed Primarily with Conservative Therapies. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2007;110(11):1362.
114. Witzig TE. Current Treatment Approaches for Mantle-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(26):6409-6414.
115. Zelenetz AD. Mantle cell lymphoma: an update on management. *Ann Oncol*. 2006;17(suppl_4):iv12-14.
116. Howard OM, Gribben JG, Neuberger 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.
117. 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.
118. 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(28):7013-7023.
119. Epner EM, Unger J, Miller T, et al. A Multi Center Trial of hyperCVAD+Rituxan in Patients with Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2007;110(11):387.
120. Kahl B, Longo W, Eickhoff J, 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(9):1418-1423.
121. Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, et al. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14(10):1555-1561.
122. 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.
123. Khouri IF, Saliba RM, Okoroji GJ et al. Long-term follow-up of autologous stem cell transplant in patients with diffuse mantle cell lymphoma in first disease remission: the prognostic value of beta-2-microglobulin and the tumor score. *Cancer* 2003;98:2630-2635.
124. Dreyling M, Lenz G, Hoster E et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplant 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.
125. 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.
126. 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(1):115-117.
127. 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.
128. Kaufmann H, Raderer M, Wöhrer S et al. Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004;104:2269-2271.
129. Khouri, I.F., et al., Nonablative Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Advanced/Recurrent Mantle-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*, 2003;21(23): 4407-4412.
130. Shipp MA, Ross KN, Tamayo P et al. Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med* 2002;8:68-74.
131. Rosenwald A, Wright G, Chan WC et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:1937-1947.
132. 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(1):275-282.
133. 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.
134. Fisher RI, Miller TP, O'Connor OA. Diffuse Aggressive Lymphoma. *Hematology*. 2004(1):221-236.
135. Coiffier B. Treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Curr Hematol Rep* 2005;4:7-14.
136. 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(1):197-204.
137. 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(1):21-26.
138. 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(15):3032-3038.
139. Miller TP, Unger JM, Spier C, et al. Effect of Adding Rituximab to Three Cycles of CHOP Plus Involved-Field Radiotherapy for Limited-Stage Aggressive Diffuse B-Cell Lymphoma (SWOG-0014). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2004;104(11):158.
140. 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.

141. 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(18):4117-4126.
142. Coiffier B, et al. Long-term results of the GELA study comparing R-CHOP and CHOP chemotherapy in older patients with diffuse large B-cell lymphoma show good survival in poor-risk patients. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts). 2007;25(18_suppl):8009.
143. 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 randomized controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):379-391.
144. 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;24:3121-7.
145. 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. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2005;106(11):16.
146. Pfreundschuh M, Truempner 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.
147. 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(13):2466-2473.
148. 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(2):105-116.
149. Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood*. 2002;99(8):2685-2693.
150. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplant as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540-1545.
151. Kewalramani T, Zelenetz AD, Hedrick EE, et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplant for patients with primary refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: an intention-to-treat analysis. *Blood*. 2000;96(7):2399-2404.
152. Vose JM, Zhang M-J, Rowlings PA, et al. Autologous Transplant for Diffuse Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma in Patients Never Achieving Remission: A Report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol*. 2001;19(2):406-413.
153. 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.
154. 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.
155. Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17:3776-3785.
156. 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.
157. Girouard C, Dufresne J, Imire K, et al. Salvage chemotherapy with mini-BEAM for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma prior to autologous bone marrow transplant. *Ann Oncol*. 1997;8(7):675-680.
158. Kuruvilla J, Nagy T, Pintilie M, Tsang R, Keating A, Crump M. 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 transplant for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer*. Jan 15 2006;106(2):353-360.
159. 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(6):1927-1932.
160. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD et al. Rituximab and ICE (RICE) as second-line therapy prior to autologous stem cell transplant for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004;103:3684-3688.
161. 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.
162. Mey UJ, Orloff 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(6):593-600.
163. 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 transplant (HDC-ASCT). *Ann Oncol*. 2003;14(suppl_1):i21-27.
164. Chao, N.J., S.A. Rosenberg, and S.J. Horning, CEPP(B): an effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1990;76(7):1293-1298.
165. Coleman, M., et al., Oral combination chemotherapy for refractory/relapsed lymphoma with the PEP-C (C3) regimen (daily prednisone, etoposide, procarbazine, cyclophosphamide): Low-dose continuous metronomic multidrug therapy. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts). 2007;25(18_suppl): p.

