



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

B 细胞淋巴瘤

版本 5.2022——2022 年 7 月 12 日

NCCN.org

续



Andrew D. Zelenetz, 医学博士, 博士/主席 † † †
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Leo I. Gordon, 医学博士/副主席 ‡ §
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center
of Northwestern University

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

Ranjana H. Advani, 医学博士 †
Stanford Cancer Institute

Babis Andreadis, 医学博士
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

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

L. Elizabeth Budde, 医学博士, 博士 † §
City of Hope National Medical Center

Paolo F. Caimi, 医学博士 ‡ †
Case Comprehensive Cancer Center/University
Hospitals Seidman Cancer Center and
Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Julie E. Chang, 医学博士 ‡
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

Beth Christian, 医学博士 †
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Sven De Vos, 医学博士, 博士 ‡ †
UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center

Bhagirathbhai Dholaria, 医学博士 ‡ §
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Bita Fakhri, 医学博士 †
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

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

Thomas M. Habermann, 医学博士 ‡ §
Mayo Clinic Cancer Center

Muhammad Saad Hamid, 医学博士 ‡
St. Jude Children's Research Hospital/The
University of Tennessee Health Science Center

Francisco Hernandez-Ilizaliturri, 医学博士 †
Roswell Park Comprehensive Cancer Center

Boyu Hu, 医学博士 † ‡ †
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Mark S. Kaminski, 医学博士 †
University of Michigan
Rogel Cancer Center

Christopher R. Kelsey, 医学博士 §
Duke Cancer Institute

Nadia Khan, 医学博士 †
Fox Chase Cancer Center

Rebecca King, 医学博士 ‡
Mayo Clinic Cancer Center

Susan Krivacic, 公共事务硕士 ‡
Consultant

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

Megan Lim, 医学博士, 博士 ‡
Abramson Cancer Center at the
University of Pennsylvania

Mayur Narkhede, 医学博士 † ‡
O'Neal Comprehensive Cancer Center at UAB

Rachel Rabinovitch, 医学博士 §
University of Colorado Cancer Center

Praveen Ramakrishnan, 医学博士, 外科硕士 ‡
UT Southwestern Simmons
Comprehensive Cancer Center

Erin Reid, 医学博士 ‡
UC San Diego Moores Cancer Center

Kenneth B. Roberts, 医学博士 §
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

Hayder Saeed, 医学博士 † ‡ †
Moffitt Cancer Center

Stephen D. Smith, 医学博士 ‡
Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

Jakub Svoboda, 医学博士 ‡
Abramson Cancer Center
at the University of Pennsylvania

Lode J. Swinnen, 医学学士, 外科学士 † ‡ §
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Joseph Tuscano, 医学博士 ‡
UC Davis Comprehensive Cancer Center

Julie M. Vose, 医学博士, 工商管理硕士 ‡ §
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

NCCN

Mary Dwyer, 外科硕士
Hema Sundar, 博士

ξ 骨髓移植	≠ 病理科
‡ 血液科/血液肿瘤科	¥ 患者权益代表
† 内科	§ 放射疗法/放射肿瘤学
† 肿瘤内科	* 编委会成员

续



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines 版本 5.2022

B 细胞淋巴瘤

[NCCN Guidelines](#) [索引](#)
[目录](#)
[讨论](#)



NCCN 授权翻译

NCCN Guidelines® B 细胞淋巴瘤（版本5.2022）中文版专家组

主译专家

马 军
哈尔滨血液病肿瘤研究所

专家组成员

赵东陆
哈尔滨血液病肿瘤研究所

学术秘书

医脉通《NCCN指南专栏》编辑部



[NCCN B 细胞淋巴瘤专家组成员指南更新概要](#)

- [诊断 \(DIAG-1\)](#)
- [滤泡性淋巴瘤 \(FOLL-1\)](#)
- [结内边缘区淋巴瘤 \(MZL-1\)](#)
- [套细胞淋巴瘤 \(MANT-1\)](#)
- [弥漫大 B 细胞淋巴瘤 \(BCEL-1\)](#)
- [向弥漫大 B 细胞淋巴瘤组织学转化的惰性淋巴瘤 \(HTBCEL-1\)](#)
- [高级别 B 细胞淋巴瘤 \(HGBL-1\)](#)
 - ▶ [高级别 B 细胞淋巴瘤伴 MYC 和 BCL-2 和/或 BCL6 基因易位 \(双重/三重打击淋巴瘤\)](#)
 - ▶ [高级别 B 细胞淋巴瘤, NOS](#)
- [伯基特淋巴瘤 \(BURK-1\)](#)
- [AIDS 相关性 B 细胞淋巴瘤 \(AIDS-1\)](#)
- [淋巴母细胞性淋巴瘤 \(BLAST-1\)](#)
- [移植后淋巴组织增殖性疾病 \(PTLD-1\)](#)
- [Castleman 病 \(CD-1\)](#)

- [免疫表型/基因检测在成熟 B 细胞和 NK/T 细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用 \(NHODG-A\)](#)
- [B 细胞淋巴瘤的支持治疗 \(NHODG-B\)](#)
- [Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 \(NHODG-C\)](#)
- [放射治疗原则 \(NHODG-D\)](#)
- [使用小分子抑制剂的特别注意事项 \(NHODG-E\)](#)
- [嵌合抗原受体 \(CAR\) T 细胞疗法患者治疗指南 \(NHODG-F\)](#)

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

如需查找任何 NCCN 成员机构, 请点击此处:

<https://www.nccn.org/home/member-institutions>。

NCCN 对证据和共识的分类: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

请参见 [NCCN 对证据和共识的分类](#)。

NCCN 的优先类别:

所有推荐均视作是适当的。

请参见 [NCCN 首选类别](#)。

[分类和分期 \(ST-1\)](#)

[原发性中枢神经系统淋巴瘤 \(请参见 CNS NCCN Guidelines\)](#)

[华氏巨球蛋白血症/淋巴浆细胞淋巴瘤 \(请参见 WM/LPL NCCN Guidelines\)](#)

本 NCCN Guidelines® 是作者依据他们对当前所认可治疗方法的观点, 对证据和共识所作的陈述。如需参考或应用 NCCN Guidelines, 临床医师应根据个人具体的临床情况作出独立的医疗判断, 以确定患者所需的护理和治疗。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 对于指南内容、使用或应用不做任何表述或担保, 对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本 NCCN Guidelines 的版权归 National Comprehensive Cancer Network® 所有。保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可, 不得以任何形式对 NCCN Guidelines 及其插图进行复制。©2022 年。



B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines 2022 年第 5 版相比 2022 年第 4 版的更新内容包括：

[BCEL-C 2/6](#)

- 二线治疗 (12 个月内复发疾病或原发难治性疾病)
 - ◇ Lisocabtagene maraleucel 均添加为 2A 类建议。
- 二线治疗 (不适合移植条件的)
 - ◇ Lisocabtagene maraleucel 均添加为 2B 类建议。

[NHODG-F 3/4](#)

- 患者选择, 第 1 小节修改为最新的适应症。

B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines 2022 年第 4 版相比 2022 年第 3 版的更新内容包括：

[FOLL-B 3/5](#)

- 三线治疗和后续治疗
 - ▶ 抗 CD-19 CAR T 细胞疗法, Tisagenlecleucel 添加为 2A 类建议。

[NHODG-F 4/4](#)

- 患者选择, 第 1 小节修改为: Tisagenlecleucel 也适用于经过两线或多线系统治疗后复发或难治的滤泡性淋巴瘤患者。

B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines 2022 年第 3 版相比 2022 年第 2 版的更新内容包括：

[FOLL-B 3/5](#)

- 三线与后续治疗以及针对年老体弱者的三线与后续治疗
 - ▶ 由于已主动撤回 FDA 批准的适应症, 删除 Umbralisib 的用药方案。

[MZL-A 2/4](#)

- 二线与后续治疗以及针对年老体弱者的二线与后续治疗
 - ▶ 由于已主动撤回 FDA 批准的适应症, 删除 Umbralisib 的用药方案。

使用小分子抑制剂的特别注意事项

- 删除 Umbralisib。

B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines 2022 年第 2 版相比 2022 年第 1 版的更新包括：

[FOLL-B 2/5](#) 和 [BCEL-C 2/6](#)

新增脚注“n”：维布妥昔单抗和伊布替尼不再作为滤泡性淋巴瘤二线治疗的用药方案。

B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines 2022 年第 1 版相比 2021 年第 5 版的更新包括：

总体变动

- 在整个指南中对建议的治疗方案和其他参考文献进行更新。
- 修改了其他诊断检查、条目：分子分析中需检测：抗原受体免疫球蛋白基因配置...
- 将推荐的异基因造血干细胞移植修改为：“在特定情况下进行异基因造血干细胞移植”，并新增对选择的病例定义脚注：选择的病例包括动员失败和骨髓持续受累

新一页

[NHODG-B 5/5](#)

- 对青少年和青年 B 细胞淋巴瘤的特别注意事项。在下面各页脚注中加入了对本页的链接：[BCEL-1](#)、[PMBL-1](#)、[HGBL-A](#)、[BURK-1](#)、[BLAST-1](#) 和 [PTLD-1](#)。

诊断

[DIAG-1](#)

- 修改了第 1 个条目：...分子分析中需检测 B-细胞受体 [BCR] 和 T-细胞受体 [TCR] 免疫球蛋白基因重排, ...
- 其他诊断检查
 - ▶ 修改了第 3 个条目：非胃 MALT 淋巴瘤 (非皮肤)



B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines 2022 年第 5 版相比 2022 年第 1 版的更新内容包括：

滤泡性淋巴瘤

- 将“向 DLBCL 的组织学转化”的方案移到新的一节：向弥漫大 B 细胞淋巴瘤组织学转化的惰性淋巴瘤 ([HTBCEL-1](#))

FOLL-1

• 其他诊断检查

- ▶ 有用, 修改了第 4 个条目: 二代测序组合 (NGS panel) 包括 *EZH2*, ..
- ▶ 修改了脚注“c”: 对于患缺失 *BCL2* 表达或 t (14,18) 的局限性疾病年轻患者, 鉴别性诊断应包括成人儿童型滤泡淋巴瘤 (PTFL)、伴 1p36 缺失和/或 *TNFRSF14* 突变的滤泡性淋巴瘤以及伴 *IRF4/MUM1* 重排的大 B 细胞淋巴瘤。考虑对 *TNFRSF14* 和 *MAP2K1* 突变的二代测序考虑儿童型滤泡淋巴瘤 (PTFL) 的实体。对儿童型滤泡淋巴瘤 (PTFL) 的评估包括: 对 *FOXP4* 蛋白异构体的免疫组织化学检测; *BCL6*、*IRF4/MUM1* 重排和 1p36 缺失的荧光原位杂交 (FISH) 分析; 以及 *TNFRSF14* 和 *MAP2K1* 突变的二代测序。(FOLL-6 也作同样改动)
- ▶ 修改了脚注“f”: 有报告显示滤泡性淋巴瘤 (第 1-2 级) 的 Ki-67 增殖指数 > 30%...

FOLL-3

• I 期或持续 II 期, 疗效

- ▶ 在“在某些情况下, 采用 ISRT + 抗-CD20 单克隆抗体 ± 化疗和抗-CD20 单克隆抗体 ± 化疗”后, 修改 NR: 再次活检 (请参见 FOLL-5), 如果是组织学转化, 请参见 [HTBCEL-1](#)。(NODE-2 也作同样改动)

• 非持续 II 期, 疗效

- ▶ 在“如果之前未提供, 考虑 ISRT”后, 修改 NR: 再次活检 (请参见 FOLL-5), 以及如果是组织学转化, 请参见 [HTBCEL-1](#)。

• 随访

- ▶ 在“临床和影像学监测”后, 修改第 2 个条目: 组织学转化 (请参见 [HTBCEL-1](#)) (FOLL-4、FOLL-5、NODE-2、NODE-3 和 NODE-4 也作同样改动)

- 修改脚注“r”: 影像学监测用于监测无症状患者。如果疾病研究中心可以.. (FOLL-4、FOLL-5, 以及 [BCEL-6](#)、[BCEL-7](#)、[BCEL-10](#) 的脚注“x”也作同样改动)

FOLL-4

- 修改标题: 治疗适应症评估 (FOLL-5 和 NODE-3、NODE-4 也作同样改动)

- ▶ 修改第 4 个条目: 淋巴瘤引起的临床上显著或进展性血细胞减少
- ▶ 修改第 5 条: 临床上显著的巨块型病变

FOLL-5

- 修改标题: 治疗结束缓解评估和附加治疗 (NODE-4 也作同样改动)

• 在影像学检查后 (NODE-4 也作同样改动)

- ▶ 从 CR 中分离的 PR 并新增: 在三线全身治疗或以后的 -- 抗 CD-19 CAR T 细胞治疗 (NODE-4 也作同样改动)

- ▶ 修改 NR: 无缓解或进展性疾病 (NODE-4 也作同样改动)

◇ 在再次活检后, 新增:

- 在三线全身治疗或以后的 -- 抗 CD-19 CAR T 细胞治疗 (NODE-4 也作同样改动)
- 如果是组织学转化, 请参见 [HTBCEL-1](#)

- ▶ 在临床/影像学监测后, 修订了第 1 个条目点: 复发性或进展性疾病

- 新增脚注“t”: 这包括 ≥2 的化学免疫治疗方案。比如: 既往以 BR 和 RCHOP 进行的治疗 (NODE-4 的脚注“p”也作同样改动)

- 新增脚注“u”: 请参见嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞疗法患者治疗指南 (NHODG-F)。(NODE-4 的脚注“q”也作同样改动)

FOLL-6

- 修改“治疗”后的文本框: 注意预防肿瘤溶解综合征 (请参见 [NHODG-B](#))

续



B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines 2022 年第 5 版相比 2022 年第 1 版的更新内容包括：

- 修改脚注“c”：在缺失 BCL2 表达或 t(14; 18) 的局限性疾病年轻患者，鉴别性诊断应包括成人儿童型滤泡淋巴瘤 (PTFL)、伴 1p36 缺失和/或 TNFRSF14 突变的滤泡性淋巴瘤以及伴 IRF4/MUM1 重排的大 B 细胞淋巴瘤。考虑 TNFRSF14 和 MAP2K1 突变的二代测序。考虑儿童型滤泡淋巴瘤 (PTFL) 的实体。对儿童型滤泡淋巴瘤 (PTFL) 的评估包括：对 FOXP4 蛋白异构体的免疫组织化学检测；BCL6、IRF4/MUM1 重排和 1p36 缺失的荧光原位杂交 (FISH) 分析；以及 TNFRSF14 和 MAP2K1 突变的二代测序。
- 修改脚注“v”：局限性疾病 (I、II 期) 在疾病晚期 (第 III、IV 期) 更为常见最常见的表现。如果患者罹患 II 期以上疾病，则不按儿童型滤泡淋巴瘤进行界定。

[FOLL-A](#)

- 修改脚注“a”：将“这提供了有用的诊断信息，可用于指导治疗决定”修改为“这些标准可能在临床上有助于指导治疗的启动”。

[FOLL-B 1/5](#)

- 修改标题：请参见 FOLL-B 2/5 中的二线 and 后续治疗
- 年老体弱者的一线治疗
 - ▶ 其他推荐方案：删除 ibritumomab tiuxetan。

[FOLL-B 2/5](#)

- 修改表格标题：去掉“和后续”
- 年老体弱者的二线治疗：
 - ▶ 其他推荐方案：
 - ◇ 新增：将 tazemetostat 作为 (EZH2 野生型或未知原因的复发性/难治性疾病，且尚无令人满意的替代治疗方案) 的 2A 类推荐。

[FOLL-B 3/5](#)

- 三线与后续治疗
 - ▶ 修改第 1 个条目：PI3K 抑制剂 (按字母顺序排列)，删除对 copanlisib 使用的限定条件：2 次治疗后复发/难治；Umbralisib 使用的限定条件：3 次治疗后复发/难治
 - ◇ PI3K 抑制剂，删除：度维利塞和艾代拉里斯
 - ▶ 在第 2 个条目中，修改 tazemetostat 小项：EZH2 突变阳性 2 次治疗后复发性/难治性
 - ▶ 修改第 3 个条目：抗 CD-19 CAR T 细胞治疗 (只是在采用 ≥ 2 线全身治疗后)
- 年老体弱者的三线与后续治疗
 - ▶ 删除限定词：Umbralisib (3 次治疗后复发/难治性)
- 将向弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的组织学转化移到 [HTBCEL-A](#)。
- 新增脚注“o”：后续全身治疗选项包括以前未采用的二线治疗方案 (FOLL-B 2/5)。
- 删除脚注“p”：除禁忌证外，患者应至少接受了一个以蒽环类或蒽醌类化疗药物为基础的治疗方案。

胃 MALT 淋巴瘤

[MALT-1](#)

- 修改脚注“e”：伴 t(11;18) 的胃 MALT 淋巴瘤患者更容易出现局限性晚期疾病，抗生素治疗不太可能带来缓解提示抗生素治疗对肿瘤无缓解 (<5%)。

[MALT-2](#)

- 新增脚注“m”：如果再评价提示疾病缓慢缓解或无症状无进展，可能需要继续观察。在抗生素治疗后 3 个月即可观察到完全缓解，但可能需要更长时间才能达到 (长达 18 个月) (2B 类)。(MALT-4 和 MALT-6 也作同样改动)

[MALT-3](#)

- III、II2 或 IV 期，对治疗适应症的评估
 - ▶ 修改第 5 个条目：临床上显著的巨块型病变



B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines 2022 年第 5 版相比 2022 年第 1 版的更新内容包括：

- ▶ 删除条目：患者优先类别
- ▶ 在有指征后，新增第 2 个条目：如果是组织学转化，请参见 HTBCEL-1

非胃 MALT 淋巴瘤(非皮肤)

NGMLT-2

- 修改分期：I 期或持续 II 期
- 新增：请参见单克隆抗体和病毒再活化 (NHODG-B) (NGMLT-3 也作同样改动)

NGMLT-3

- I-IV 期，
 - ▶ 评估治疗指征，修改第 5 个条目：*临床上显著的巨块型病变*
 - ▶ 在随访后，新增：如果是组织学转化，请参见 HTBCEL-1

结内边缘区淋巴瘤

- 将“向 DLBCL 的组织学转化”的方案移到新的一节：向弥漫大 B 细胞淋巴瘤组织学转化的惰性淋巴瘤 ([HTBCEL-1](#))

NODE-2

- 疗效
 - ▶ 在抗-CD20 单克隆抗体 ± 化疗后、无缓解后，新增：再次活检，请参见 NODE-4
- 修改脚注“1”，新增：影像学监测用于监测无症状患者。(NODE-3 和 NODE-4 也作同样改动)

NODE-4

- 删除标题：可选延长治疗

脾边缘区淋巴瘤

SPLN-1

- 诊断，在某些情况下有用，修改第 1 个条目：...BRAF 突变状态(以免疫组织化学或测序)用于鉴别...

SPLN-3

- 出现复发时，新增一个条目：如果是组织学转化，请参见 HTBCEL-1
- 评估治疗指征
 - ▶ 删除：胃肠道出血
 - ▶ 新增第 4 个条目：血细胞减少症包括自身免疫性血细胞减少
 - ▶ 修改第 5 个条目：*临床上显著的巨块型病变*

边缘区淋巴瘤

MZL-A 1/4

- 一线治疗
 - ▶ 其他推荐方案：删除 ibritumomab tiuxetan 及其脚注：选择的患者要求符合以下要求：充足的髓细胞量 >15%、骨髓中淋巴瘤累及 < 25%、血小板 > 100,000....截至 2010 年，最新数据显示存在放射免疫治疗造成骨髓增生异常综合征 (MDS) 风险升高的趋势。建议对接受放射免疫治疗的患者进行骨髓增生异常综合征的生物标志物细胞遗传学/FISH 评估。

MZL-A 2/4

- 二线与后续治疗

[续](#)

**B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines 2022 年第 5 版相比 2022 年第 1 版的更新内容包括：**▶ **首选方案**

- ◇ 修订第 2 个条目：苯达莫司汀 + 利妥昔单抗 (如果之前已采用苯达莫司汀, 不建议采用) (可考虑用于结节型边缘区淋巴瘤和结外 [MALT] 淋巴瘤)
- ◇ 修改第 6 个条目：来那度胺 + 利妥昔单抗 (可考虑用于结节型边缘区淋巴瘤和结外 [MALT] 淋巴瘤)
- ◇ PI3K 抑制剂, Umbralisib (先前至少以一种基于抗 CD20-mAB 的方案治疗后复发性或难治性病变) 移到推荐的“首选其他方案”部分。

▶ **修改其他推荐方案的标题：其他推荐方案 (按类别按字母顺序排列)**

- ◇ PI3K 抑制剂, 删除：度维利塞和艾代拉里斯
- ◇ 以下方案的类别从 2B 变为 2A：

- CVP + 奥妥珠单抗
- 来那度胺 + 奥妥珠单抗

• **年老体弱者的二线与后续治疗**▶ **修改了表格中小标题的文字：(如果主治医师预计上述方案均不能耐受化学免疫治疗方案)**▶ **首选方案**

- ◇ 修改标题：首选方案 (按字母顺序排列)
- ◇ PI3K 抑制剂, Umbralisib (先前至少以一种基于抗 CD20-mAB 的方案治疗后复发性或难治性病变) 移到推荐的“首选其他方案”部分。

▶ **其他推荐方案**

- ◇ 修改标题：其他推荐方案 (按类别按字母顺序排列)

• **三线与后续治疗**▶ **新增：抗 CD-19 CAR T 细胞治疗 --阿基仑赛 (如果之前未提供)****MZL-A 3/4**

- 将向弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的组织学转化移到 [HTBCEL-A](#)。
- 新增脚注“g”：请参见嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞疗法患者治疗指南 (NHODG-F)。
- 新增脚注“h”：这包括 ≥2 的化学免疫治疗方案。比如：既往以 BR 和 RCHOP 进行的治疗。

套细胞淋巴瘤**MANT-1**• **其他诊断检查**

- ▶ **基本项目, 修改第 2 个条目：TP53 测序 (对于预期存在侵蚀性临床病程的典型套细胞淋巴瘤患者, (或者) 尤其是预期需要进行前期移植的患者)**
- ▶ **某些情况下有用**
 - ◇ 修改第 2 个条目：核型或 FISH:t(11;14), t(44;48), CCND2 和 CCND3 重排的 CLL 抗原谱 FISH 检测可能也有助于 CCND1- MCL 的诊断。
 - ◇ 删除条目：采用外周血和/或活检标本通过流式细胞术进行的细胞表面标志物分析：CD200

- 修改脚注“c”：TP53 突变与接受移植等常规治疗的患者的预后不良有关。强烈推荐建议对这些患者进行临床试验。IHC 检测的 TP53 并不是经验证的 TP53 突变状态或 del(17p) 状态的替代标志物。

MANT-2• **二线治疗**

- ▶ **方案已重新转到新的“复发/难治性疾病 (MANT-5)”页面**
- ▶ **新增条目：在特定情况下, 复发疾病可以按新确诊晚期 MCL 进行治疗 (请参见 MANT-3)。**



B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines 2022 年第 5 版相比 2022 年第 1 版的更新内容包括：

[MANT-3](#)

- II 期巨块型、III 期、IV 期，修改限定词：
 - ▶ 侵袭性经典野生型
 - ▶ 侵袭性经典 TP53 突变型
- 添加新标题：治疗和随访
- II 期巨块型、III 期、IV 期经典 TP53 突变型，新增推荐：
 - ▶ TP53 突变与接受移植等常规治疗的患者的预后不良有关。
 - ▶ 强烈建议对这些患者进行临床试验。
 - ▶ 在不进行临床试验的情况下，考虑化学免疫治疗。请参见 MANT-A，较低侵袭性治疗。新增了一个新分期类型：II 期巨块型、III 期、IV 期（惰性）
- II 期巨块型、III 期、IV 期（惰性）
 - ▶ 方案已重新转到“根据 TP53 突变状态按 MANT-3 中所述方法进行治疗。”
- 修改脚注“m”：该描述表示最常见的情性表现；然而，一些患者仅累及胃肠道或血液/骨髓，可能表达 SOX11，并具有情性病程情性疾病最常见的生物标志物：(SOX11- IGHV 突变型)
- 删除脚注：TP53 突变与接受移植等常规治疗的患者的预后不良有关。强烈建议对这些患者进行临床试验 (MANT-4 也作同样改动)

[MANT-4](#)

- 二线治疗
 - ▶ 方案已重新转到新的“复发/难治性疾病 (MANT-5)”页面

[MANT-5](#)

- 新增“复发/难治性疾病”页面。

[MANT-A 2/4](#)

- 二线与后续治疗
 - ▶ 首选方案
 - ◇ 修改：来那度胺 + 利妥昔单抗 (如果禁用 BTK 抑制剂)
 - ▶ 某些情况下有用
 - ◇ 修改：RDHA (利妥昔单抗、地塞米松、阿糖胞苷) + 铂类 (卡铂、顺铂或奥沙利铂) (如果以前未采用)
 - ◇ 伊布替尼 + 维奈托克从 2B 类改为 2A 类
 - ◇ 新增：维奈托克、来那度胺、利妥昔单抗，作为 2B 类推荐

弥漫大 B 细胞淋巴瘤

[BCEL-1](#)

- 其他诊断检查
 - ▶ 基本项目，修改第 2 个条目：如果 MYC 呈阳性，则进行 BCL2 和 BCL6 重排的核型 FISH 检测
 - ▶ 某些情况下有用，删除条目：如果 MYC 呈阳性，则进行 BCL2 和 BCL6 重排的核型或 FISH 检测
- 包括的亚型：
 - ▶ 修改第 1 个条目：DLBCL, NOS (包括生发中心和非生发中心)
 - ▶ 修改第 8 个条目：ALK-阳性 DLBCL 大 B 细胞淋巴瘤
 - ▶ 新增第 12 个条目：双表达 DLBCL



B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines 2022 年第 5 版相比 2022 年第 1 版的更新内容包括：

BCEL-3

• 分期

▶ I 期、II 期, 修改, 添加: 不包括 II 期伴广泛性肠系膜疾病

◇ 非巨块型的一线治疗, 删除以下选项: RCHOP x 3 个周期接续 ISRT (1 类推荐)、RCHOP x 6 个周期 ± ISRT、RCHOP x 4 个周期、RCHOP x 4 个周期接续利妥昔单抗 x 2 个周期 (如果 IPI = 0)

◇ 新增: RCHOP x 3 个周期, 后续在 3 个周期后以 PET/CT 再分期, 重新转到新的方案 ([BCEL-4](#)), 包括附加治疗的推荐、治疗结束缓解情况和随访

▶ III 期、IV 期, 修改, 添加: II 期伴广泛性肠系膜疾病

◇ 在一线治疗后, 修改影像: 经过 2-4 个周期后, 以 CT 进行临时重分期

• 新增脚注“i”: 包括不适合放疗的多灶性疾病和巨块型病变 (BCEL-5、BCEL-6 和 BCEL-7 也作同样改动)

• 修改脚注 (t), 增加: 如果选定病例在 CT 扫描时疾病隐匿, 则需要进行 PET 扫描 (如仅骨病变)。(BCEL-7 也作同样改动)

BCEL-5

• RT 前评估标题说明: I-II 期 (巨块型; ≥ 7.5 CM) (不包括 II 期伴广泛性肠系膜疾病) RT 前评估

• 修改: RT 前评估, 采用 PET/CT 扫描, 再次分期, 以确认缓解情况

• 部分缓解 (PET 阳性 [5-PS 5]), 修改了附加治疗: 如果在 6 个 RCHOP 周期后, PET 阳性, 进行移植前或之后大剂量化疗联合自体干细胞解救 ± ISRT^p 请参见复发性或难治性疾病 (BCEL-8)

BCEL-6

• 临时再分期标题说明: I-II 期 (巨块型; ≥ 7.5 CM) (不包括 II 期伴广泛性肠系膜疾病) 临时再分期

• 随访, 修改影像学条目: 治疗结束后 2 年内, 仅在出现临床指征时再次进行 G/A/P 增强 CT 扫描最多每 6 个月进行一次 C/A/P 增强 CT 扫描, 随后仅在出现临床指征时进行

BCEL-7

• 临时再分期标题说明: I-II 期伴广泛性肠系膜疾病, III-IV 期疾病临时再分期

• 修改临时再分期: 从“经过 2-4 个周期后, 再次分期, 以确认缓解情况”到“经过 2-4 个 RCHOP 周期后, CT 扫描, 再次分期”

• 随访治疗, “缓解”已修改为: “缓解完全缓解或部分缓解”

• 脚注中删除从继续 RCHOP 开始的部分: 对于其他方案, 请参见 [BCEL-C](#)

BCEL-8

• 复发/难治性疾病:

▶ 方案按以下方式进行区分: 复发性疾病 >12 月和复发性疾病 <12 月或原发性难治性疾病

BCEL-9

• 新增以下推荐: 复发性疾病 <12 月或原发性难治性疾病

▶ 对于有意开始 CAR T 细胞治疗的患者, 在出现临床指征时采用阿基仑赛联合桥接治疗 (BCEL-C)

▶ 对于不适合 CAR T 细胞治疗的患者, 采用临床试验或二线治疗、姑息性 ISRT 或最支持治疗。

BCEL-10

• 第二次或更多次复发,

▶ 修改第 2 个选项: 用于复发/难治性疾病的另外的三线治疗全身治疗 (以前未使用)

▶ 新增脚注“dd”: 选择的病例包括动员失败和骨髓持续受累患者。

▶ 新增脚注“jj”: 如果不适合 CAR T 细胞治疗



B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines 2022 年第 5 版相比 2022 年第 1 版的更新内容包括：

[BCEL-A 2/2](#)

• 独立于 CNS 风险评分的 CNS 预防的其他适应症

- ▶ 删除：HIV 相关淋巴瘤
- ▶ 新增：肾脏或肾上腺受累

• 修改条目：从“建议采用 CNS 预防治疗（最佳治疗尚不确定）”到“CNS 预防性治疗的作用仍然存在争议，但对于根据上述标准判定的具有高危因素的患者而言可以考虑。如果采用 CNS 预防性治疗，治疗方案包括”

[BCEL-B 1/2](#)

• 灰区淋巴瘤

- ▶ 形态学，新增条目
 - ◇ 血液病理学的专家审核是至关重要的
 - ◇ 不应通过空芯针活检进行诊断

[BCEL-C 1/6](#)

• 用于左心室功能不良患者一线治疗方案、极其虚弱患者及 >80 岁有合并症患者的一线治疗方案

- ▶ RCEPP (利妥昔单抗、环磷酰胺、依托泊苷、泼尼松、丙卡巴肼) 从 2A 类改为 2B 类推荐。
- ▶ 修改 RGCVP (利妥昔单抗、吉西他滨、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松龙、泼尼松)

• 并发 CNS 疾病的表现

- ▶ 修改第 1 个条目：脑实质：全身大剂量甲氨蝶呤（在接受生长因子支持治疗的 RCHOP 周期内 24 天中第 45 天采用 $\geq 3 \text{ g/m}^2$ 或更大剂量给药）。大剂量甲氨蝶呤与 RCHOP 方案联合给药使用不同的时间（周期早期或中期，或 21 天周期的第 15 天）

[BCEL-C 2/6](#)

• 修改表格标题：去掉“和后续”

• 二线治疗（对于拟行移植的患者）

- ◇ 修改：DHA (地塞米松、阿糖胞苷) + 铂类 (卡铂、顺铂或奥沙利铂) ± 利妥昔单抗

• 二线治疗（不适合移植的患者）

- ▶ 其他推荐，删除：CEPP (环磷酰胺、依托泊苷、泼尼松、丙卡巴肼) ± 利妥昔单抗 - PO 和 IV

• 新增 CAR T 细胞治疗的桥接治疗方案

- ▶ DHA (地塞米松、阿糖胞苷) + 铂类 (卡铂、顺铂或奥沙利铂) ± 利妥昔单抗
- ▶ Polatuzumab vedotin-piiq ± 利妥昔单抗 ± 苯达莫司汀（仅在血细胞清除术后考虑使用/增加苯达莫司汀）
- ▶ GDP (吉西他滨、地塞米松、顺铂) ± 利妥昔单抗或 (吉西他滨、地塞米松、卡铂) ± 利妥昔单抗
- ▶ ICE (异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷) ± 利妥昔单抗
- ▶ GemOx (吉西他滨、奥沙利铂) ± 利妥昔单抗

[BCEL-C 3/6](#)

• 三线与后续治疗

- ▶ 抗 CD19 CAR T 细胞治疗，删除限定词：只是在之前采用 ≥ 2 线化学免疫治疗方案后
- ▶ Loncastuximab tesirine-lpyl，删除限定词：只在之前采用 ≥ 2 线全身治疗后

原发性纵膈大 B 细胞淋巴瘤

[PMBL-1](#)

• 本页的内容转化为一个方案。一线治疗的附加治疗现在已根据缓解评估进行了分级。

续

更新



B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines 2022 年第 5 版相比 2022 年第 1 版的更新内容包括：

高级别 B 细胞淋巴瘤 (HGBL)

[HGBL-1](#)

- 高级别 B 细胞淋巴瘤伴 MYC 和 BCL-2 和/或 BCL6 基因易位 (二重或三重打击淋巴瘤)

▶ 治疗

- ◇ 修改第 2 条目第 1 个小项: RCHOP 与较差的结果相关可能与次优的结果相关。可以考虑用于 IPI 低危患者。
- ◇ 新增第 2 个小项: 体弱或老年患者可考虑使用 R-mini-CHOP

- HGBL-NOS

- ▶ 新增第 3 个条目第 2 个小项: 体弱或老年患者可考虑使用 R-mini-CHOP
- ▶ 删除条目: 考虑以大剂量化疗联合自体干细胞解救进行巩固治疗。虽然其作用尚未确定, 但已在一些 NCCN 成员机构得到采用。

伯基特淋巴瘤

[BURK-1](#)

- 诊断

- ▶ BCL2 和 BCL6 重排的 FISH 从“有用”移到“基本项目”
- ▶ 新增第 2 个条目: 有用, 如果与 BL 相似, 但 MYC、MYC-IGH、MYC-IGL 和 MYC-IGK 的 FISH 结果均为阴性, 可以考虑使用染色体微阵列来评估 11q 畸变。考虑世界卫生组织 2017 年的独立亚型, 伴 11q 异常的伯基特淋巴瘤

[BURK-A 1/3](#)

- 诱导治疗 <60 岁
- ▶ 低风险, 修改剂量调整 EPOCH, 增加: 方案包括鞘内注射甲氨蝶呤。

艾滋病相关 B 细胞淋巴瘤

[AIDS-3](#) 和 [AIDS-4](#)

- 一线治疗方案移到“推荐的 AIDS-A 治疗方案”。

淋巴浆细胞淋巴瘤

[BLAST-1](#)

- 诊断, 基本项目

- ▶ 第 1 个条目,
 - ◇ 修改第 1 个小项: IHC 抗原谱... 髓过氧化物酶、溶菌酶、CD34、CD4、CD8
 - ◇ 修改第 2 个小项, 增加: CD34

- 修改脚注“a”, 增加: 请参见“NCCN Guidelines: 急性淋巴细胞白血病”中的急性淋巴细胞白血病 (ALL-A) 细胞遗传风险组。

移植后淋巴组织增殖性疾病 (PTLD)

[PTLD-1](#)

- 诊断,

- ▶ 基本项目, 修改第 2 个条目: 以 EBV-LMP1 和 EBV-EBNA2 或 EBER-ISH 进行 Epstein-Barr 病毒 (EBV) 评估 (如果 EBV-LMP1 和 EBV-EBNA2 阴性) ...
- ▶ 有用, 删除条目: BCL6 基因突变分析和印迹法 EBV 检查

[PTLD-A](#)

- 单形性 PTLD (T 细胞型)

- ▶ 删除: CEPP (利妥昔单抗、环磷酰胺、依托泊苷、泼尼松、丙卡巴胍)

续

更新



B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines 2022 年第 5 版相比 2022 年第 1 版的更新内容包括：

B 细胞淋巴瘤的支持治疗

NHODG-B 1/5

• 修改肿瘤溶解综合征 (TLS) 的治疗、高尿酸血症的一线治疗和再治疗：

▶ 在使用拉布立海前，需要进行葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G6PD) 检测。有 G6PD 病史的患者禁忌使用拉布立海。对于这些患者，以别嘌醇代替拉布立海。

◇ 低风险疾病：如果对别嘌醇不耐受，在化学免疫治疗前 2–3 天开始使用别嘌醇或非布司他，并持续 10–14 天

或

◇ 中风险疾病：I/II 期且 LDH < 2X ULN：别嘌醇或非布司他

或

如果存在肾功能不全以及尿酸、钾和/或磷酸盐 > 正常上限 (ULN)，使用拉布立海

◇ 高风险疾病：III/IV 期和/或 LDH ≥ 2X ULN：拉布立海

NHODG-B 3/5

• 单克隆抗体治疗的罕见并发症，修改第 2 个条目：...对于...患者，可使用另外的抗-CD20 单克隆抗体 (奥妥珠单抗或奥法妥木单抗)

• 疫苗接种，新增第 2 条目：新冠疫苗接种：见 NCCN：癌症与新冠疫苗接种。

放射治疗原则

NHODG-D 1/4

• 新增条目：请参见霍奇金淋巴瘤 NCCN Guidelines - 辐射剂量限制。

NHODG-D 2/4

• 体积，结外疾病的 ISRT

▶ 修改第 2 小项：影像中定位 (比如眼眶和乳房、肺)。

NHODG-D 3/4

• 一般剂量指南，

▶ MZL，修改第 2 个小项：眼眶和唾液腺 MZL - 晚期眼眶器官毒性超过了根治剂量方案 (24 Gy) 的记录疗效。在使用这种低剂量方案时，需要进行细致的定期随访，可视情况进行眼眶检查体检 (尤其是结膜表现) 和眼眶 CT 或 MRI 影像学检查 (非结膜眼眶部位)。

▶ DLBCL...修改小项：

◇ CR (Deauville 1-3) - 30–36 Gy

◇ 难治性疾病 (Deauville 4-5) - 40–55 Gy

使用小分子抑制剂的特别注意事项

• 删除度维利塞和艾代拉里斯

NHODG-E

• 阿可替尼，新增条目：与胃酸减少剂联合给药

CAR T 细胞治疗患者治疗指南

NHODG-F 1/4

• 修改了患者选择小项，新增：阿基仑赛还适用于两线或以上全身治疗后复发或难治性滤泡性淋巴瘤患者。



诊断

其他诊断检查^b

- 切除或切取活检。单独细针穿刺 (FNA) 通常不宜作为淋巴瘤初始诊断的依据。空芯针活检不是最佳方法,但是在某些情况下可以采用。但是在某些情况下,当淋巴结难以切除或切取活检时,联合空芯针活检(首选多次活检)和 FNA 活检并结合适当的辅助检查(免疫组化、流式细胞术、分子分析检测免疫球蛋白基因重排、核型或 FISH 检测主要的染色体易位^a)可以为鉴别诊断提供充分的信息。
- 组织学分级不能以细针穿刺 (FNA) 进行。
- 对所有切片进行血液病理学审查(至少一个代表肿瘤的石蜡块)。如果会诊材料不足以确诊,应重新活检。

- 滤泡性淋巴瘤 → [请参见 FOLL-1](#)
- 胃 MALT 淋巴瘤 → [请参见 MALT-1](#)
- 非胃 MALT 淋巴瘤 (非皮肤) → [请参见 NGMLT-1](#)
- 结内边缘区淋巴瘤 → [请参见 NODE-1](#)
- 脾边缘区淋巴瘤 → [请参见 SPLN-1](#)
- 套细胞淋巴瘤 → [请参见 MANT-1](#)
- 弥漫大 B 细胞淋巴瘤 → [请参见 BCEL-1](#)
- 高级别 B 细胞淋巴瘤 → [请参见 HGBL-1](#)
- 伯基特淋巴瘤 → [请参见 BURK-1](#)
- 艾滋病相关 B 细胞淋巴瘤 → [请参见 AIDS-1](#)
- 淋巴浆细胞淋巴瘤 → [请参见 BLAST-1](#)
- 移植后淋巴增生性疾病 → [请参见 PTL-1](#)
- Castleman 病 → [请参见 CD-1](#)

^a 如果高度怀疑的克隆进程持续,而采用其他技术也没有取得对克隆进程的明确判定,可采用二代测序 (NGS) 技术。

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

注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

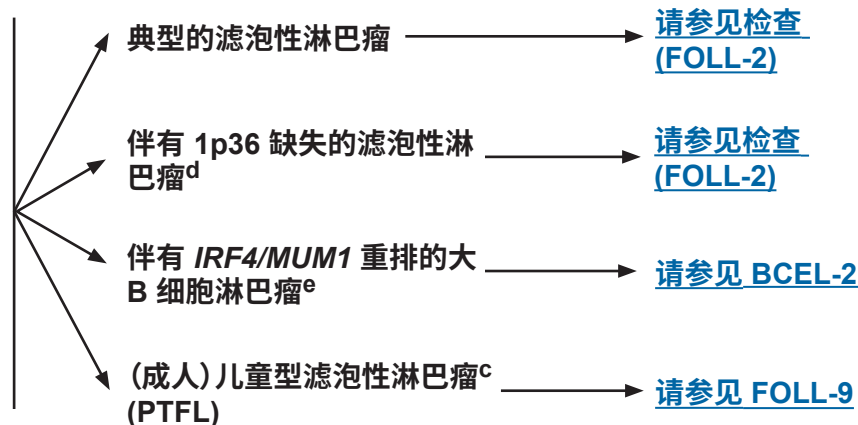
其他诊断检查^a

基本项目：

- 充分的免疫表型分析以确定诊断^b
 - ▶ IHC 抗原谱：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、^c BCL6、CD21 或 CD23、有或无
 - ▶ 采用外周血和/或活检标本通过流式细胞术进行的细胞表面标志物分析：κ/λ、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10

某些情况下有用：

- 分子学分析检测：免疫球蛋白基因重排；*BCL2* 重排
- 核型或 FISH：t(14;18)；^c *BCL6*、1p36、^d *IRF4/MUM1* 重排^e
- IHC 抗原谱：Ki-67；^f 滤泡性淋巴瘤 3 级、cyclin D1 的 *IRF4/MUM1*
- 二代测序组合包括 *EZH2*、*TNFRSF14* 和 *STAT6* 突变



生发中心 (或滤泡中心) 细胞表型的淋巴瘤并不等同于滤泡性淋巴瘤, 其也可出现于 DLBCL 和伯基特淋巴瘤。

^a 1-2级滤泡性淋巴瘤, 3b 级通常视作是弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (BCEL-1)。对滤泡性淋巴瘤 3a 级的治疗存在争议, 其治疗应个体化。在任何级别的 FL 中, 只要出现 DLBCL, 均应按 DLCBL 进行诊断和治疗。

^b 典型免疫表型: CD10+, BCL2+, CD23+/-、CD43-、CD5-、CD20+、BCL6+。滤泡性淋巴瘤的罕见病例可能是 CD10- 或 BCL2-。

^c 在缺失 BCL2 表达或 t(14;18) 的局限性疾病年轻患者中, 鉴别性诊断应包括成人儿童型滤泡淋巴瘤 (PTFL)、伴 1p36 缺失和/或 *TNFRSF14* 突变的滤泡性淋巴瘤以及伴 *IRF4/MUM1* 重排的大 B 细胞淋巴瘤。考虑 *TNFRSF14* 和 *MAP2K1* 突变的二代测序。

^d 伴 1p36 缺失的滤泡性淋巴瘤主要为腹股沟淋巴结弥散方式、大的局限性肿块、CD23+, 通常是 1-2 级, 预后理想。

^e 伴有 *IRF4* 易位的淋巴瘤通常是 DLBCL, 但有时纯粹是 3b 级 FL, 并且经常是 3b 级 FL 转化的 DLBCL。患者一般表现出韦氏环累及, 往往是儿童/年轻人。肿瘤为局部侵袭性, 但化疗 +/- 放疗有很好的疗效。这些淋巴瘤没有 *BCL2* 重排, 不应作为低级 FL 对待。

^f 有报告显示 Ki-67 的增生分数 >30% 的滤泡性淋巴瘤 (1-2 级) 可能与更具侵袭性的临床行为相关, 但没有证据表明这可以指导治疗决策。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

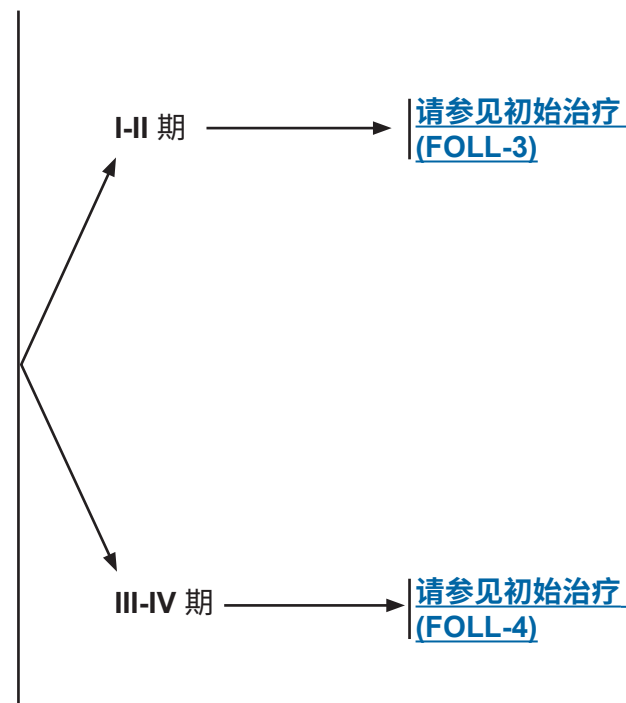
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