- 8064.
166. Ferry JA. Burkitt Lymphoma: Clinicopathologic Features and Differential Diagnosis. *Oncologist*. 2006;11(4):375-383.
167. 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.
168. Mead GM, Sydes MR, Walewski J et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol* 2002;13:1264-1274.
169. 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.
170. 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(7):1569-1580.
171. Larson R, Dodge R, Burns C, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood*. 1995;85(8):2025-2037.
172. Weiss MA, Heffner L, Lamanna N, et al. A randomized trial of cytarabine with high-dose mitoxantrone compared to a standard vincristine/prednisone-based regimen as induction therapy for adult patients with ALL. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts). 2005;23(16_suppl):6516.
173. Weiss M, Maslak P, Feldman E et al. Cytarabine with high-dose mitoxantrone induces rapid complete remissions in adult acute lymphoblastic leukemia without the use of vincristine or prednisone. *J Clin Oncol* 1996;14:2480-2485.
174. Thomas DA, O'Brien S, Cortes J, et al. Outcome with the hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma. *Blood*. 2004;104(6):1624-1630.
175. Hoelzer D, Baur K, Giagounidis A et al. Short intensive chemotherapy with rituximab seems successful in Burkitt NHL, Mature B-ALL and other high-grade B-NHL. *Blood* 2003;102(11)[abstract 236].
176. Mbulaiteye SM, Parkin DM, Rabkin CS. Epidemiology of AIDS-related malignancies an international perspective. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17(3):673-696.
177. Spina M, Carbone A, Vaccher E et al. Outcome in patients with non-Hodgkin lymphoma and with or without human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2004;38:142-144.
178. Cheung MC, Pantanowitz L, Dezube BJ. AIDS-Related Malignancies: Emerging Challenges in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Oncologist*. 2005;10(6):412-426.
179. 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(8):2171-2178.
180. Weiss R, Mitrou P, Arasteh K, Schuermann D, 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(7):1560-1568.
181. 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(8):1491-1500.
182. 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(12):4653-4659.
183. 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.
184. Mounier N, Spina M, Gabarre J, et al. AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: final analysis of 485 patients treated with risk-adapted intensive chemotherapy. *Blood*. 2006;107(10):3832-3840.
185. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF 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.
186. 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.
187. Savage KJ. Peripheral T-cell lymphomas. *Blood Rev*. 2007;21(4):201-216.
188. 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(1):76-82.
189. 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(10):1467-1475.
190. 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(7):2474-2479.
191. Mourad N, Mounier N, Briere J, et al. Clinical, biological and pathological features in 157 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) trials. *Blood*. 2008;Epub ahead of print. Feb 2008.
192. Falini B, Pileri S, Zinzani PL, et al. ALK+ Lymphoma: Clinico-Pathological Findings and Outcome. *Blood*. 1999;93(8):2697-2706.
193. Savage KJ, Vose JM, Harris NL, the International T-Cell Lymphoma Project. Survival Analysis of Anaplastic Large Cell Lymphoma, Systemic and Cutaneous-Types: Report from the International T-Cell Lymphoma Project. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2006;108(11):293.