**检查****基本项目：**

- 体检：注意带有淋巴结的区域，包括韦氏环，以及肝脏和脾脏的大小
- 体能状态
- B 症状
- CBC + 分类计数
- LDH
- 生化全项
- 乙肝检测^g
- 如拟行 I、II 期疾病的放疗，则 PET/CT 扫描 (包括颈部) 为基本项目
- 如果计划进行全身治疗，则进行 PET/CT 扫描和/或胸部/腹部/骨盆 (C/A/P) 增强 CT 扫描
- 骨髓活检 + 穿刺 (如果考虑 ibritumomab tiuxetan；或如果计划采用 ISRT，记录临床 I-II 期疾病或评估原因不明的血细胞减少)^h
- 育龄期妇女进行的妊娠试验 (如拟行化疗或放疗)

特定情况下有用：

- 如果需要蒽环类抗生素或蒽醌类抗生素为基础的方案，行超声心动图或 MUGA 扫描
- 颈部增强 CT
- β2- 微球蛋白 (用于计算 FLIPI-2)
- 尿酸
- 血清蛋白电泳 (SPEP) 和/或免疫球蛋白定量
- 丙型肝炎检测
- 讨论生育问题和精子储存

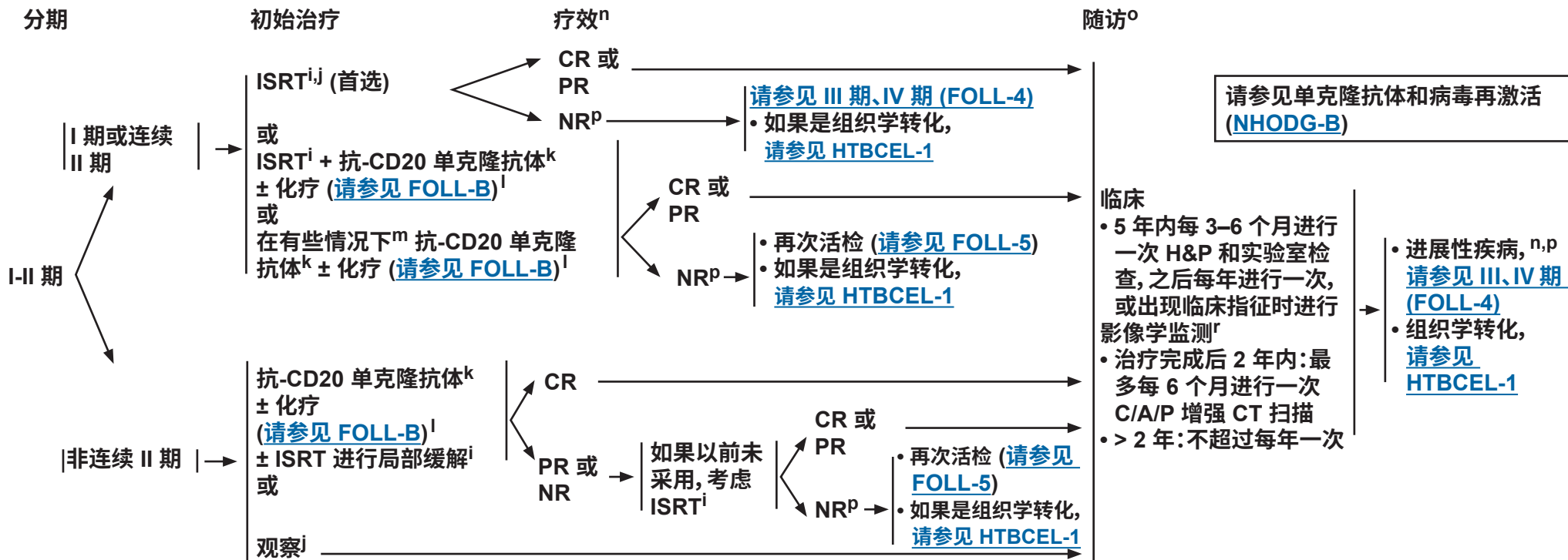


^g 由于免疫治疗 + 化疗存在再激活风险，因此需要进行乙肝检测。对无风险因素的患者检测乙型肝炎表面抗原和核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测 e 抗原 (请参见 [NHODG-B](#))。如果呈阳性，则测定病毒载量并咨询消化科医师。

^h 双侧或者单侧空芯针活检组织应 >2 cm。如果考虑 ibritumomab tiuxetan，推荐双侧空芯针活检，病理医生应提供所有细胞组分的百分比以及累及骨髓的细胞组分的百分比。如果以观察作为初始治疗，骨髓活检可以延迟进行。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



ⁱ 请参见放射治疗原则 (NHODG-D).

^j 当受累部位放疗 (ISRT) 或全身治疗的毒性超过可能的临床获益时 (咨询放射肿瘤医师后), 观察可能是合适的选择。

^k 抗-CD20 单克隆抗体包括利妥昔单抗或奥妥珠单抗。奥妥珠单抗不适合用于单药治疗。

^l 初始全身治疗可以提高无失败生存期 (FFS), 但是尚未显示其能够提高总体生存期。这些都是可供选择的治疗方法。

^m 比如: 对于腹内或肠系膜 I 期巨块型病变的患者。

ⁿ 请参见 Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 (NHODG-C)。PET/CT 扫描应通过 PET 五分法 (5-PS) 解读。

^o 随访包括在出现临床指征时的检查期间以相同的方式进行的影像学检查。只要出现临床指征均应进行影像学检查。影像学监测的成像建议共识请参见讨论部分。

^p 考虑进展性疾病的患者中存在组织学转化的可能性, 特别是在 LDH 水平进行性升高、单一病灶不成比例地增大、出现结外病变或有新发 B 症状时。如果临床怀疑存在转化, FDG-PET 可能有助于确定疑似转化的区域。FDG-PET 扫描发现明显的异质性或 FDG 摄取增高部位可能存在转化, 活检部位应选择在 FDG 摄取最高的部位。功能影像学检查不能替代活检诊断组织学转化。一旦证实组织学转化, 应采用基于蒽环类抗生素的治疗方案。请参见组织学转化的治疗 (HTBCEL-1)。

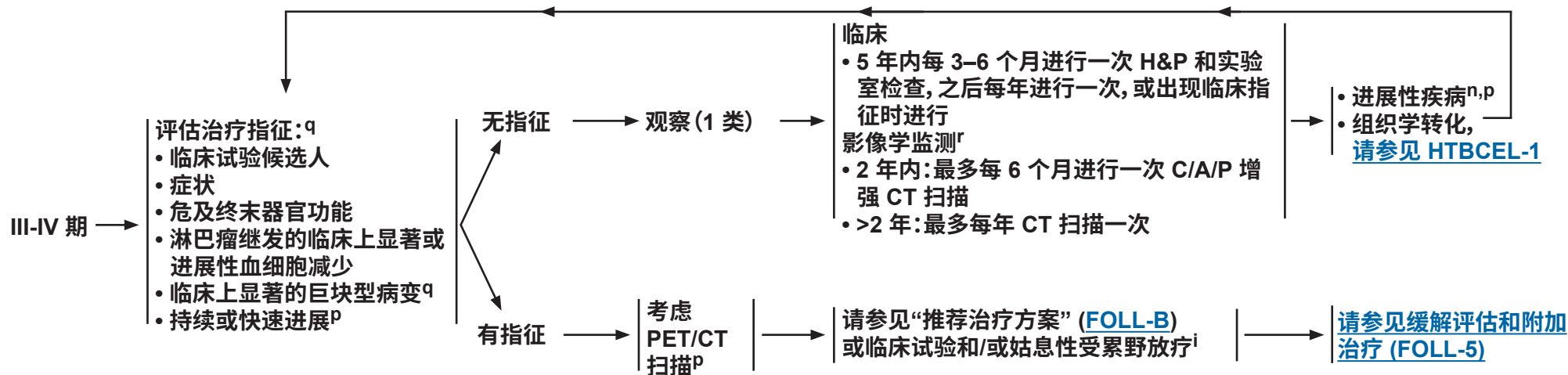
^r 影像学监测用于监测无症状患者。当病变部位 (如骨骼) 只能通过 PET/CT 扫描显示时, 可以继续通过 PET/CT 扫描进行监测。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



分期

治疗和随访^o请参见单克隆抗体和病毒再激活
(NHODG-B)ⁱ 请参见放射治疗原则 (NHODG-D).ⁿ 请参见 Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 (NHODG-C)。PET/CT 扫描应通过 PET 五分法 (5-PS) 解读。^o 随访包括在出现临床指征时的检查期间以相同的方式进行的影像学检查。只要出现临床指征均应进行影像学检查。影像学监测的成像建议共识请参见讨论部分。^p 考虑进展性疾病的患者中存在组织学转化的可能性, 特别是在 LDH 水平进行性升高、单一病灶不成比例地增大、出现结外病变或有新发 B 症状时。如果临床怀疑存在转化, FDG-PET 可能有助于确定疑似转化的区域。FDG-PET 扫描发现明显的异质性或 FDG 摄取增高部位可能存在转化, 活检部位应选择在 FDG 摄取最高的部位。功能影像学检查不能替代活检诊断组织学转化。一旦证实组织学转化, 应采用基于蒽环类抗生素的治疗方案。请参见组织学转化的治疗 (HTBCEL-1)。^q 请参见 GELF 标准 (FOLL-A)。^r 影像学监测用于监测无症状患者。当病变部位 (如骨骼) 只能通过 PET/CT 扫描显示时, 可以继续通过 PET/CT 扫描进行监测。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

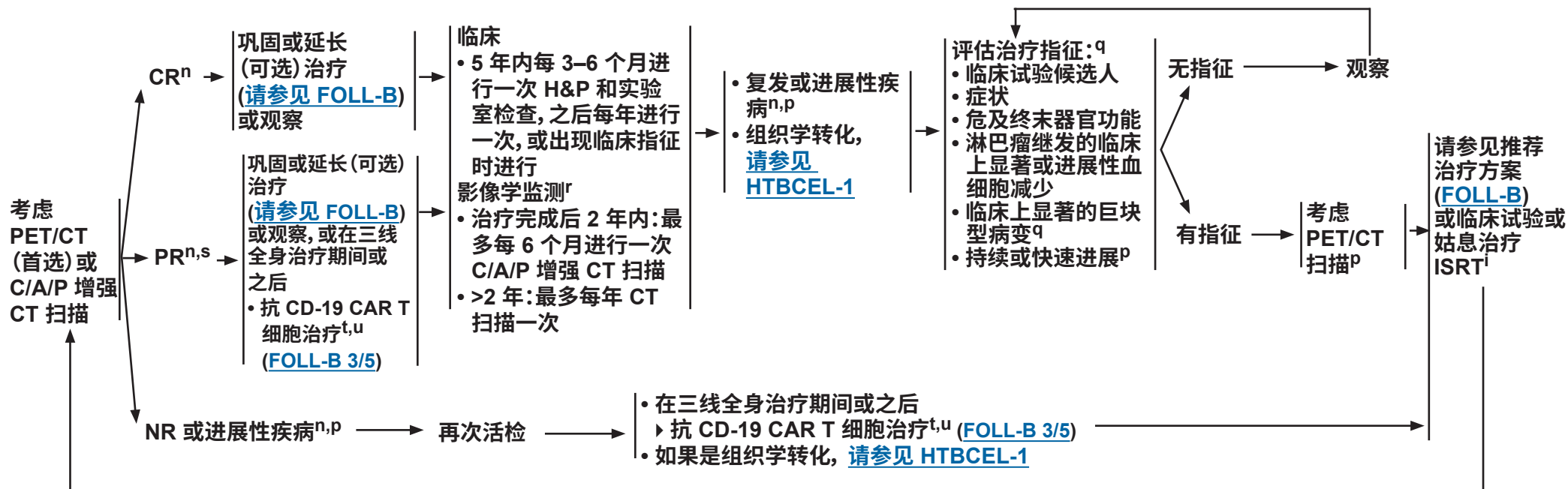


缓解评估ⁿ 和附加治疗

随访^o

请参见单克隆抗体和病毒再激活
([NHODG-B](#))

二线与后续治疗



ⁱ 请参见放射治疗原则 (NHODG-D).

ⁿ 请参见 Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 (NHODG-C)。PET/CT 扫描应通过 PET 五分法 (5-PS) 解读。

^o 随访包括在出现临床指征时的检查期间以相同的方式进行的影像学检查。只要出现临床指征均应进行影像学检查。影像学监测的成像建议共识请参见讨论部分。

^p 考虑进展性疾病患者中存在组织学转化的可能性，特别是在 LDH 水平进行性升高、单一病灶不成比例地增大、出现结外病变或有新发 B 症状时。如果临床怀疑存在转化，FDG-PET 可能有助于确定疑似转化的区域。FDG-PET 扫描发现明显的异质性或 FDG 摄取增高部位可能存在转化，活检部位应选择在 FDG 摄取最高的部位。功能影像学检查不能替代活检诊断组织学转化。一旦证实组织学转化，应采用基于噁环类抗生素的治疗方案。请参见组织学转化的治疗 (HTBCEL-1)。

^q 请参见 GELF 标准 (FOLL-A)。

^r 影像学监测用于监测无症状患者。当病变部位 (如骨骼) 只能通过 PET/CT 扫描显示时，可以继续通过 PET/CT 扫描进行监测。

^s PET 阳性 PR 与 PFS 缩短相关 (请参见讨论)；但是，在此时的补充治疗还没有显示能改变结局。

^t 这包括 ≥2 的化学免疫治疗方案。比如：既往以 BR 和 RCHOP 进行的治疗。

^u 请参见嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞疗法患者治疗指南 (NHODG-F)。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



成人儿童型滤泡性淋巴瘤

病理学和临床表现^{c,v}

- 病理学
 - ▶ 形态学: 膨胀性滤泡、结构消失、无弥漫区域
 - ▶ 表达: BCL6、CD10、± IRF4/MUM1 (~20%)
 - ▶ 增殖指数 (Ki-67/MIB-1) >30%
 - ▶ BCL2、BCL6、IRF4/MUM1 无重排
- 临床
 - ▶ 局限性疾病 (I 期、II 期)
 - ▶ 头颈 (颈部、下颌下、颌下、耳后或周围淋巴结) 或不常见的腹股沟淋巴结
 - ▶ 男性居多
 - ▶ 发病年龄比典型 FL 更低 (虽然可以在甚至 60 岁以上的成人中发病)

分期检查

- PET/CT 扫描
- 骨髓活检 (可选)

I、II 期^v

治疗

切除 (首选)
或
ISRTⁱ
或
对不适合切除或 ISRT
的患者, 采用 RCHOP

观察^wPET/CT
再分期CRⁿ → 观察^w

<CR → 请参见
FOLL-5,
进展性疾病

请参见单克隆抗体和病毒再激活
(NHODG-B)

^c 在缺失 BCL2 表达或 t(14;18) 的局限性疾病年轻患者中, 鉴别性诊断应包括成人儿童型滤泡淋巴瘤 (PTFL)、伴 1p36 缺失和/或 TNFRSF14 突变的滤泡性淋巴瘤以及伴 IRF4/MUM1 重排的大 B 细胞淋巴瘤。考虑 TNFRSF14 和 MAP2K1 突变的二代测序。

ⁱ 请参见放射治疗原则 (NHODG-D)。

ⁿ 请参见 Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 (NHODG-C)。PET/CT 扫描应通过 PET 五分法 (5-PS) 解读。

^v 局限性疾病 (I 期、II 期) 是最常见的表现。如果患者罹患 II 期以上疾病, 则不按儿童型滤泡淋巴瘤进行界定。

^w 如果患者预后极佳, 则无需影像学监测。无数据支持需要维持性治疗。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

GELF 标准^{a,b}

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

FLIPI - 1 标准^{a,c,d}

年龄	≥60 岁
Ann arbor 分期	III-IV
血红蛋白水平	<12 g/dL
血清 LDH 水平	>ULN (正常上限)
受累淋巴结区数目 ^d	≥5

根据 FLIPI 表的风险分组

	风险因素数量
低危	0-1
中危	2
高危	≥3

^a 这些标准可能在临床上有指导治疗的启动。

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

^c 这些标准可能在临床上有指导治疗的启动。Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004;104:1258-1265. (c) the American Society of Hematology.

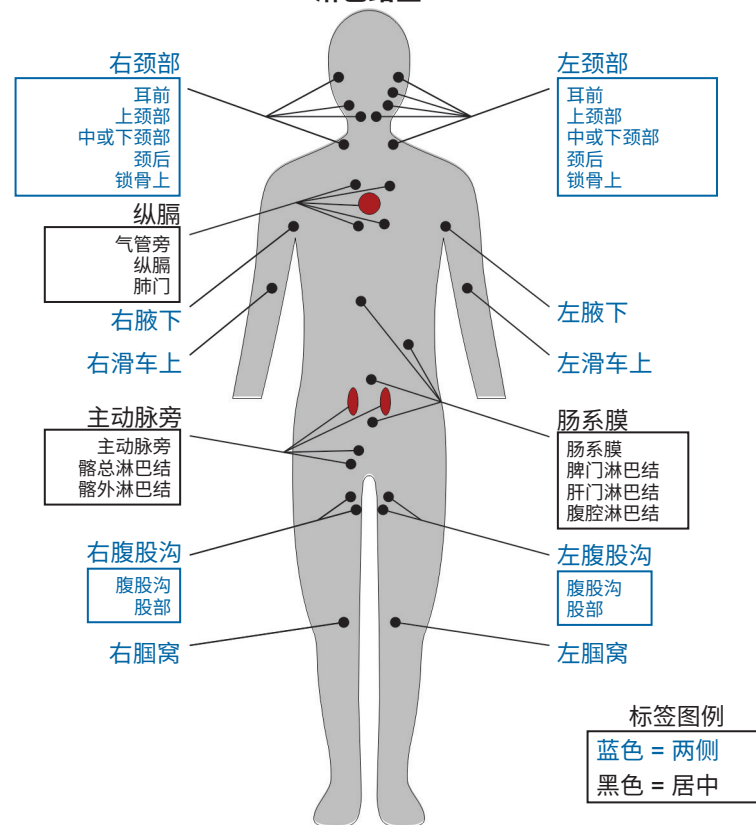
^d FLIPI-2 (Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. J Clin Oncol 2009;27:4555-4562) 对有效治疗后的结果进行了预测; 请参见讨论。

^e 淋巴结分区图在 FLIPI-1 标准中用于计算淋巴结区域数目, 不同于常用的 Ann Arbor 分区图。

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

淋巴结区



用于计算受累淋巴结区数目的人体模型。^e

© 2007 Dana-Farber Cancer Institute, Inc. 保留所有权利。特此授权用复印或类似方法复制本图像用于医学实践或用于研究目的。未经 Dana-Farber Cancer Institute, Inc. 明确的书面同意而用于其他目的属于侵权行为。

推荐治疗方案^a
FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的适当替代品。^c

一线治疗^b

首选方案 (按字母顺序排列)

- 苯达莫司汀^d + 奥妥珠单抗^e 或利妥昔单抗
- CHOP (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松) ± 奥妥珠单抗^e 或利妥昔单抗
- CVP (环磷酰胺、长春新碱、泼尼松) + 奥妥珠单抗^e 或利妥昔单抗
- 来那度胺 + 利妥昔单抗

其他推荐方案:

- 来那度胺 + 奥妥珠单抗 (2B 类推荐)
- 利妥昔单抗 (每周 375 mg/m² 共 4 剂) (考虑用于低肿瘤负荷的患者)^f

一线巩固或延长剂量 (可选)

化学免疫治疗后的首选方案

- 对最初存在高肿瘤负荷的患者采用利妥昔单抗维持治疗: 每 8-12 周给予 375 mg/m² 一次, 持续 2 年 (1 类推荐)^h
- 奥妥珠单抗维持治疗 (每 8 周 1000 mg, 共 12 剂)

其他推荐方案:

- 如果接受利妥昔单抗单药治疗作为初始治疗, 应继以利妥昔单抗维持巩固治疗: 每 8 周给予 375 mg/m² 一次, 共 4 剂
- ibritumomab tiuxetan g,i (2B 类)

年老体弱者的一线治疗^b
(如果主治医师预计以上方案均不耐受)

首选方案

- 利妥昔单抗 (每周 375 mg/m², 4 剂)

其他推荐方案:

- 苯丁酸氮芥 ± 利妥昔单抗
- 环磷酰胺 ± 利妥昔单抗

请参见二线治疗 [FOLL-B 2/5](#)

见三线与后续治疗 [FOLL-B 3/5](#)

注意预防肿瘤溶解综合征 (请参见 [NHODG-B](#))

请参见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))

^a 请参见 [FOLL-B 4/5](#) 和 [FOLL-B 5/5](#) 中相关方案的参考文献。

^b 治疗的选择需要考虑的因素很多, 包括年龄、合并症和将来治疗的可能性 (如辅以自体干细胞解救 [ASCR] 的大剂量化疗 [HDT])。因此, 治疗选择是高度个体化的。

^c 患者通过静脉输注接受首剂全剂量利妥昔单抗后, 可使用利妥昔单抗和透明质酸酶皮下注射替代利妥昔单抗。这种替代不适用于利妥昔单抗和 ibritumomab tiuxetan 联合应用时。

^d 在 GALLIUM 研究中, 接受苯达莫司汀的患者有机会性感染和继发性恶性肿瘤造成死亡率升高的风险。在整个治疗方案实施和维持治疗结束后, 都会发生死亡率升高的风险。应服用肺孢子菌肺炎 (PJP) 和水痘-带状疱疹病毒 (VZV) 预防药物; 请参见 [癌症相关感染防治 NCCN Guidelines](#)。

^e 评估本方案的临床试验包括奥妥珠单抗维持治疗。无维持治疗的使用情况是数据的外推。

^f 利妥昔单抗可能适用于最初观察并且伴随不符合 GELF 标准的低肿瘤负荷疾病进展的患者 ([FOLL-A](#))。对不符合 GELF 标准的患者直接采用利妥昔单抗初始治疗并未改善其总生存率 (FOLL-A) (Ardeschna K, et al. Lancet Oncol 2014;15:424-435)。

^g 入选的患者需要具备以下条件: 足够的骨髓细胞 (>15%)、<25% 的骨髓受累和血小板计数 >100,000。对于既往接受过自体干细胞解救的患者, 强烈建议转诊至三级医疗中心接受 ibritumomab tiuxetan 治疗。如果考虑 ibritumomab tiuxetan, 推荐双侧空芯针活检, 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。截至 2010 年, 最新数据显示使用放射免疫治疗存在增加骨髓异常增生综合征 (MDS) 风险的趋势。建议对接受放射免疫治疗的患者进行 MDS 标志物的细胞遗传学/FISH 评估。

^h 这里所依据的是基于使用 RCVP 和 RCHOP 治疗高肿瘤负荷患者的 PRIMA 研究。没有有关以其他方案治疗后采用利妥昔单抗维持治疗的数据。

ⁱ 含利妥昔单抗的诱导方案对放射免疫巩固治疗的全面影响尚不完全清楚。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

**推荐治疗方案^a**FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的适当替代品。^c**二线治疗^j****首选方案 (按字母顺序排列)**

- 苯达莫司汀^{k,l} + 奥妥珠单抗^m 或利妥昔单抗 (如果之前已接受奥妥珠单抗治疗, 不推荐使用)
- CHOP + 奥妥珠单抗^m 或利妥昔单抗
- CVP + 奥妥珠单抗^m 或利妥昔单抗
- 来那度胺 + 利妥昔单抗

其他推荐方案 (按字母顺序排列)

- ibritumomab tiuxetan^g
- 来那度胺 (如果不适合抗-CD20 单克隆抗体疗法)
- 来那度胺 + 奥妥珠单抗
- 奥妥珠单抗
- 利妥昔单抗
- [请参见 DLBCL 的二线治疗 \(BCEL-C 2/6\)](#), 不考虑能否进行移植ⁿ

年老体弱者的二线治疗
(如果主治医师预计以上方案均不耐受)**首选方案**

- 利妥昔单抗 (每周 375 mg/m², 4 剂)

其他推荐方案:

- 苯丁酸氮芥 ± 利妥昔单抗
- 环磷酰胺 ± 利妥昔单抗
- Tazemetostat (EZH2 野生型或未知型复发性/难治性疾病, 且尚无令人满意的替代治疗方案)
- ibritumomab tiuxetan^g (2B 类)

二线巩固或延长剂量 (可选)**首选方案**

- 利妥昔单抗维持治疗: 每 12 周给与 375 mg/m² 1 次, 持续 2 年 (1 类推荐)
- 利妥昔单抗难治性疾病的奥妥珠单抗维持治疗 (每 8 周 1 g, 共 12 剂)

其他推荐方案:

- 大剂量化疗联合自体干细胞解救
- 选择病例中的异基因造血细胞移植^o

注意预防肿瘤溶解综合征 ([请参见 NHODG-B](#))请参见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))[请参见三线与后续治疗 \(FOLL-B 3/5\)](#)
[请参见 FOLL-B 3/5 的脚注](#)

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

推荐治疗方案^aFDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的适当替代品。^c三线与后续治疗^p

- PI3K 抑制剂 (按字母顺序排列)
 - ▶ 库潘尼西^q
- EZH2 抑制剂
 - ▶ Tazemetostat
 - ◇ EZH2 突变阳性
 - ◇ EZH2 野生型或未知型复发性/难治性疾病, 且患者尚无令人满意的替代治疗方案
- 抗 CD-19 CAR T 细胞治疗^r
 - ▶ 阿基仑赛^r
 - ▶ Tisagenlecleucel

^a 请参见 [FOLL-B 4/5](#) 和 [FOLL-B 5/5](#) 中相关方案的参考文献。^c 患者通过静脉输注接受首剂全剂量利妥昔单抗后, 可使用利妥昔单抗和透明质酸酶皮下注射替代利妥昔单抗。这种替代不适用于利妥昔单抗和 ibritumomab tiuxetan 联合应用时。^g 入选的患者需要具备以下条件: 足够的骨髓细胞 (>15%)、<25% 的骨髓受累和血小板计数 >100,000。对于既往接受过自体干细胞解救的患者, 强烈建议转诊至三级医疗中心接受 ibritumomab tiuxetan 治疗。如果考虑 ibritumomab tiuxetan, 推荐双侧空芯针活检, 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。截至 2010 年, 最新数据显示使用放射免疫治疗存在增加骨髓异常增生综合征 (MDS) 风险的趋势。建议对接受放射免疫治疗的患者进行 MDS 标志物的细胞遗传学/FISH 评估。^j 通常一线方案不重复使用。^k P 应服用肺孢子菌肺炎 (PJP) 和水痘-带状疱疹病毒 (VZV) 预防药物; [请参见癌症相关感染防治 NCCN Guidelines。](#)^l 在计划接受 CAR T 细胞治疗的患者中, 应慎用苯达莫司汀, 除非是在 CAR T 细胞治疗前已进行了血细胞清除术, 因为它可能影响对患者进行 T 细胞采集的成功率。^m 评估本方案的临床试验包括奥妥珠单抗维持治疗。无维持治疗的使用情况是数据的外推。对于利妥昔单抗难治性疾病患者 (包括以利妥昔单抗治疗前 6 个月内发生疾病进展), 首选奥妥珠单抗进行治疗。ⁿ 维布妥昔单抗和伊布替尼不作为滤泡性淋巴瘤二线治疗的用药方案。^o 选择的病例包括动员失败和骨髓持续受累患者。^p 后续全身治疗方案包括以前未采用的二线治疗方案 ([FOLL-B 2 of 5](#))。^q [请参见“使用小分子抑制剂的特别注意事项” \(NHODG-E\)。](#)^r [请参见“嵌合抗原受体 \(CAR\) T 细胞疗法患者治疗指南” \(NHODG-F\)。](#)

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



推荐治疗方案 参考文献

一线治疗

苯达莫司汀 + 利妥昔单抗

Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381:1203-1210.

Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Open-label, randomized, noninferiority study of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of advanced indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014;123:2944-2952.

苯达莫司汀 + 奥妥珠单抗

Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:1331-1344.

RCHOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)

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

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

CHOP + 奥妥珠单抗

Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:1331-1344.

RCVP (利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松)

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

CVP + 奥妥珠单抗

Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:1331-1344.

利妥昔单抗

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

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

Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98.

J Clin Oncol 2010;28:4480-4484.

Ardeschna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:424-435.

来那度胺 + 利妥昔单抗

Martin P, Jung SH, Pitcher B, et al. A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): CALGB 50803 (Alliance). *Ann Oncol* 2017;28:2806-2812.

Fowler N, Davis R, Rawal S, et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1311-1318.

Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med* 2018;379:934-947.

来那度胺 + 奥妥珠单抗

Bachy E, Houot R, Feugier P, et al. Obinutuzumab plus lenalidomide (GALEN) in advanced, previously untreated follicular lymphoma in need of systemic therapy. *Blood* 2021. 印刷前在线版

一线巩固或延长剂量

化学免疫治疗接续利妥昔单抗维持治疗

Bachy E, Seymour JF, Feugier P, et al. Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: Long-term results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol* 2019;37:2815-2824.

以利妥昔单抗作为延长剂量

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

基于奥妥珠单抗的化学免疫治疗接续奥妥珠单抗维持治疗

Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:1331-1344.

Ibritumomab tiuxetan

Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. 90Yttrium-ibritumomab tixetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma: Updated results after a median follow-up of 7.3 years from the international, randomized, phase III first-line indolent trial. *J Clin Oncol* 2013;31:1977-1983.

注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



推荐治疗方案 参考文献

二线与后续治疗

苯达莫司汀 + 奥妥珠单抗

Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093.

Copanlisib

Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Long-term safety and efficacy of the PI3K inhibitor copanlisib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma: 2-year follow-up of the CHRONOS-1 study. *Am J Hematol* 2020;95:362-371.

来那度胺 + 利妥昔单抗

Leonard JP, Jung SH, Johnson J, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:3635-3640.

Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1188-1199.

Ibritumomab tiuxetan

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.

来那度胺 + 奥妥珠单抗

Morschhauser F, Le Gouill S, Feugier P, et al. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2019;6:e429-e437.

利妥昔单抗

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

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

Tazemetostat

Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1433-1442.

CAR T-细胞治疗

阿基仑赛

Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:91-103.

Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Long-term follow-up analysis of ZUMA-5: A phase 2 study of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) in patients with relapsed/refractory (R/R) indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL) [abstract]. *Blood* 2021;138:Abstract 93.

Tisagenlecleucel

Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022;28:325-332.

二线巩固或延长剂量

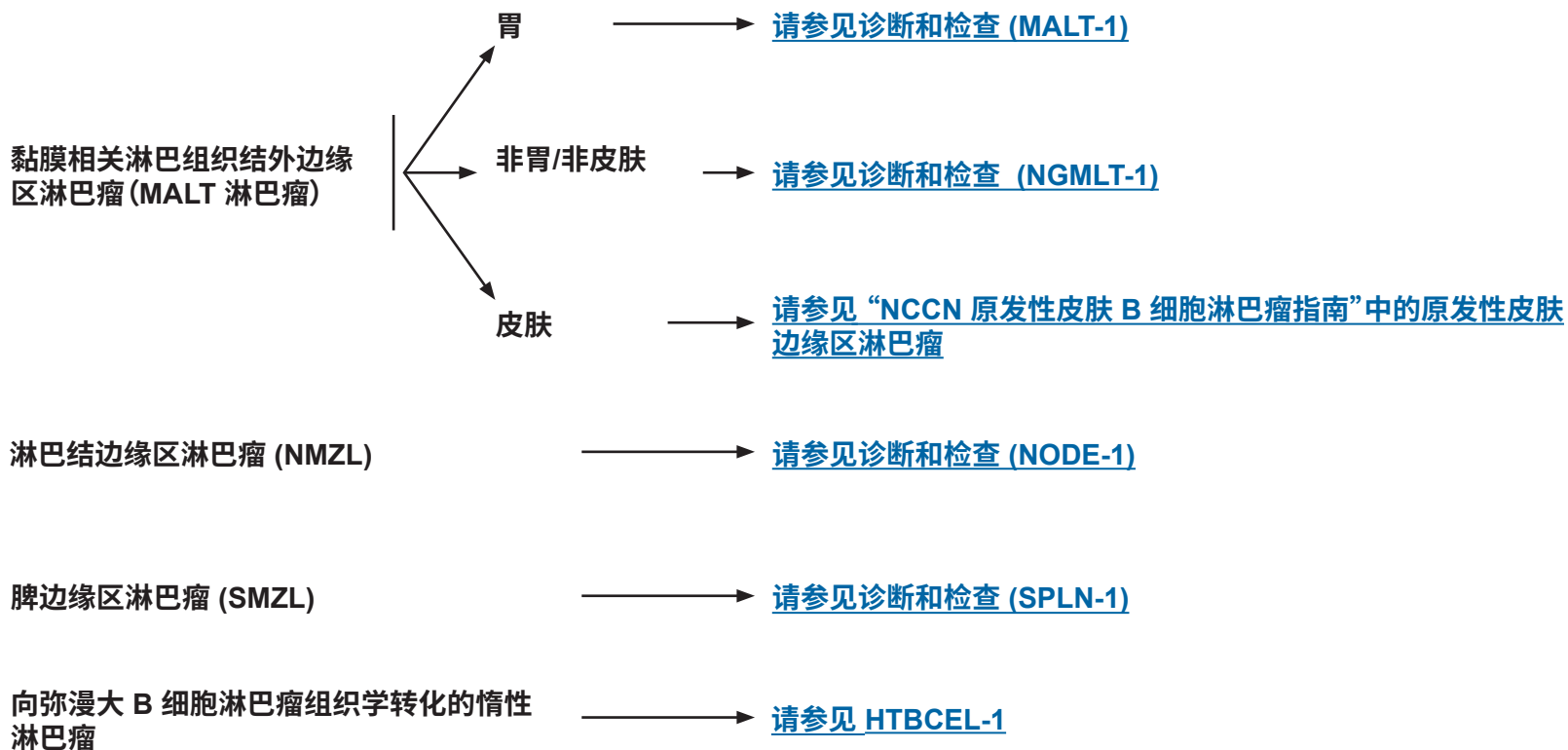
利妥昔单抗维持剂量

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

利妥昔单抗难治性疾病的奥妥珠单抗维持治疗

Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093.

注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

**其他诊断检查^{a,b}****基本项目:**

- 胃 MALT 淋巴瘤的诊断需要内镜下活检, 细针穿刺活检永远是不够的。
- 充分的免疫表型分析以确定诊断^c
 - ▶ IHC 抗原谱: CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、κ/λ、CD21、CD23、cyclin D1、^d BCL6 有或无
 - ▶ 采用外周血和/或活检标本通过流式细胞术进行的细胞表面标志物分析: κ/λ、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10
- 幽门螺杆菌 (*H. pylori*) 染色(胃), 如果为阳性, 那么进行 t(11;18)^e 的 PCR 或 FISH

某些情况下有用

- 分子学分析检测: 免疫球蛋白基因重排; 如果存在浆细胞分化, 以 *MYD88* 突变状态区分 WM 和 MZL if plasmacytic differentiation present
- 核型或 FISH: t(1;14); t(3;14); t(11;14);^d t(11;18)
- FISH 或 PCR: t(14;18)

检查**基本项目:**

- 体检
- 体能状态
- CBC + 分类计数
- 生化全项
- LDH
- 如果幽门螺旋杆菌组织病理检查结果阴性, 那么采用非介入式幽门螺旋杆菌检测 (粪便抗原检测或或尿素呼气试验)
- 乙肝检测^f, 如果计划使用利妥昔单抗
- 丙型肝炎检测
- 增强 C/A/P CT 扫描
- 育龄期妇女进行的妊娠试验 (如拟行化疗或放疗)

特定情况下有用:

- 骨髓活检 ± 穿刺
- PET/CT 扫描 (包括颈部) (尤其是预计需要受累野放疗时)
- 如果需要蒽环类抗生素或蒽醌类抗生素为基础的方案, 行超声心动图或 MUGA 扫描
- 内镜和超声 (如果可能), 解剖部位多个活检^g
- 讨论生育问题和精子储存
- 血清蛋白电泳 (SPEP)

→ [请参见初期治疗 \(MALT-2\)](#)

^a 针对幽门螺杆菌阳性的非诊断性非典型淋巴浸润, 应对阳性样本进行重新活检, 以在幽门螺杆菌治疗前确认或排除淋巴瘤。

^b 任何区域的 DLBCL 病变均应按照 [弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 \(BCL-1\) 进行治疗](#)。

^c 典型免疫表型: CD10⁻、CD5⁻、CD20⁺、cyclin D1⁻、BCL2⁻滤泡。

^d Cyclin D1 的 IHC 结果阳性, 则无需对 t(11;14) 进行 IHC; [请参见 MANT-1](#)。

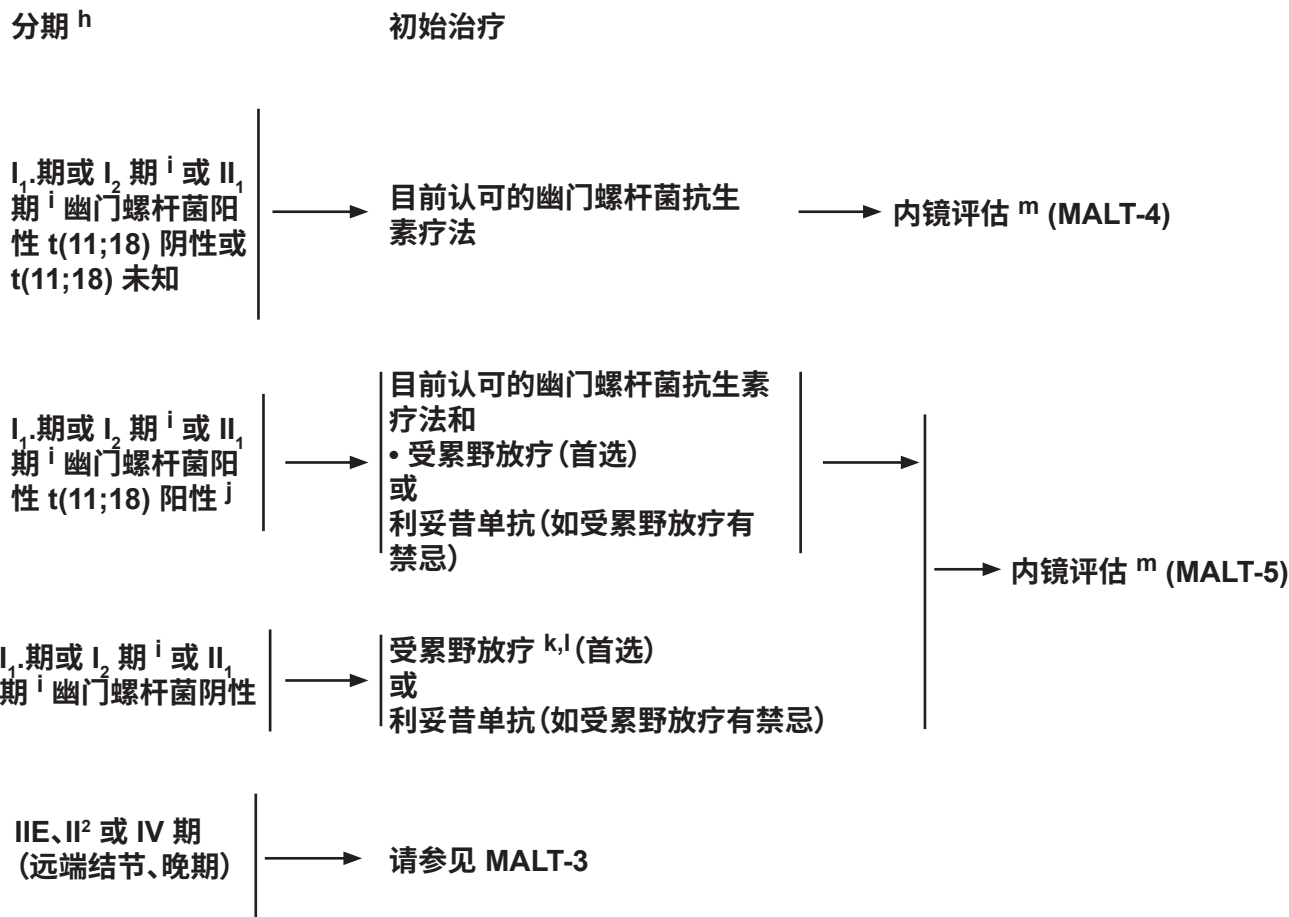
^e 伴 t(11;18) 的胃 MALT 淋巴瘤患者更容易出现局限性晚期疾病, 提示抗生素治疗对肿瘤无缓解 (<5%)。

^f 由于免疫治疗 + 化疗存在再激活风险, 因此适合进行乙肝检测。对无风险因素的患者检测乙型肝炎表面抗原和核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测 e 抗原 ([请参见 NHODG-B](#))。如果呈阳性, 则测定病毒载量并咨询消化科医师。

^g 这尤其适用于幽门螺杆菌阳性病例, 因为肿瘤缓解的概率与肿瘤浸润深度相关。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



请参见单克隆抗体和病毒再激活
([NHODG-B](#))

^h 请参见 Lugano 胃肠道淋巴瘤分期系统 ([MALT-A](#))。

ⁱ 黏膜下层或局部淋巴结受累不太可能因抗生素治疗而缓解。如果在评估后发现存在持续性疾病,可尽快考虑放疗。

^j t(11;18) 提示抗生素治疗对肿瘤无缓解 (<5%)。对这些患者采用抗生素根除幽门螺杆菌感染。对这些患者应考虑采用其他淋巴瘤治疗。Liu H, et al. Gastroenterology 2002;122:1286-1294.

^k 如果组织学和血清抗体显示幽门螺杆菌阴性,建议采用放疗。

^l 请参见放射治疗原则 ([NHODG-D](#))。

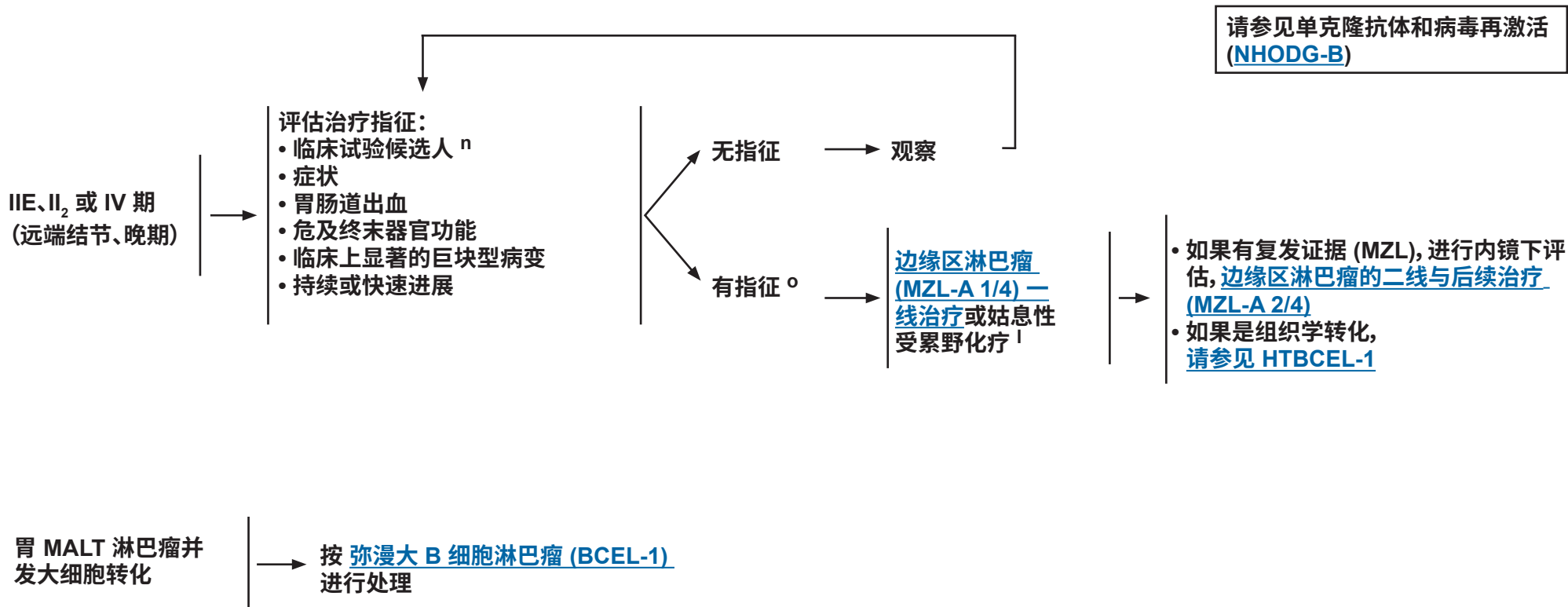
^m 如果再评价提示疾病缓慢缓解或无症状无进展,可能需要继续观察。在抗生素治疗后 3 个月即可观察到完全缓解,但可能需要更长时间才能达到(长达 18 个月)(2B 类)。

注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

分期^h

初始治疗

^h请参见 Lugano 胃肠道淋巴瘤分期系统 ([MALT-A](#))。^l[请参见放射治疗原则 \(NHODG-D\)](#)。ⁿ如果以传统疗法无法治愈, 考虑以试验疗法作为一线治疗。^o手术切除通常仅限于特定的临床情况, 即危及生命的出血。