194. 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(11):3913-3921.
195. 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(8):849-855.
196. Jaffe ES. Pathobiology of Peripheral T-cell Lymphomas. *Hematology*. 2006;2006(1):317-322.
197. Grogg KL, Attygalle AD, Macon WR, Remstein ED, Kurtin PJ, Dogan A. 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(8):1101-1107.
198. 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(4):490-494.
199. Horwitz SM. Management of peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2007;19(5):438-443.
200. Greer JP. Therapy of Peripheral T/NK Neoplasms. *Hematology*. 2006(1):331-337.
201. Vose JM, The International PTCL Project. International Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL) Clinical and Pathologic Review Project: Poor Outcome by Prognostic Indices and Lack of Efficacy with Anthracyclines. *Blood*. 2005;106(11):Abstract 811.
202. 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(10):2091-2098.
203. 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(1):32-38.
204. d'Amore F, Relander T, Lauritzen G, et al. Dose-Dense Induction Followed by Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) as 1st Line Treatment in Peripheral T-Cell Lymphomas (PTCL) - A Phase II Study of the Nordic Lymphoma Group (NLG). *Blood*. 2006;108(11):Abstract 401.
205. Advani R, Horwitz S, Zelenetz A, Horning SJ. Angioimmunoblastic T cell lymphoma: treatment experience with cyclosporine. *Leuk Lymphoma*. 2007;48(3):521-525.
206. 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(7):711-716.
207. Rodriguez J, Munsell M, Yazji S, et al. Impact of high-dose chemotherapy on peripheral T-cell lymphomas. *J Clin Oncol*. 2001;19(17):3766-3770.
208. Kahl C, Leithauser M, Wolff D, et al. Treatment of peripheral T-cell lymphomas (PTCL) with high-dose chemotherapy and autologous or allogeneic hematopoietic transplantation. *Ann Hematol*. 2002;81(11):646-650.
209. 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(2):202-207.
210. 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(12):1768-1775.
211. 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(11):2172-2176.
212. le Gouill S, Milpied N, Buzyn A, et al. Allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) in T-cell lymphomas: A French national survey from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire (SFGM-TC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2007;25(18_suppl):8095.
213. Zinzani PL, Magagnoli M, Bendandi M, et al. Therapy with gemcitabine in pretreated peripheral T-cell lymphoma patients. *Ann Oncol*. 1998;9(12):1351-1353.
214. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Treatment of refractory T-cell malignancies using gemcitabine. *Br J Haematol*. 2001;113(1):185-187.
215. Talpur R, Apisarnthanarax N, Ward S, Duvic M. Treatment of refractory peripheral T-cell lymphoma with denileukin difitox (ONTAK). *Leuk Lymphoma*. 2002;43(1):121-126.
216. 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(8):2920-2924.
217. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105(10):3768-3785.
218. 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(7):2212-2218.
219. Mycosis fungoides cooperative study. *Arch Dermatol*. 1975;111(4):457-459.
220. 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(6):1713-1722.
221. Kim YH, Bishop K, Varghese A, Hoppe RT. Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *Arch Dermatol*. 1995;131(9):1003-1008.
222. 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(1):26-32.
223. de Coninck EC, Kim YH, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and outcome of patients with extracutaneous mycosis fungoides. *J Clin Oncol*. Feb 1 2001;19(3):779-784.
224. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol*. 2003;139(7):857-866.
225. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*.