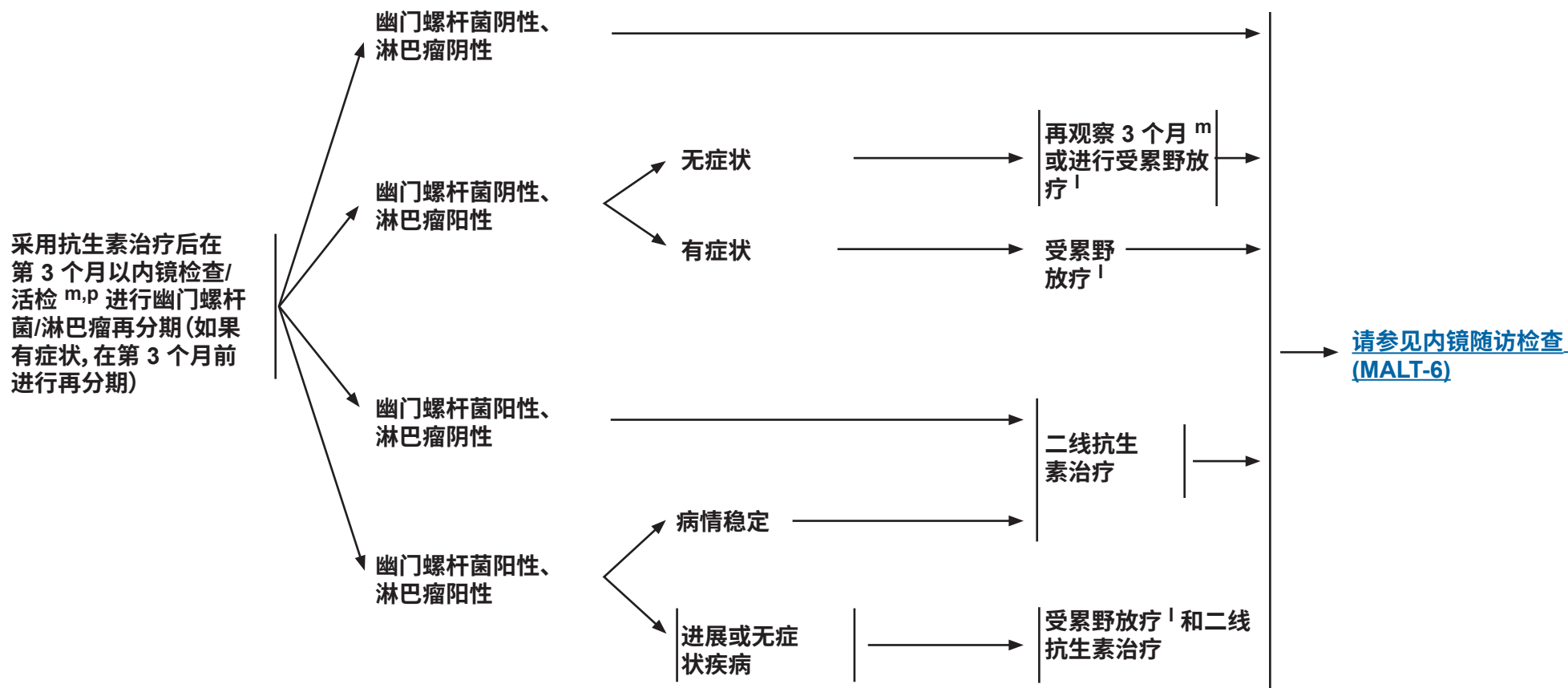
注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



3 个月再分期和内镜随访检查

抗生素治疗后



^l 请参见放射治疗原则 (NHODG-D)。

^m 如果再评价提示疾病缓慢缓解或无症状无进展,可能需要继续观察。在抗生素治疗后 3 个月即可观察到完全缓解,但可能需要更长时间才能达到(长达 18 个月)(2B 类)。

^p 标准按机构进行再次评估,排除幽门螺杆菌。活检排除大细胞淋巴瘤。任何区域的 DLBCL 病变均应按照 DLCBL (BCEL-1) 进行治疗。

注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。

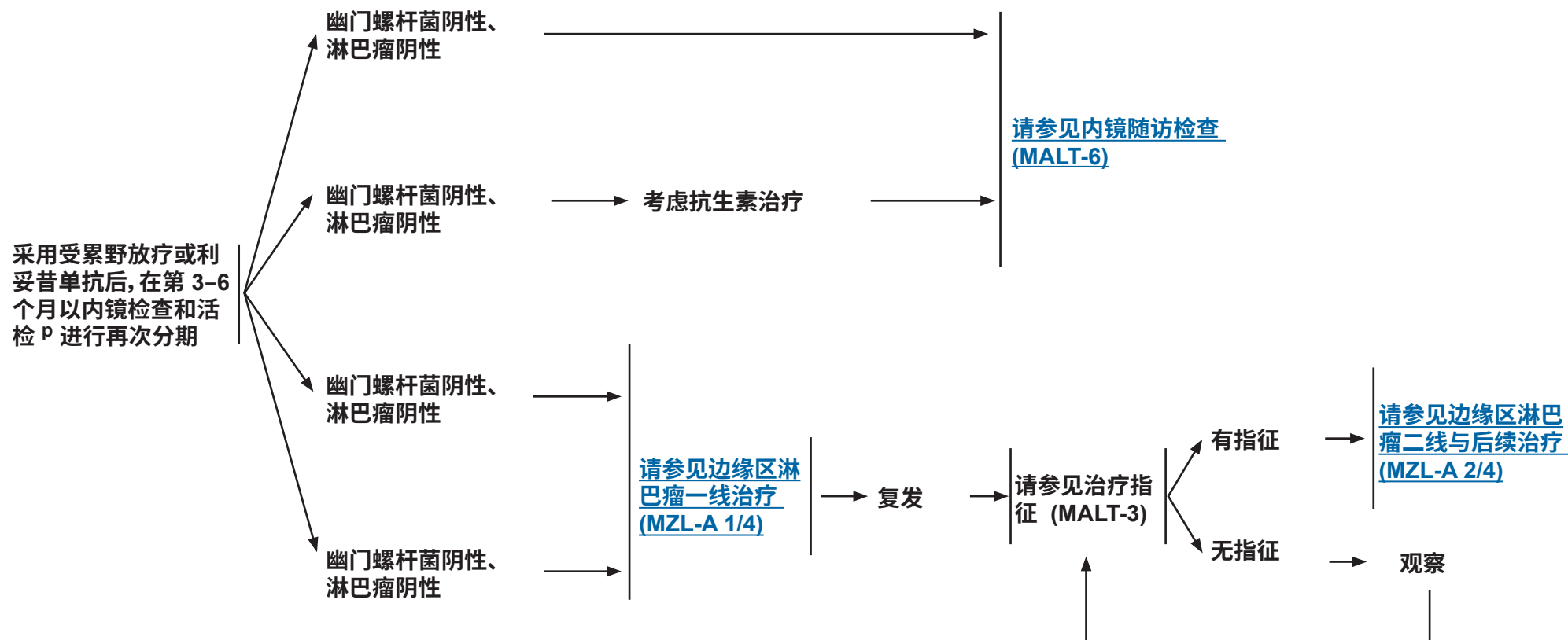
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



3-6 个月再分期和内镜随访检查

受累野放疗或利妥昔单抗治疗后

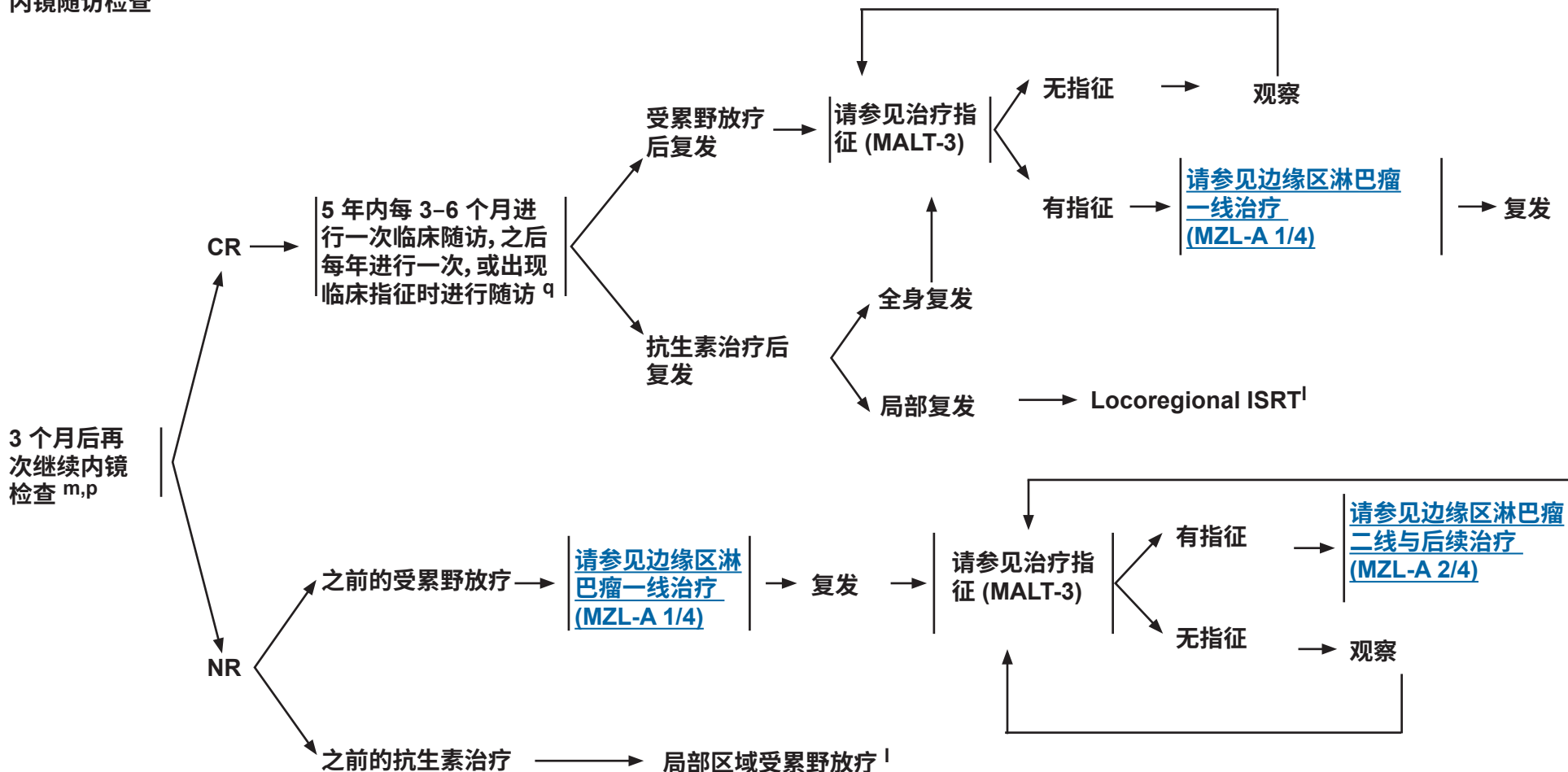
附加治疗



^P 标准按机构进行再次评估, 排除幽门螺杆菌。活检排除大细胞淋巴瘤。任何区域的 DLBCL 病变均应按照 DLCBL ([BCEL-1](#)) 进行治疗。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

内镜随访检查



^l 请参见放射治疗原则 (NHODG-D)。

^m 如果再评价提示疾病缓慢缓解或无症状无进展, 可能需要继续观察。在抗生素治疗后 3 个月即可观察到完全缓解, 但可能需要更长时间才能达到 (长达 18 个月) (2B 类)。

^p 标准按机构进行再次评估, 排除幽门螺杆菌。活检排除大细胞淋巴瘤。任何区域的 DLBCL 病变均应按照 DLCBL (BCEL-1) 进行治疗。

^q 内镜随访检查和影像检查的最佳间隔尚未可知。在 NCCN 成员机构, 内镜及影像学随访使用检查时实施的方法根据患者症状进行。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



胃 MALT 淋巴瘤分期:不同系统的比较

Lugano 胃肠道淋巴瘤分期系统	Ann arbor 分期系统的 Lugano 修订版	适用于胃淋巴瘤的 TNM 分期系统	肿瘤范围
I 期	局限于胃肠道 ^a		
	I ₁ = 粘膜、粘膜下层	I _E	T1 N0 M0 粘膜、粘膜下层
	I ₂ = 固有肌层、浆膜	I _E	T2 N0 M0 固有肌层
I _E		T3 N0 M0 浆膜	
II 期	扩散到腹腔		
	II ₁ = 局部淋巴结受累	II _E	T1-3 N1 M0 胃周淋巴结
	II ₂ = 远处淋巴结受累	II _E	T1-3 N2 M0 更远部位的淋巴结
III 期	突破浆膜层累及邻近器官或组织	III _E	T4 N0 M0 侵及邻近结构
IV 期 ^b	弥漫性结外受累或伴有横膈上淋巴结受累		T1-4 N3 M0
		IV	T1-4 N0-3 M1 横膈两侧淋巴结/ 远处转移(例如骨髓或者其他结外部位)

Zucca E, Bertoni F, Yahalom J, Isaacson P. Extranodal Marginal Zone B-cell Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT lymphoma) in Armitage et al eds. Non-Hodgkin's Lymphomas. Philadelphia: Lippincott, 2010:242. (<http://lww.com>)

^a 单个原发病灶或多个非连续性病灶。

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

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

**其他诊断检查^{a,b}****基本项目：**

- 充分的免疫表型分析以确定诊断^c
 - ▶ IHC 抗原谱：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、κ/λ、CD21 或 CD23、cyclin D1 有或无
 - ▶ 采用外周血和/或活检标本通过流式细胞术进行的细胞表面标志物分析：κ/λ、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10

某些情况下有用：

- 分子学分析检测：免疫球蛋白基因重排；如果存在浆细胞分化，以 *MYD88* 突变状态区分 WM 和 MZL；PCR 检测 t(11;18)
- 核型或 FISH：t(11;18)，t(11;14)，t(3;14)
- FISH 或 PCR：t(14;18)

检查**基本项目：**

- 体检，注意胃以外的部位^a
- 体能状态
- CBC + 分类计数
- 生化全项
- LDH
- 进行乙肝检测，^d 如果拟采用利妥昔单抗
- 丙型肝炎检测
- 如拟行 I、II 期疾病的放疗，则 PET/CT 扫描（包括颈部）为基本项目
- 如果计划进行全身治疗，则进行 PET/CT 扫描（包括颈部）和/或 C/A/P 增强 CT 扫描
- 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗或放疗）

特定情况下有用：

- 如果需要蒽环类抗生素或蒽醌类抗生素为基础的方案，行超声心动图或 MUGA 扫描
- 骨髓活检 ± 穿刺
- 内镜下多个解剖部位活检^e
- 用于神经系统评估或在增强 CT 禁忌的情况下进行增强 MRI
- 头/颈、颅内、眼附属器 MRI
- 自体免疫疾病检测，尤其是舍格伦综合征
- 讨论生育问题和精子储存
- 血清蛋白电泳 (SPEP)

[请参见初期治疗 \(NGMLT-2\)](#)

^a 典型非胃部位包括：肠（小肠及大肠）、乳腺、头颈、肺、硬脑膜、眼附属器、卵巢、腮腺、前列腺和唾液腺。已经报道多种感染性病原体与多个非胃部位淋巴瘤的发生有关，但在美国治疗并不需要测定这些病原体。

^b 本指南适用于非胃 MALT 淋巴瘤（非皮肤）；有关原发性皮肤边缘区淋巴瘤，请[参见原发性皮肤 B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines](#)。

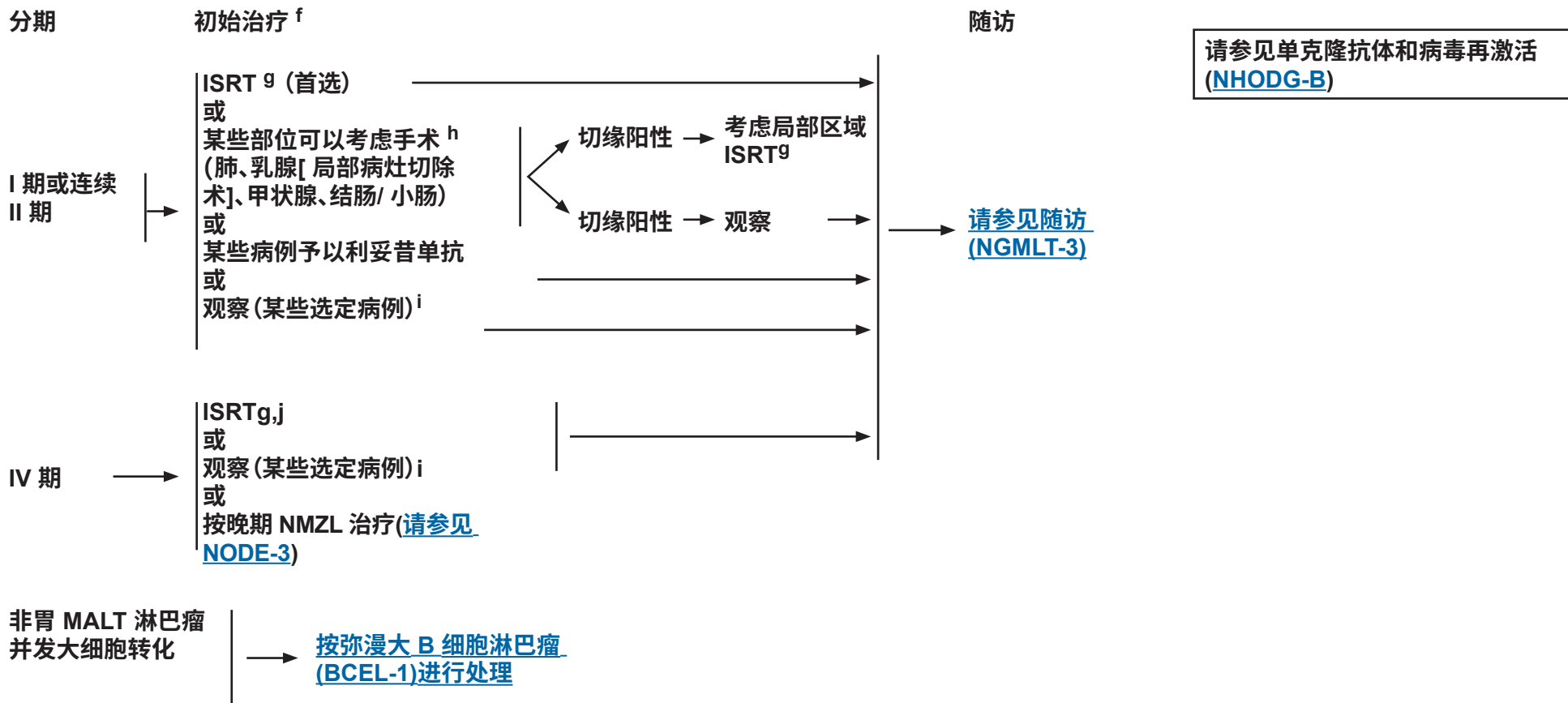
^c 典型免疫表型：CD10⁻、CD5⁻、CD20⁺、CD23^{-/+}、CD43^{-/+}、cyclin D1⁻、BCL2⁻滤泡。

^d 要求进行乙肝检测是因为免疫治疗 + 化疗所带来的病毒再激活的风险。对无风险因素的患者检测乙型肝炎表面抗原和核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测 e 抗原（[请参见 NHODG-B](#)）。如果呈阳性，则测定病毒载量并咨询消化科医师。

^e 当头部/颈部或肺部出现原发病灶时，考虑行胃肠道内镜检查。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



^f 根据眼部和皮肤边缘区淋巴瘤患者接受抗生素治疗后有好转的零星报道,一些医生会在开始其他治疗前先给予一个疗程的多西环素经验性治疗。
^g请参见放射治疗原则 (NHODG-D)。

^h 用于确诊的手术切除可能就是合适的治疗方法。

ⁱ 对于诊断性活检为切除或放疗可能导致显著发病率的患者,可考虑进行观察。

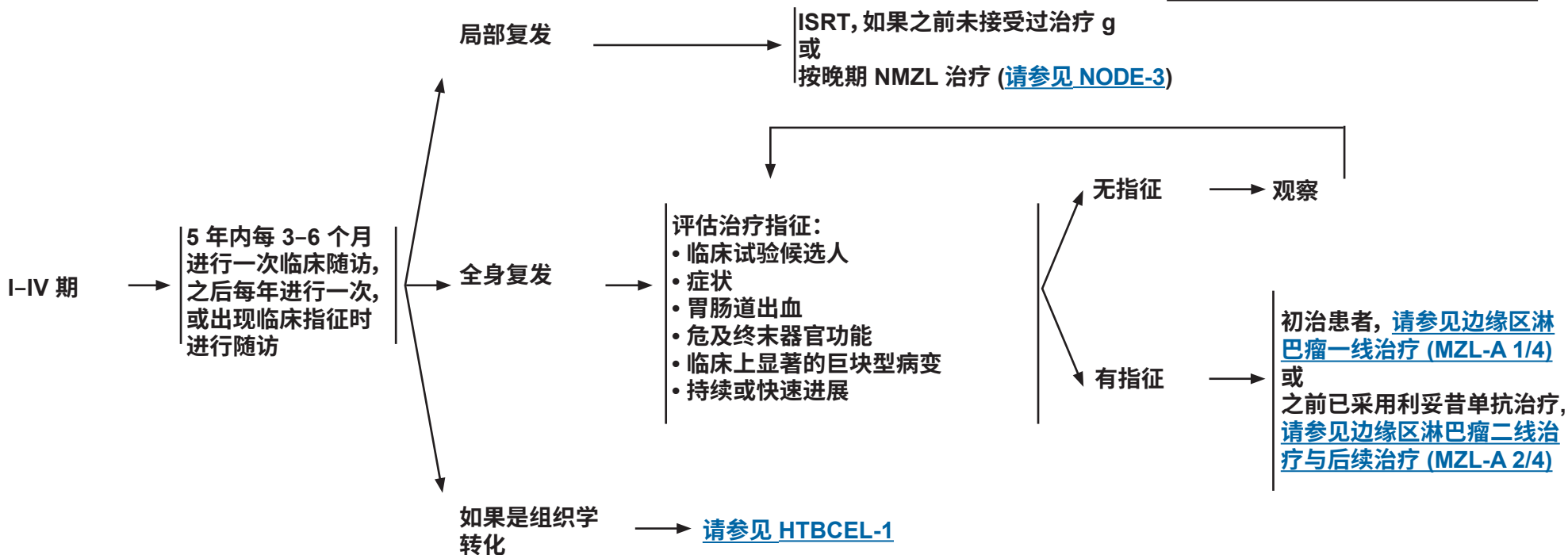
^j 对于有症状的部位,可能需要进行多部位根治性治疗(比如双侧眼眶疾病,其他部位无发病证据)或姑息性治疗。

注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。
 临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



分期 随访

请参见单克隆抗体和病毒再激活
([NHODG-B](#))



^g 请参见放射治疗原则 ([NHODG-D](#))。

^k 随访内容包括以前根据临床指征行采用的诊断性检查以及影像学检查。

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

其他诊断检查^a

基本项目：

- 充分的免疫表型分析以确定诊断^b
 - ▶ IHC 抗原谱：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、κ/λ、CD21 或 CD23、cyclin D1 有或无
 - ▶ 采用外周血和/或活检标本通过流式细胞术进行的细胞表面标志物分析：κ/λ、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10
- 病灶局限的年轻患者，应考虑为儿童型结内边缘区淋巴瘤。某些情况下有用：
- 分子学分析检测：免疫球蛋白基因重排；如果存在浆细胞分化，以 MYD88 突变状态区分 WM 和 MZL；PCR 检测 t(11;18)
- 核型或 FISH：t(11;18)，t(1;14)，del(13q)，del(7q)
- FISH 或 PCR：t(14;18)

检查

基本项目：

- 体检和体能状态
 - CBC + 分类计数
 - 生化全项
 - LDH
 - 乙肝检测^c，如果拟采用利妥昔单抗
 - 丙型肝炎检测
 - 如拟行 I、II 期疾病的放疗，则 PET/CT 扫描（包括颈部）为基本项目
 - 如果计划进行全身治疗，则进行 PET/CT 扫描（包括颈部）和/或 C/A/P 增强 CT 扫描
 - 骨髓活检 + 穿刺（如果考虑 ibritumomab tiuxetan；或如果计划采用 ISRT，记录临床 I-II 期疾病或评估原因不明的血细胞减少）^d
 - 评估排除结外原发病灶
 - ▶ 颈部淋巴结：眼睛、腮腺、甲状腺和唾液腺
 - ▶ 腋窝淋巴结：肺、乳腺和皮肤
 - ▶ 纵隔/肺门淋巴结：肺部
 - ▶ 腹部淋巴结：脾脏和胃肠淋巴结
 - ▶ 股沟/髂淋巴结：胃肠道和皮肤
 - 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗或放疗）
- 特定情况下有用：
- 如果需要蒽环类抗生素或蒽醌类抗生素为基础的方案，行超声心动图或 MUGA 扫描
 - 其他必要的影像学检查
 - 讨论生育问题和精子储存
 - 血清蛋白电泳 (SPEP)

I、II 期 [请参见](#)
NODE-2III、IV 期
[请参见](#)
NODE-3

^a 边缘区淋巴瘤 (MZL) 是一种罕见的疾病，最常见于结外 MALT 的淋巴结播散；必须与结节型滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤和慢性淋巴细胞性白血病 (CLL) 区分开来，所有这些都是更常见的。

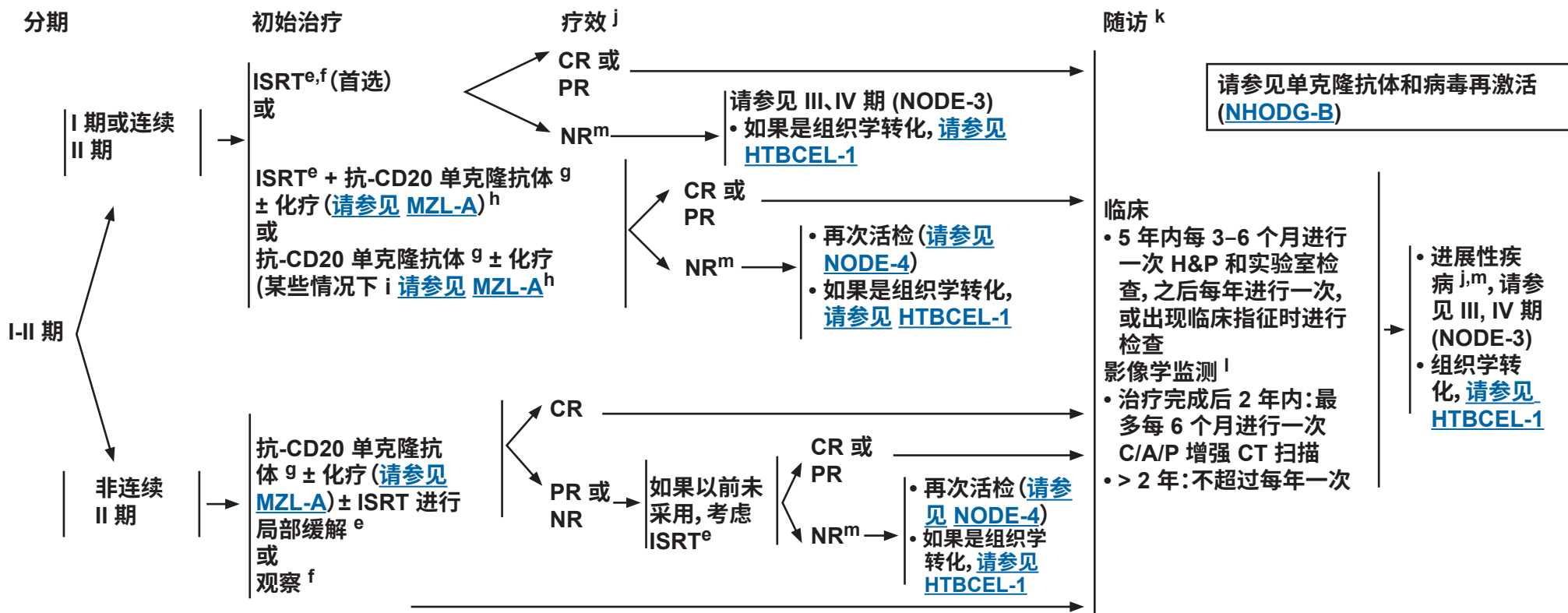
^b 典型免疫表型：CD10⁻、CD5⁻、CD20⁺、CD23^{-/+}、CD43^{-/+}、cyclin D1⁻、BCL2⁻滤泡。

^c 由于免疫治疗 + 化疗存在再激活风险，因此适合进行乙肝检测。对无风险因素的患者检测乙型肝炎表面抗原和核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测 e 抗原（请参见 [NHODG-B](#)）。如果呈阳性，则测定病毒载量并咨询消化科医师。

^d 单侧或者双侧空芯针活检 > 2 cm。如果考虑 ibritumomab tiuxetan，推荐双侧空芯针活检，病理医生应提供所有细胞组分的百分比以及累及骨髓的细胞组分的百分比。如果以观察作为初始治疗，骨髓活检可以延迟进行。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



^e 请参见放射治疗原则 ([NHODG-D](#))。

^f 在 ISRT 或全身治疗的潜在毒性超过潜在临床获益时 (咨询放射肿瘤医师后), 可能适合进行观察。

^g 抗-CD20 单克隆抗体包括利妥昔单抗或奥妥珠单抗。奥妥珠单抗不适合用于单药治疗。

^h 初始全身治疗可以提高无失败生存期 (FFS), 但是尚未显示其能够提高总体生存期。这些都是可供选择的治疗方法。

ⁱ 比如: 对于腹内或肠系膜大肿块 I 期的患者。

^j 请参见 [Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 \(NHODG-C\)](#)。PET/CT 扫描应通过 PET 五分法 (5-PS) 解读。

^k 随访包括根据临床指征在检查期间使用相同模式进行的诊断检查和影像学检查。只要出现临床指征均应进行影像学检查。影像学监测的成像建议共识请参见讨论部分。

^l 影像学监测用于监测无症状患者。当病变部位 (如骨骼) 只能通过 PET/CT 扫描显示时, 可以继续通过 PET/CT 扫描进行监测。

^m 考虑进展性疾病的患者中存在组织学转化的可能性, 特别是在 LDH 水平进行性升高、单一病灶不成比例地增大、出现结外病变或有新发 B 症状时。如果临床怀疑存在转化, FDG-PET 可能有助于确定疑似转化的区域。FDG-PET 扫描发现明显的异质性或 FDG 摄取增高部位可能存在转化, 活检部位应选择在 FDG 摄取最高的部位。功能影像学检查不能替代活检诊断组织学转化。一旦证实组织学转化, 应采用基于萘环类抗生素的治疗方案。请参见组织学转化的治疗 ([HTBCEL-1](#))。

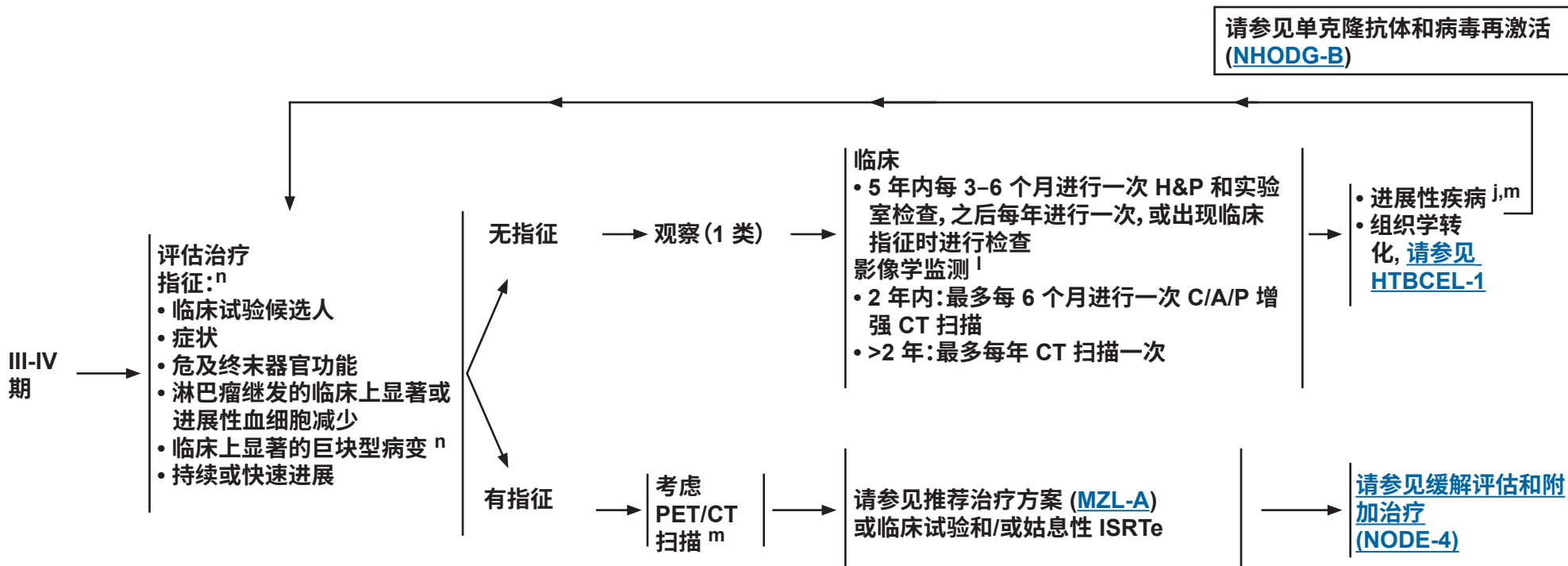
注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



分期

治疗和随访^k



^e 请参见放射治疗原则 (NHODG-D)。

^j 请参见 Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 (NHODG-C)。PET/CT scan should be interpreted via the PET Five-Point Scale (5-PS)。

^k 随访包括根据临床指征在检查期间使用相同模式进行的诊断检查和影像学检查。只要出现临床指征均应进行影像学检查。影像学监测的成像建议共识请参见讨论部分

^l 影像学监测用于监测无症状患者。当病变部位(如骨骼)只能通过 PET/CT 扫描显示时,可以继续通过 PET/CT 扫描进行监测。

^m 考虑进展性疾病的患者中存在组织学转化的可能性,特别是在 LDH 水平进行性升高、单一病灶不成比例地增大、出现结外病变或有新发 B 症状时。如果临床怀疑存在转化,FDG-PET 可能有助于确定疑似转化的区域。FDG-PET 扫描发现明显的异质性或 FDG 摄取增高部位可能存在转化,活检部位应选择在 FDG 摄取最高的部位。功能影像学检查不能替代活检诊断组织学转化。一旦证实组织学转化,应采用基于蒽环类抗毒素的治疗方案。请参见组织学转化的治疗 (HTBCEL-1)。

ⁿ 请参见 GELF 标准 (FOLL-A)。

注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。

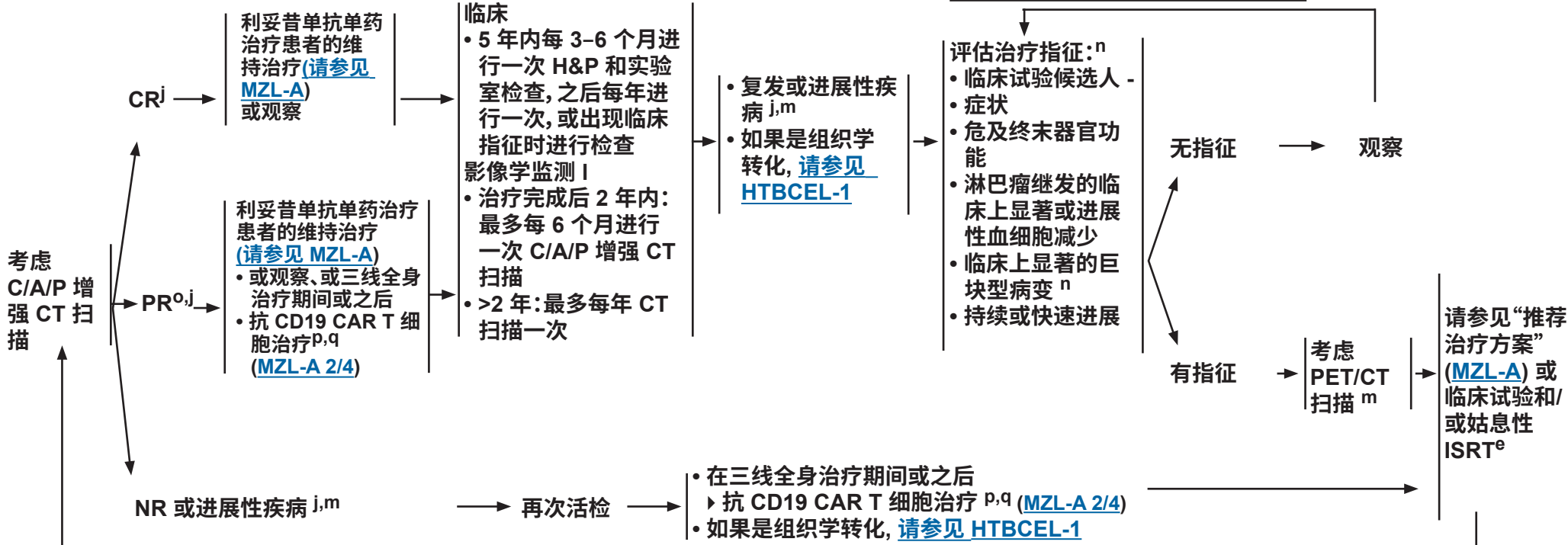
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

缓解评估^k和附加治疗

随访^k

请参见单克隆抗体和病毒再激活
(NHODG-B)

二线与后续治疗



^e 请参见放射治疗原则 (NHODG-D)。

^j 请参见 Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 (NHODG-C)。PET/CT 扫描应通过 PET 五分法 (5-PS) 解读。

^k 随访包括根据临床指征在检查期间使用相同模式进行的诊断检查和影像学检查。只要出现临床指征均应进行影像学检查。影像学监测的成像建议共识请参见讨论部分。

^l 影像学监测用于监测无症状患者。当病变部位 (如骨骼) 只能通过 PET/CT 扫描显示时, 可以继续通过 PET/CT 扫描进行监测。

^m 考虑进展性疾病的患者中存在组织学转化的可能性, 特别是在 LDH 水平进行性升高、单一病灶不成比例地增大、出现结外病变或有新发 B 症状时。如果临床怀疑存在转化, FDG-PET 可能有助于确定疑似转化的区域。FDG-PET 扫描发现明显的异质性或 FDG 摄取增高部位可能存在转化, 活检部位应选择 FDG 摄取最高的部位。影像学检查不能替代活检诊断组织学转化。一旦证实组织学转化, 应采用基于蒽环类抗生素的治疗方案。请参见组织学转化的治疗 (HTBCEL-1)。

ⁿ 请参见 GELF 标准 (FOLL-A)。

^o PET 阳性 PR 与 PFS 缩短相关 (请参见讨论); 但是, 在此时的补充治疗还没有显示能改变结局。

^p This includes ≥ 2 of chemoimmunotherapy regimens. For example, prior treatment with BR and RCHOP.

^q 请参见嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞疗法患者治疗指南 (NHODG-F)。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

其他诊断检查^a

基本项目：

- 充分的免疫表型分析以确定诊断^b
 - ▶ IHC 抗原谱：CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、κ/λ、CD21 或 CD23、cyclin D1、IgD、CD43、annexin A1；有或无
 - ▶ 采用外周血和/或活检标本通过流式细胞术进行的细胞表面标志物分析：κ/λ、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10、CD43、CD103

某些情况下有用：

- 分子学分析检测：免疫球蛋白基因重排如果存在浆细胞分化，以 *MYD88* 突变状态区分 WM 和 MZL；^c *BRAF* 突变状态，通过 IHC 或测序区分 MZL 和 HCL；PCR 检测 t(11;18)
- 核型或 FISH：CLL 检测；t(11;18)，t(11;14)，del(7q)
- FISH 或 PCR：t(14;18)

检查

基本项目：

- 体检和体能状态
- CBC + 分类计数
- 生化全项
- LDH
- 乙肝检测，^d 如果拟采用利妥昔单抗
- 丙型肝炎检测
- C/A/P 扫描或其他疑似部位的增强 CT 扫描
- 骨髓活检 + 穿刺
- 血清蛋白电泳 (SPEP) 和/或免疫球蛋白定量
- 育龄期妇女进行的妊娠试验 (如拟行化疗或放疗)

特定情况下有用：

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

请参见治疗
(SPLN-2)

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

^b 典型的免疫表型：CD10-、CD5-、CD20+、CD23-/+、CD43-/+ 和 cyclin D1-、BCL2 滤泡、annexin A1、CD103- (与毛细胞白血病相鉴别)，同时表达 IgM 和 IgD。

^c *NOTCH2* 和 *KLF2* 突变状态有助于将 SMZL 与其他 B 细胞淋巴瘤亚型区分开来。

^d 要求进行乙肝检测是因为免疫治疗 + 化疗所带来的病毒再激活的风险。对无风险因素的患者检测乙型肝炎表面抗原和核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测 e 抗原 (请参见 [NHODG-B](#))。如果呈阳性，则测定病毒载量并咨询消化科医师。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



临床表现

治疗

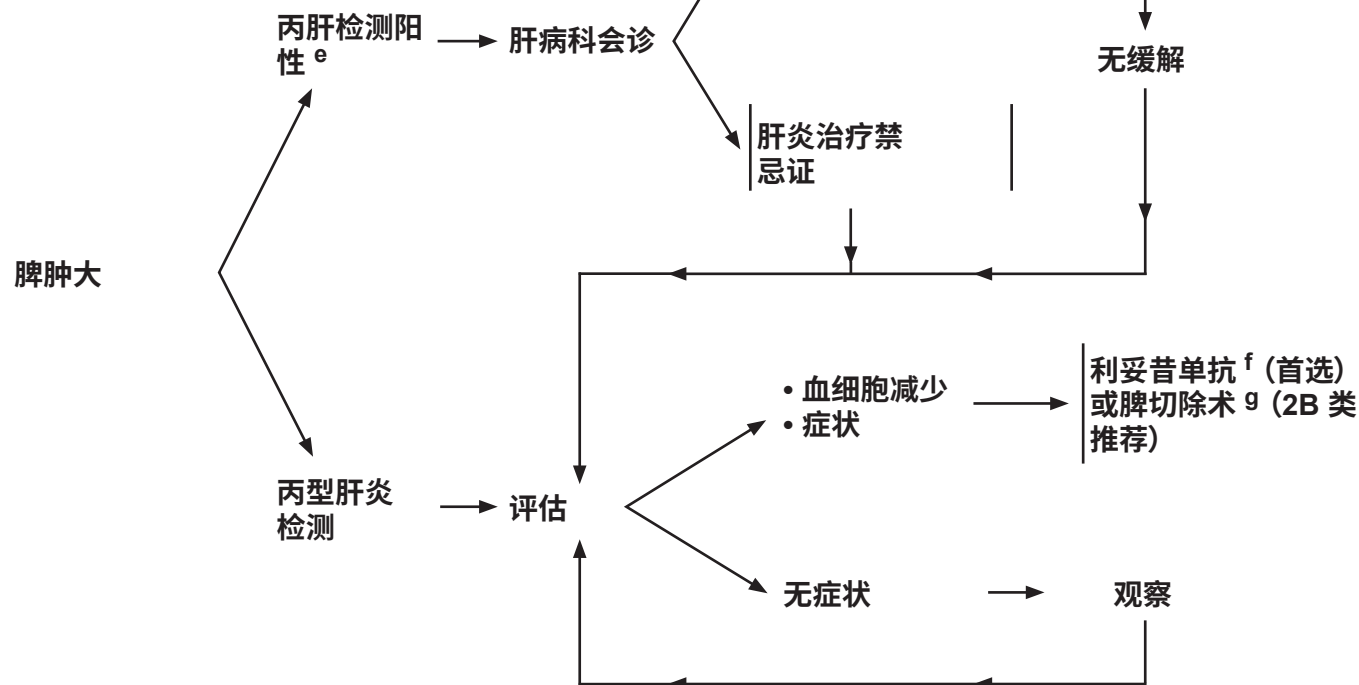
随访

无症状、无进展性血
细胞减少、无脾肿大

观察

注意预防肿瘤溶解综合征 (请参见
[NHODG-B](#))

请参见单克隆抗体和病毒再激活
([NHODG-B](#))



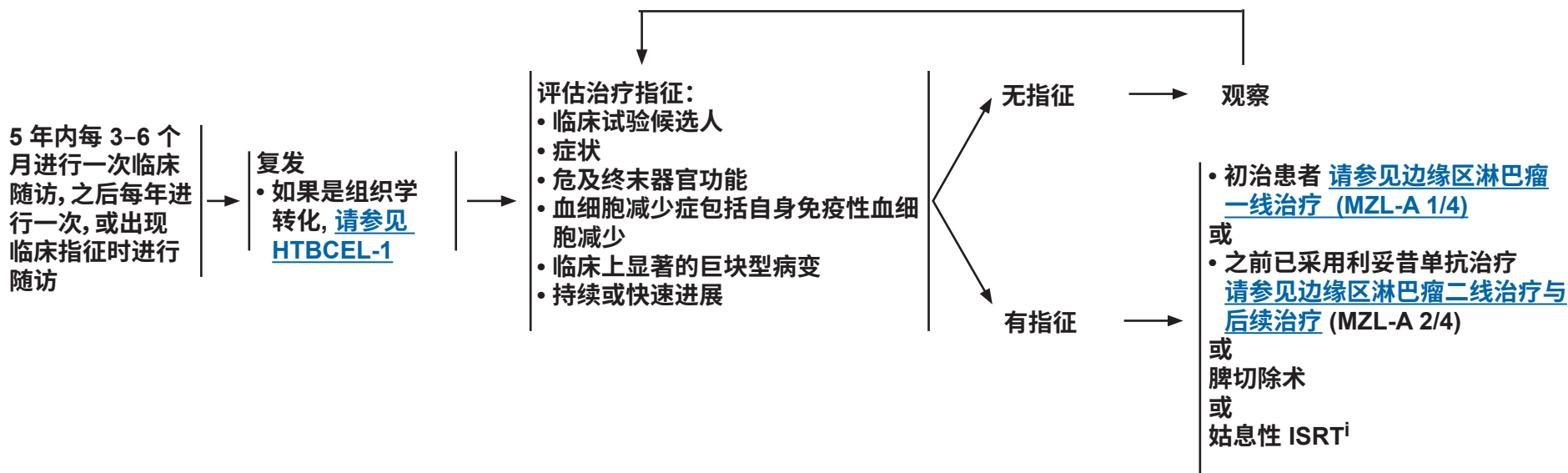
^e 如果累及肝脏且丙肝检测阳性, 采用适当的丙肝治疗方案治疗。

^f Tsimberidou AM, et al. Cancer 2006;107:125-135.