- Dec 2005;53(6):1053-1063.
226. Kim EJ, Hess S, Richardson SK, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest*. 2005;115(4):798-812.
 227. 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.
 228. 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(5):577-584.
 229. 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(12):3293-3299.
 230. Hymes KB. Choices in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Oncology (Williston Park)*. 2007;21(2 Suppl 1):18-23.
 231. Keehn CA, Belongie IP, Shistik G, Fenske NA, Glass LF. The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides. *Cancer Control*. 2007;14(2):102-111.
 232. Rosen ST, Querfeld C. Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Hematology*. 2006(1):323-330.
 233. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol*. 1998;134(8):949-954.
 234. Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):283-287.
 235. Zackheim HS. Topical carmustine (carmustine) in the treatment of mycosis fungoides. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):299-302.
 236. Kim YH. Management with topical nitrogen mustard in mycosis fungoides. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):288-298.
 237. 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(2):165-173.
 238. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, Yocum R, Truglia J, Stevens VJ. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2002;138(3):325-332.
 239. Heald P, Mehlmayer M, Martin AG, Crowley CA, Yocum RC, Reich SD. 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(5):801-815.
 240. Hoppe RT. Mycosis fungoides: radiation therapy. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):347-354.
 241. 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(5):951-958.
 242. Gathers RC, Scherschun L, Malick F, Fivenson DP, Lim HW. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(2):191-197.
 243. 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(3):305-311.
 244. Diederer PV, van Weelden H, Sanders CJ, Toonstra J, van Vloten WA. Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(2):215-219.
 245. 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(6):297-303.
 246. Zic JA. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):337-346.
 247. Olsen EA, Bunn PA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1995;9(5):1089-1107.
 248. Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *Dermatol Ther*. 2006;19(5):264-271.
 249. 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(5):581-593.
 250. 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(9):2456-2471.
 251. 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(1):25-32.
 252. 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(2):376-388.
 253. 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(1):31-39.
 254. 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(21):3109-3115.
 255. 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(4):626-631.
 256. 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(5):873-878.
 257. 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.
258. 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(11):2437-2441.
 259. 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(4):565-571.
 260. Foss FM, Ihde DC, Breneman DL, et al. Phase II study of pentostatin and intermittent high-dose recombinant interferon alfa-2a in advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *J Clin Oncol*. 1992;10(12):1907-1913.
 261. 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.
 262. 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(27):4293-4297.
 263. Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer*. 2003;98(5):993-1001.
 264. Roenigk HH Jr, Kuzel TM, et al. Photochemotherapy alone or combined with interferon alpha-2a in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol*. 1990;95(6 Suppl):198S-205S.
 265. 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(2):136-145.
 266. McGinnis KS, Shapiro M, Vittorio CC, Rook AH, Junkins-Hopkins JM. 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(6):771-775.
 267. 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(8):1054-1060.
 268. 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(5):672-684.
 269. 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(1):257-263.
 270. 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(9):1799-1803.
 271. 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(2):454-457.
 272. Duarte RF, Schmitz N, Servitje O, Sureda A. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2008;January 7 [Epub ahead of print].
 273. 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(11):4267-4272.

NCCN Asia liaison:

EMD Scientific Communication Group



Scientific
Communication

Bring great knowledge to LIFE

Beijing:

Rm 1602, 16th Floor, Tong Guang Building, 12 Nong Zhan Nan Li, Chaoyang District,
Beijing 100125, China

Tel: 86-10-65389428/29/38 Fax: 86-10-65389047

Hongkong:

Unit 4002B, 40th Floor, Metroplaza Tower 2, 223 Hing Fong Road, Kwai Fong, NT, Hong Kong

Tel: 852-36901213 Fax: 852-36901219

Shanghai:

Room 2901-2903, Junling Plaza, 500 Chengdu Road (N), Huangpu District, Shanghai
200003

Tel: 86-21-63279901/02/03/05/06 Fax: 86-21-63279968

Taipei:

B2F.-10, No.225, Sec. 1, Dunhua S. Rd., Da-an District,

Taipei City 106, Taiwan.

Tel: 886-2-27719665 Fax: 886-2-27715462

北京:

北京市朝阳区农展南里12号通广大厦16楼1602室

电话: 86-10-65389428/29/38

传真: 86-10-65389047

邮编: 100125

香港:

香港新界葵兴芳路223号新都会广场第二座40楼4002B室

电话: 852-36901213

传真: 852-36901219

上海:

上海黄浦区成都北路500号峻岭广场29楼2901~03室

电话: 86-21-63279901/02/03/05/06

传真: 86-21-63279968

邮编: 200003

台北:

台北市大安区敦化南路1段225号B2F.-10

电话: 886-2-27719665

传真: 886-2-27715462