^g 在脾切除术前应至少提前 2 周接种肺炎球菌、脑膜炎球菌、流感嗜血杆菌和丙肝疫苗。

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

**随访**^h 随访包括根据临床指征在检查期间使用相同模式进行的诊断检查和影像学检查。ⁱ [请参见放射治疗原则 \(NHODG-D\)](#)。

注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

**推荐治疗方案^a**
FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的适当替代品。^c**一线治疗^b****首选方案(按字母顺序排列)**

- 苯达莫司汀 + 利妥昔单抗
- CHOP (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松) + 利妥昔单抗
- CVP (环磷酰胺、长春新碱、泼尼松) + 利妥昔单抗
- SMZL 采用利妥昔单抗(每周 375 mg/m², 4 剂)^b

其他推荐方案:

- 来那度胺 + 利妥昔单抗 (2B 类推荐)
- 利妥昔单抗(每周 375 mg/m², 共 4 剂), 用于结外 (MALT) 和结节型 MZL

年老体弱者的一线治疗^b
(如果主治医师预计以上方案均不耐受)

- **首选方案**
- 利妥昔单抗(每周 375 mg/m², 4 剂)
- **其他推荐方案:**
- 苯丁酸氮芥 ± 利妥昔单抗
- 环磷酰胺 ± 利妥昔单抗

一线延长治疗(可选)

- 利妥昔单抗巩固治疗: 每 8-12 周给与 375 mg/m² 1 次, 持续 2 年

[请参见二线与后续治疗 \(MZL-A 2/4\)](#)

注意预防肿瘤溶解综合征(请参见 NHODG-B)
请参见单克隆抗体和病毒再激活 (NHODG-B)

a 请参见方案的参考文献 ([MZL-A 4/4](#))。

b 治疗的选择需要考虑的因素很多, 包括年龄、合并症和将来治疗的可能性(如辅以自体干细胞解救 [ASCR] 的大剂量化疗 [HDT])。因此, 治疗选择是高度个体化的。

c 患者通过静脉输注接受首剂全剂量利妥昔单抗后, 可使用利妥昔单抗和透明质酸酶皮下注射替代利妥昔单抗。这种替代不能用于与 ibritumomab tiuxetan 联合使用的利妥昔单抗。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

推荐治疗方案^aFDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的适当替代品。^c

二线与后续治疗

- 首选方案(按字母顺序排列)
- 苯达莫司汀 + 奥妥珠单抗(如果之前已接受奥妥珠单抗治疗, 不推荐使用) 苯达莫司汀 + 利妥昔单抗(如果之前已接受苯达莫司汀治疗, 不推荐使用)
- BTK 抑制剂
 - ▶ 伊布替尼^{d,e}
 - ▶ 泽布替尼^{d,e}(至少一种先前基于抗 CD20-mAB 的方案后复发性或难治性病变)
- CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松) + 利妥昔单抗
- CVP(环磷酰胺、长春新碱、泼尼松) + 利妥昔单抗
- 来那度胺 + 利妥昔单抗

其他推荐方案(按类别按字母顺序排列)

- PI3K 抑制剂
 - ▶ 之前 2 次治疗的复发/难治性疾病^d
 - ◇ Copanlisib
- 利妥昔单抗(如果缓解期限更长)
- Ibritumomab tiuxetan g(2B 类)
- CHOP + 奥妥珠单抗(2B 类推荐)
- CVP + 奥妥珠单抗
- 来那度胺 + 奥妥珠单抗

老年体弱者的二线与后续治疗(如果主治医师预计组合化学免疫治疗不耐受)

首选方案(按字母顺序排列)

- BTK 抑制剂
 - ▶ 伊布替尼^{d,e}
 - ▶ 泽布替尼^{d,e}(至少一种先前基于抗 CD20-mAB 的方案后复发性或难治性病变) 来那度胺 + 利妥昔单抗
- 来那度胺 + 利妥昔单抗
- 利妥昔单抗(每周 375 mg/m², 4 剂)

其他推荐方案(按字母顺序排列)

- 苯丁酸氮芥 ± 利妥昔单抗
- 环磷酰胺 ± 利妥昔单抗

[请参见二线巩固或延长剂量 \(MZL-A3/4\)](#)[请参见三线巩固与后续治疗 \(MZL-A3/4\)](#)[请参见 MZL-A 3/4 中的脚注](#)注意预防肿瘤溶解综合征(请参见 [NHODG-B](#))
请参见单克隆抗体和病毒再激活([NHODG-B](#))注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

**推荐治疗方案^a****二线巩固或延长剂量(可选)**

- **首选方案**
- 如果复发疾病采用苯达莫司汀 + 奥妥珠单抗治疗, 那么利妥昔单抗难治性疾病采用奥妥珠单抗维持治疗(每 8 周 1 g, 共 12 剂)
- **其他推荐方案:**
- 大剂量化疗联合自体干细胞解救
- 对于高度选择的患者也可考虑异基因造血细胞移植ⁱ

三线与后续治疗

- 抗 CD-19 CAR T 细胞治疗
 - ▶ 阿基仑赛^{g,h} (若之前未提供)

注意预防肿瘤溶解综合征(请参见 [NHODG-B](#))
请参见单克隆抗体和病毒再激活([NHODG-B](#))

^a 请参见方案的参考文献 ([MZL-A 4/4](#))。

^c 患者通过静脉输注接受首剂全剂量利妥昔单抗后, 可使用利妥昔单抗和透明质酸酶皮下注射替代利妥昔单抗。这种替代不适用于利妥昔单抗和 ibritumomab tiuxetan 联合应用时。

^d 请参见使用小分子抑制剂的**特别注意事项** ([NHODG-E](#))。

^e 对于不耐受伊布替尼或对其有禁忌证的患者, 考虑其他 BTKi (阿可替尼或泽布替尼)。

^f 入选的患者需要具备足够的骨髓细胞 (>15%)、<25% 的骨髓受累和血小板计数 >100,000。对于既往接受过自体干细胞解救的患者, 强烈建议转诊至三级医疗中心接受 ibritumomab tiuxetan 治疗。如果考虑 ibritumomab tiuxetan, 推荐双侧空芯针活检, 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。截至 2010 年, 最新数据显示使用放射免疫治疗存在增加骨髓异常增生综合征 (MDS) 风险的趋势。建议对接受放射免疫治疗的患者进行 MDS 标志物的细胞遗传学/FISH 评估。

^g 请参见**嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞疗法患者治疗指南** ([NHODG-F](#))。

^h 这包括 ≥2 的化学免疫治疗方案。比如: 既往以 BR 和 RCHOP 进行的治疗。

ⁱ 选择的病例包括动员失败和骨髓持续受累患者。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



一线治疗

苯丁酸氮芥 ± 利妥昔单抗

Zucca E, Conconi A, Martinelli G, et al. Final results of the IELSG-19 randomized trial of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Improved event-free and progression-free survival with rituximab plus chlorambucil versus either chlorambucil or rituximab monotherapy. *J Clin Oncol* 2017;35:1905-1912.

RCHOP/RCVP/BR

Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381:1203-1210.

Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014;123:2944-2952.

Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, et al. Long-term results of a phase 2 study of rituximab and bendamustine for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood* 2017;130:1772-1774.

Ibrutinomab tiuxetan

Lossos IS, Fabregas JC, Koru-Sengul T, et al. Phase II study of (90)Y Ibrutinomab tiuxetan in patients with previously untreated marginal zone lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2015;56:1750-1755.

来那度胺 + 利妥昔单抗

Fowler NH, Davis RE, Rawal S, et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1311-1318.

利妥昔单抗 (SMZL 首选)

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. Else M, Marin-Niebla A, de la Cruz F, et al. Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol* 2012;159:322-328.

Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK, et al. Treatment of splenic marginal zone lymphoma with rituximab monotherapy: progress report and comparison with splenectomy. *Oncologist* 2013;18:190-197.

一线延长治疗 (可选)

以利妥昔单抗作为延长剂量

Williams ME, Hong F, Gascoyne RD, et al. Rituximab extended schedule or retreatment trial for low tumour burden non-follicular indolent B-cell non-Hodgkin lymphomas: Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402. *Br J Haematol* 2016;173:867-875.

推荐治疗方案

参考文献

二线与后续治疗

本达莫司汀 + 奥妥珠单抗

Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093.

Copanlisib

Panayiotidis P, Follows GA, Mollica L, et al. Efficacy and safety of copanlisib in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma. *Blood Adv* 2021;5:823-828.

Ibrutinomab tiuxetan

Vanazzi A, Grana C, Crosta C, et al. Efficacy of (9)(0)Yttrium-ibrutinomab tiuxetan in relapsed/refractory extranodal marginal-zone lymphoma. *Hematol Oncol* 2014;32:10-15.

伊布替尼

Noy A, de Vos S, Thieblemont C, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood* 2017;129:2224-2232.

来那度胺 + 利妥昔单抗

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

Sacchi S, Marcheselli R, Bari A, et al. Safety and efficacy of lenalidomide in combination with rituximab in recurrent indolent non-follicular lymphoma: final results of a phase II study conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica* 2016;101:e196.

二线巩固或延长剂量 (可选)

利妥昔单抗难治性疾病的奥妥珠单抗维持治疗

Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093.

CAR T 细胞治疗

阿基仑赛

Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:91-103.

Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Long-Term Follow-up Analysis of ZUMA-5: A Phase 2 Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) [abstract]. *Blood* 2021;138:Abstract 93.

注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



其他诊断检查

基本项目：

- 充分的免疫表型分析以确定诊断^a
 - ▶ IHC 抗原谱：CD20、CD3、CD5、cyclin D1、CD10、CD21、CD23、BCL2、BCL6、SOX11、Ki-67^b
 - 有或无
 - ▶ 采用外周血和/或活检标本通过流式细胞术进行的细胞表面标志物分析：κ/λ、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10、CD200
 - TP53 测序^c
- 某些情况下有用：
- IHC：LEF1 可能有助于区别变异型 CLL；SOX11 或 IGHV 测序可能有助于确定临床惰性^d MCL；也可能有助于诊断 CCND1-MCL。
 - 核型或 FISH：t(11;14)、FISH 检测 CCND2 和 CCND3 重排也可能有助于诊断 CCND1-MCL

检查

基本项目：

- 体格检查：注意淋巴结区域，包括韦氏环，以及肝脏和脾脏的大小
 - 体能状态
 - B 症状
 - CBC + 分类计数
 - 生化全项
 - LDH
 - 如果计划对 I、II 期疾病进行 RT，则 PET/CT 扫描（包括颈部）至关重要
 - 如果计划进行全身治疗，则进行 PET/CT 扫描（包括颈部）和/或 C/A/P 增强 CT 扫描
 - 乙肝检测^e，如果计划使用利妥昔单抗
 - 如果适合以蒽环类抗生素或蒽醌类抗生素为基础的治疗方案，则进行超声心动图或 MUGA 扫描
 - 育龄期妇女进行的妊娠试验（如拟行化疗或放疗）
- 某些情况下有用：
- 内镜/结肠镜检查^f
 - 骨髓活检 + 穿刺
 - 颈部增强 CT
 - 尿酸
 - β2-微球蛋白
 - 丙型肝炎检测
 - 腰椎穿刺（针对急变或 CNS 症状）
 - 讨论生育问题和精子储存

请参见 I、II 期
(MANT-2)

请参见 II 期巨
块型，III、IV 期
(MANT-3)

^a 典型免疫表型：CD5+、CD20+、CD43+、CD23-/+、cyclin D1+、CD10-/+。注：部分 MCL 病例可能为 CD5- 或 CD23+。如果怀疑诊断，应进行 cyclin D1 染色或 t(11;14) FISH。存在具有其他典型免疫表型的罕见 CCND1-MCL (< 5%) 病例。

^b 淋巴结中 Ki-67 增殖指数 < 30% 与预后良好有关。

^c TP53 突变与接受移植等常规治疗的患者的预后不良有关。强烈建议对这些患者进行临床试验。IHC 检测的 TP53 并不是经验证的 TP53 突变状态或 del(17p) 状态的替代标志物。

^d 惰性疾病最常见的生物标志物：SOX11-[IGHV 突变]。典型临床表现：白血病非淋巴结 CLL 样伴脾肿大，肿瘤负荷低，Ki-67 增殖指数 < 10%。

^e 由于免疫治疗 + 化疗存在再激活风险，因此适合进行乙肝检测。对无风险因素的患者检测乙型肝炎表面抗原和核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测 e 抗原（请参见 NHODG-B）。如果呈阳性，则测定病毒载量并咨询消化科医师

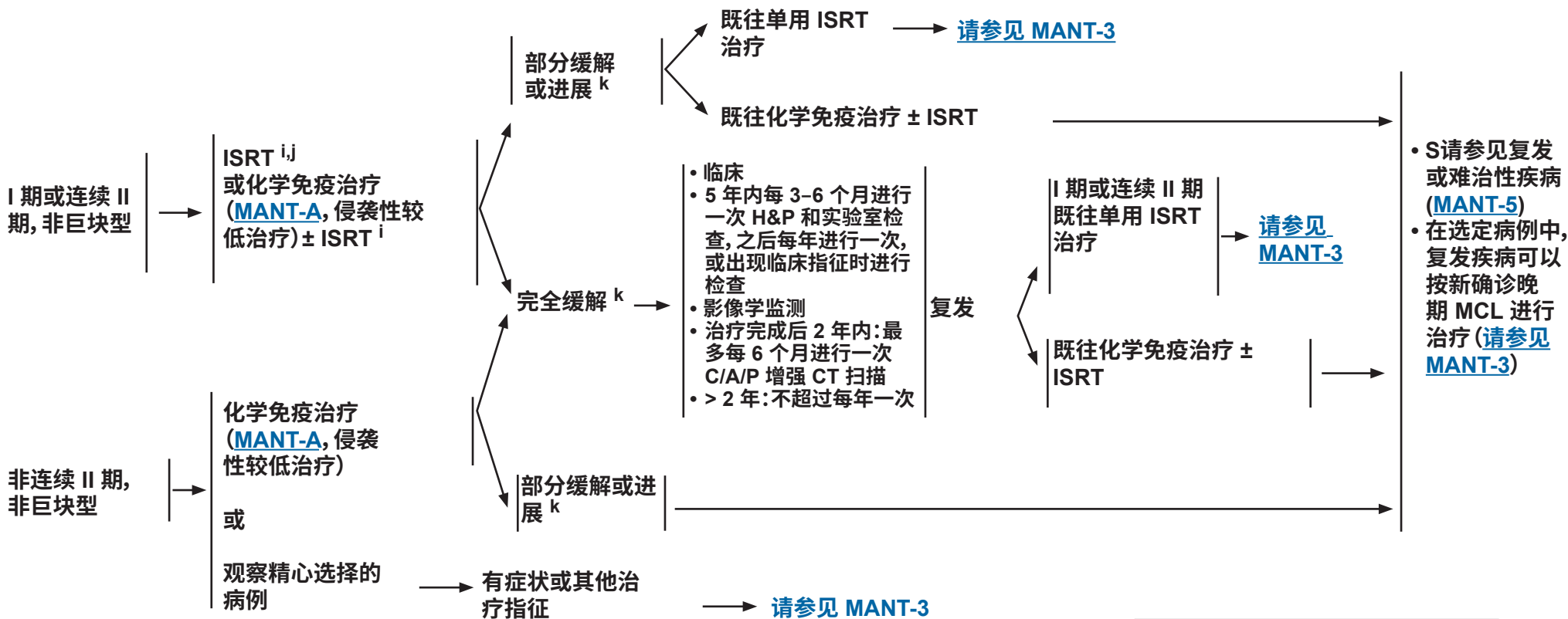
^f 对于确认 I-II 期疾病至关重要。详情请参见讨论。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



分期^g 诱导治疗^h 初始治疗 随访^l/附加治疗 二线治疗



注意预防肿瘤溶解综合征 (请参见 NHODG-B)
请参见单克隆抗体和病毒再激活 (NHODG-B)

^g 局限性表现极为罕见。

^h 出于计划目的, 建议尽早转诊进行高剂量干细胞解救治疗。

ⁱ 请参见放射治疗原则 (NHODG-D)。

^j Leitch HA, et al. Ann Oncol 2003;14:1555-1561.

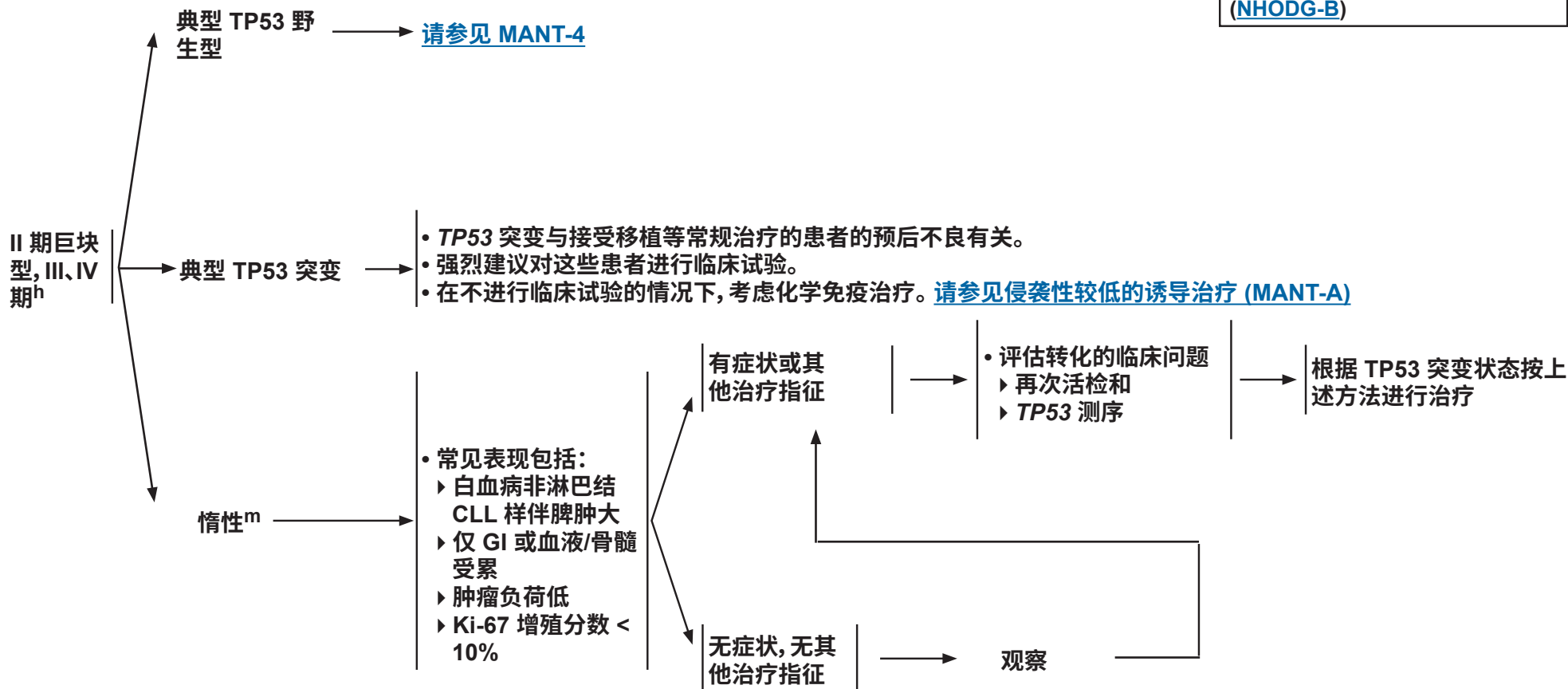
^k 请参见 Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 (NHODG-C)。

^l 随访包括根据临床指征在检查期间使用相同模式进行的诊断检查和影像学检查。

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

治疗和随访^l



注意预防肿瘤溶解综合征 ([请参见 NHODG-B](#))

请参见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))

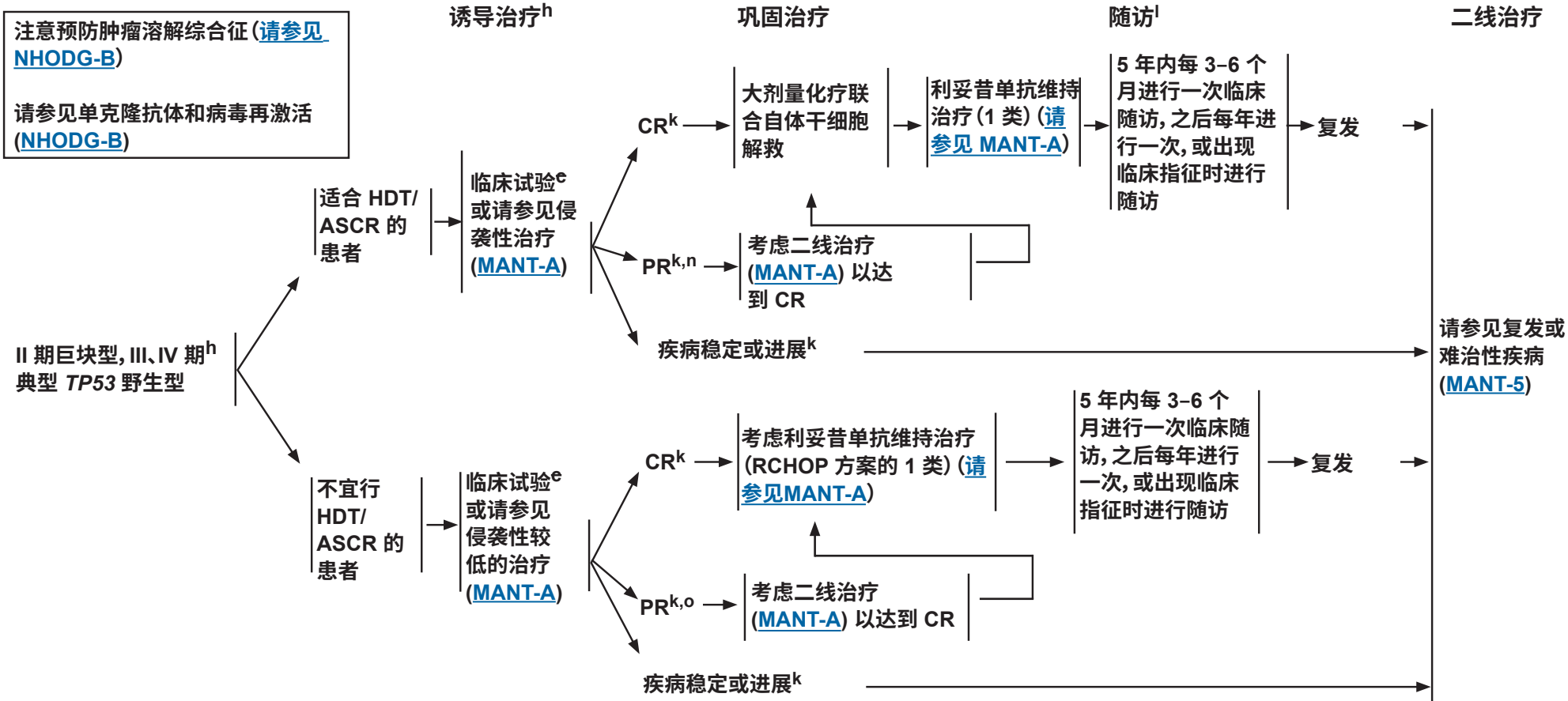
^h 出于计划目的, 建议尽早转诊进行高剂量干细胞解救治疗。

^l 随访包括根据临床指征在检查期间使用相同模式进行的诊断检查和影像学检查。

^m 惰性疾病最常见的生物标志物: SOX11-(IGHV 突变)。

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



^h 出于计划目的, 建议尽早转诊进行高剂量干细胞解救治疗。

^k 请参见 [Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 \(NHODG-C\)](#)。

^l 随访包括根据临床指征在检查期间使用相同模式进行的诊断检查和影像学检查。

ⁿ 达到接近 CR 的患者可继续接受 HDT/ASCR。获得极轻微 PR 伴实质性疾病的患者应视为疾病稳定、难治性患者。获得非常好 PR 的患者可接受附加治疗以达到 CR, 从而实现继续接受 HDT/ASCR 的目标。

^o 可观察到非常好 PR 以上疗效的患者, 或考虑利妥昔单抗维持治疗。获得极轻微 PR 伴实质性疾病的患者应视为疾病稳定、难治性患者。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

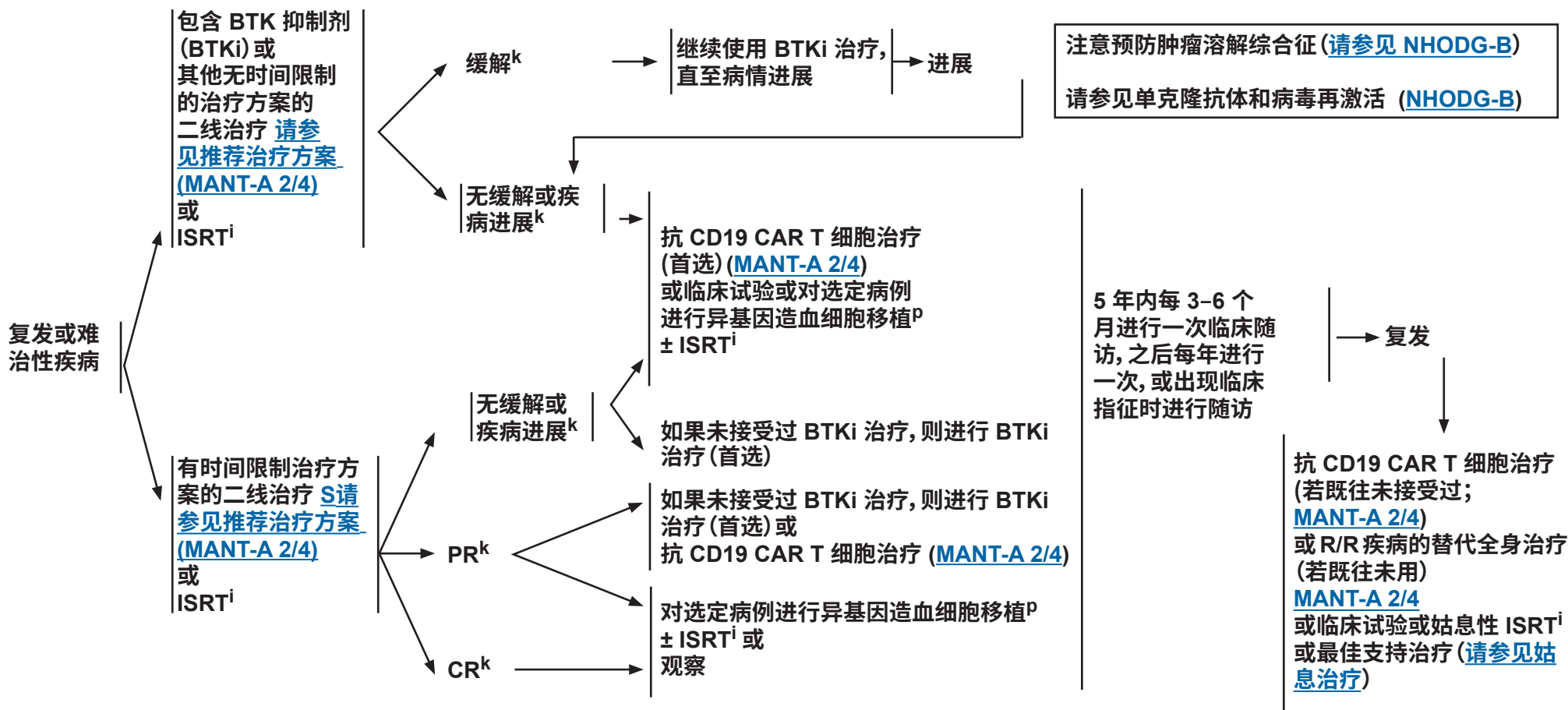


复发/难治性疾病

巩固/附加治疗

随访ⁱ

第二次或更多次复发



ⁱ 请参见放射治疗原则 ([NHODG-D](#))。

^k 请参见 Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 ([NHODG-C](#))。

ⁱ 随访包括根据临床指征在检查期间使用相同模式进行的诊断检查和影像学检查。

^p 选定病例包括动员失败或骨髓持续受累患者。

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



推荐治疗方案^a
FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的适当替代品。^b

诱导治疗	
侵袭性治疗	<p>首选方案</p> <ul style="list-style-type: none"> • RDHA (利妥昔单抗、地塞米松、阿糖胞苷) + 铂类 (卡铂、顺铂或奥沙利铂) • 交替 RCHOP/RDHAP (利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松) / (利妥昔单抗、地塞米松、阿糖胞苷、顺铂) • NORDIC 方案 (利妥昔单抗 + 环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、泼尼松 [maxi-CHOP] 的剂量强化诱导免疫化疗) 与利妥昔单抗 + 大剂量阿糖胞苷交替使用 • HyperCVAD (环磷酰胺、长春新碱、多柔比星和地塞米松与高剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替使用) + 利妥昔单抗^c (注:关于是否需要采用 HDT/ASCR 巩固治疗的数据存在矛盾。) • 利妥昔单抗、苯达莫司汀继以利妥昔单抗、大剂量阿糖胞苷 <p>其他推荐方案:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 苯达莫司汀^d + 利妥昔单抗 (2B 类)
侵袭性较低治疗	<p>首选</p> <ul style="list-style-type: none"> • 苯达莫司汀 + 利妥昔单抗 • VR-CAP (硼替佐米、利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和泼尼松) • RCHOP^e • 来那度胺 + 利妥昔单抗 <p>其他推荐方案:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 65 岁以上患者采用改良的利妥昔单抗-HyperCVAD • RBAC500 (利妥昔单抗、苯达莫司汀、阿糖胞苷)

侵袭性治疗后巩固治疗

- 大剂量化疗联合自体干细胞解救

HDT/ASCR 后维持治疗

- 利妥昔单抗维持治疗, 每 8 周给药一次, 持续 3 年 (1 类)

侵袭性较低治疗后的维持治疗

- 利妥昔单抗每 8 周一次, 直至疾病进展或不耐受 (RCHOP 方案的 1 类;按照改良的利妥昔单抗-HyperCVAD 方案给药 2-5 年)
 - ▶ 前瞻性试验数据表明 BR 后无获益
 - ▶ VR-CAP 后未评估, RBAC500

[请参见二线治疗 \(MANT-A 2/4\)](#)

注意预防肿瘤溶解综合征 (请参见 [NHODG-B](#))
请参见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))

^a 请参见方案的参考文献 MANT-A 3 of 4 和 [MANT-A 4 of 4](#)。

^b 患者通过静脉输注接受首剂全剂量利妥昔单抗后, 可使用利妥昔单抗和透明质酸酶皮下注射替代利妥昔单抗。这种替代不适用于利妥昔单抗和 ibritumomab tiuxetan 联合应用时。

^c 利妥昔单抗 + 伊布替尼可作为治疗前用药, 以限制 RHyperCVAD/利妥昔单抗维持治疗的周期数。Wang ML, Lee H, Thirumurthi S, et al. Hematol Oncol 2017;35:142-143.

^d 计划接受 HDT/ASCR 的患者应慎用苯达莫司汀, 因为关于从外周血或骨髓中采集祖细胞的能力的数据存在矛盾。

^e 有一项随机试验证明 RCHOP 方案不优于 CHOP 方案。

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

推荐治疗方案^a
FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的适当替代品。^b

二线与后续治疗

首选方案(按字母顺序排列)

- BTK 抑制剂^{f,g}
 - ▶ 阿可替尼^h
 - ▶ 伊布替尼 ± 利妥昔单抗
 - ▶ 泽布替尼
- 来那度胺 + 利妥昔单抗(若禁用 BTK 抑制剂)

某些情况下有用(按字母顺序排列)

- 苯达莫司汀^{d,i} + 利妥昔单抗(若既往未用)
- 苯达莫司汀^{d,i} + 利妥昔单抗 + 阿糖胞苷(RBAC500)(若既往未用)
- 硼替佐米 ± 利妥昔单抗
- RDHA(利妥昔单抗、地塞米松、阿糖胞苷) + 铂类(卡铂、顺铂或奥沙利铂)(若既往未用)
- GemOx(吉西他滨、奥沙利铂) + 利妥昔单抗
- 伊布替尼、^f 来那度胺、利妥昔单抗(2B 类)
- 伊布替尼^f + 维奈托克
- 维奈托克、来那度胺、利妥昔单抗(2B 类)
- 维奈托克^f ± 利妥昔单抗

二线巩固治疗

- 对选定病例进行异基因造血细胞移植ⁱ

三线治疗

- Brexucabtagene autoleucel^k(仅在化学免疫治疗和 BTK 抑制剂治疗后给药)

注意预防肿瘤溶解综合征(请参见 NHODG-B)
请参见单克隆抗体和病毒再激活(NHODG-B)

^a 请参见方案的参考文献(MANT-A 3 of 4 和 MANT-A 4 of 4)。

^b 患者通过静脉输注接受首剂全剂量利妥昔单抗后,可使用利妥昔单抗和透明质酸酶皮下注射替代利妥昔单抗。这种替代不适用于利妥昔单抗和 ibritumomab tiuxetan 联合应用时。

^d 计划接受 HDT/ASCR 的患者应慎用苯达莫司汀,因为关于采集外周祖细胞能力的的数据存在矛盾。计划接受 CAR T 细胞治疗的患者应慎用苯达莫司汀,除非在 CAR T 细胞治疗前已经进行了血细胞清除术。这是因为苯达莫司汀可能会影响患者 T 细胞采集的成功率。

^f 请参见使用小分子抑制剂的特别注意事项(NHODG-E)。

^g 尚未证明阿可替尼和泽布替尼对伊布替尼难治的 BTK C481S 突变套细胞淋巴瘤有效。阿可替尼和泽布替尼能够有效地治疗伊布替尼不耐受的患者,没有患者出现症状性复发。

^h II 期 ACE-LY-004 研究不纳入接受 Bruton 酪氨酸激酶(BTK)或 BCL-2 抑制剂治疗且合并使用华法林或等效维生素 K 拮抗剂的患者。

ⁱ 计划接受 CAR T 细胞治疗的患者应慎用苯达莫司汀,除非在 CAR T 细胞治疗前已经进行了血细胞清除术。这是因为苯达莫司汀可能会影响患者 T 细胞采集的成功率。

^j 某些病例包括动员失败或骨髓持续受累患者。

^k 请参见嵌合抗原受体(CAR)T 细胞疗法患者治疗指南(NHODG-F)。

注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

推荐治疗方案
参考文献诱导治疗
侵袭性治疗

R-HyperCVAD (环磷酰胺、长春新碱、多柔比星和地塞米松与甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替使用) + 利妥昔单抗

Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005;23:7013-7023.

Merli F, Luminari S, Ilariucci F, et al. Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. *Br J Haematol* 2012;156:346-353.

Nordic 试验方案 (利妥昔单抗 + 环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、泼尼松 [maxi-CHOP] 的剂量强化诱导免疫化疗) 与利妥昔单抗 + 大剂量阿糖胞苷交替使用

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.

Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M, et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol* 2016;175:410-418.

RCHOP/RDHAP

Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet* 2016;388:565-575.

Delarue R, Haioun C, Ribrag V, et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) in mantle cell lymphoma (MCL): a phase II study from the GELA. *Blood* 2013;121:48-53.

RDHAP (利妥昔单抗、地塞米松、顺铂 [奥沙利铂或卡铂]、阿糖胞苷)

Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:1250-1260.

Tessoulin B, Chiron D, Thieblemont C, et al. Oxaliplatin before autologous transplantation in combination with high-dose cytarabine and rituximab provides longer disease control than cisplatin or carboplatin in patients with mantle-cell lymphoma: results from the LyMA prospective trial. *Bone Marrow Transplant* 2021;56:1700-1709.

苯达莫司汀、利妥昔单抗/利妥昔单抗、阿糖胞苷

Merryman R, Edwin N, Redd R, et al. Rituximab/bendamustine and rituximab/cytarabine induction therapy for transplant-eligible mantle cell lymphoma. *Blood Adv* 2020;45:858-867.

侵袭性较低治疗

苯达莫司汀 + 利妥昔单抗

Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381:1203-1210.

Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Open-label, randomized, noninferiority study of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of advanced indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014;123:2944-2952.

苯达莫司汀 + 利妥昔单抗 + 利妥昔单抗维持治疗

Rummel MJ, Knauf W, Goerner M, et al. Two years rituximab maintenance vs. observation after first-line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with mantle cell lymphoma: First results of a prospective, randomized, multicenter phase II study (a subgroup study of the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial) [abstract]. *J Clin Oncol* 2016;34:Abstract 7503.

VR-CAP (硼替佐米、利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和泼尼松)

Robak T, Jin J, Pylypenko H, et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018;19:1449-1458.

CHOP (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松) + 利妥昔单抗

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

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

改良的 HyperCVAD 联合利妥昔单抗维持治疗

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

来那度胺 + 利妥昔单抗

Ruan J, Martin P, Shah B, et al. Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2015;373:1835-1844.

Ruan J, Martin P, Christos P, et al. Five-year follow-up of lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle cell lymphoma. *Blood* 2018;132:2016-2025.

RBAC500 (利妥昔单抗、苯达莫司汀、阿糖胞苷)

Visco C, Finotto S, Zambello R, et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31:1442-1449.

Visco C, Chiappella A, Nassi L, et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol* 2017;4:e19-e23.

注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

**一线巩固治疗****大剂量化疗联合自体干细胞解救**

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

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

Ritchie D, Seymour J, Grigg A, et al. The hyper-CVAD-rituximab chemotherapy programme followed by high-dose busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation produces excellent event-free survival in patients with previously untreated mantle cell lymphoma. *Ann Hematol* 2007;86:101-105.

van 't Veer MB, de Jong D, MacKenzie M, et al. High-dose Ara-C and beam with autograft rescue in R-CHOP responsive mantle cell lymphoma patients. *Br J Haematol* 2009;144:524-530.

利妥昔单抗维持剂量

Graf S, Stevenson P, Holmberg LA, et al. Maintenance rituximab after autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2015;26:2323-2328.

Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:1250-1260.

Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle cell lymphoma (MCL): Long-term follow-up of the randomized European MCL Elderly Trial. *J Clin Oncol* 2020;38:248-256.

二线治疗**阿可替尼**

Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Durable response with single-agent acalabrutinib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Leukemia* 2019;33:2762-2766.

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 M, Kaiser U, Balsek C, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:57-66.

苯达莫司汀、硼替佐米和利妥昔单抗

Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL, et al. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;117:2807-2812.

硼替佐米 ± 利妥昔单抗

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

Baiocchi RA, Alinari L, Lustberg ME, et al. Phase 2 trial of rituximab and bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell and follicular lymphoma. *Cancer* 2011;117:2442-2451.

推荐治疗方案**参考文献****Brexucabtagene autoleucel**

Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2020;382:1331-1342.

伊布替尼 ± 利妥昔单抗

Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood* 2015;126:739-745.

Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. *Leukemia* 2018;32:1799-1803.

Wang ML, Lee H, Chuang H, et al. Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;7:48-56.

伊布替尼、来那度胺和利妥昔单抗

Jerkeman M, Eskelund C, Hutchings M, et al. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2018(3);e109-e116.

伊布替尼 + 维奈托克

Tam C, Anderson M, Pott C, et al. Ibrutinib plus venetoclax for the treatment of mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2018;378:1211-1223.

来那度胺 + 利妥昔单抗

Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol* 2012;13:716-723.

RBAC500 (利妥昔单抗、苯达莫司汀、阿糖胞苷)

McCulloch R, Visco C, Eyre TA, et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. *Br J Haematol* 2020;189:684-688.

维奈托克

Daids MS, Roberts AW, Kenkre VP, et al. Long-term Follow-up of Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma Treated with Venetoclax in a Phase I, First-in-Human Study. *Clin Cancer Res* 2021 (Online ahead of print).

Daids, M, von Keudell G, Portell G, et al. Revised dose ramp-up to mitigate the risk of tumor lysis syndrome when initiating venetoclax in patients with mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2018;36:3525-3527.

泽布替尼

Song Y, Zhou K, Zou D, et al. Treatment of patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma with zanubrutinib, a selective inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. *Clin Cancer Res* 2020;26:4216-4224.

Tam CS, Opat S, Simpson D, et al. Zanubrutinib for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Blood Adv* 2021;5:2577-2585.

注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

其他诊断检查^{a,b}

基本项目：

- 需要充分的免疫表型来确诊和确定 GCB 或非 GCB 源性^c
 - ▶ IHC 抗原谱：CD20、CD3、CD5、CD10、CD45、BCL2、BCL6、Ki-67、IRF4/MUM1、MYC 有或无
 - ▶ 采用外周血和/或活检标本通过流式细胞术进行的细胞表面标志物分析：κ/λ、CD45、CD3、CD5、CD19、CD10、CD20
- 如果 MYC 呈阳性，则进行 FISH 检测确定是否有 BCL2 和 BCL6 基因重排

某些情况下有用：

- 进一步免疫组化检查，确定淋巴瘤亚型
 - ▶ IHC 抗原谱：cyclin D1、κ/λ、CD30、CD138、ALK、HHV8、SOX11
- EB 病毒原位杂交 (EBER-ISH)

亚型

包括的亚型：

- DLBCL (非特指型)^{d,e} (包括生发中心和非生发中心)
- 与任何级别的滤泡性淋巴瘤并存的 DLBCL
- 与胃 MALT 淋巴瘤并存的 DLBCL
- 与非胃 MALT 淋巴瘤并存的 DLBCL
- 3 级滤泡性淋巴瘤^f
- 血管内大 B 细胞淋巴瘤
- 与慢性炎症相关的 DLBCL
- ALK 阳性大 B 细胞淋巴瘤^g
- EBV 阳性 DLBCL (非特指型)
- 富含 T 细胞/组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤
- 伴有 IRF4 重排的大 B 细胞淋巴瘤
- Double expressor DLBCL
- 原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤 (PMBL); [请参见 PMB L-1。](#)
- 灰区淋巴瘤; [请参见 BCEL-B 1/2。](#)
- 高级别 B 细胞淋巴瘤伴 MYC 和 BCL-2 和/或 BCL6 基因易位 (双重/三重打击淋巴瘤); [请参见 HGBL-1。](#)
- 高级别 B 细胞淋巴瘤 (非特指型); [请参见 HGBL-1。](#)
- 原发性皮肤 DLBCL, 腿型; [请参见 BCEL-B 2/2。](#)

不包括的亚型：

- 原发性皮肤边缘区淋巴瘤 (PCMZL) 和原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤 (PCFCL) ([请参见原发性皮肤 B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines](#))
- 原发性 CNS DLBCL ([请参见 CNS NCCN Guideliens](#))
- 起源于 CLL 的 DLBCL (Richter 转化) ([请参见 CLL/SLL NCCN Guideliens](#))

请参见
检查
(BCEL-2)

^a 请参见 [B 细胞淋巴瘤青少年和青年患者 \(AYA\) 的特别注意事项 \(NHODG-B 5/5\)](#)。

^b 请参见 [国际预后指数 \(BCEL-A\)](#)。

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

^d 生发中心 (或滤泡中心) 细胞表型的淋巴瘤并不全是滤泡性淋巴瘤，其也可出现于 DLBCL 和伯基特淋巴瘤。确诊需行形态学检查。

^e 在 2017 年修订的 WHO 淋巴瘤分类 (DLBCL) 中，双重打击被指定为一种独特的类别，称为伴 MYC 和 BCL2 和/或 BCL6 基因易位的高级别 B 细胞淋巴瘤。

^f 3b 级 FL 通常被视为 DLBCL。对 3a 级 FL 的治疗存在争议，其治疗应个体化。
^g 这些通常为 CD20 阴性，且不必使用利妥昔单抗。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



检查

基本项目：

- 体检：注意带有淋巴结的区域，包括 韦氏环，以及肝脏和脾脏的大小
- 体能状态
- B 症状
- CBC + 分类计数
- LDH
- 生化全项
- 尿酸
- PET/CT 扫描(包括颈部)和/或 C/A/P 增强 CT 扫描
- 国际预后指数的计算 (IPI)(请参见 [BCEL-A 1/2](#))
- 乙肝检测^h
- 如果适合以蒽环类抗生素或蒽醌类抗生素为基础的治疗方案，则进行超声心动图或 MUGA 扫描
- 育龄期妇女进行的妊娠试验(如拟行化疗或放疗)

→ [请参见诱导治疗 \(BCEL-3\)](#)

特定情况下有用：

- 头部增强 CT/MRI 或颈部增强 CT/MRI
- 讨论生育问题和精子储存
- HIV 检测
- 丙型肝炎检测
- β2-微球蛋白
- 存在 CNS 受累风险的患者进行腰椎穿刺，请参见 [BCEL-A 2/2](#)
- 充分的骨髓活检 (> 1.6 cm) ± 穿刺；如果 PET/CT 扫描显示骨病，则无需骨髓活检。如果 PET/CT 扫描显示阴性，则进行骨髓活检，这可能显示不一致的淋巴瘤

^h 由于免疫治疗 + 化疗存在再激活风险，因此适合进行乙肝检测。对无风险因素的患者检测乙型肝炎表面抗原和核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测 e 抗原(请参见 [NHODG-B](#))。如果呈阳性，则测定病毒载量并咨询消化科医师。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

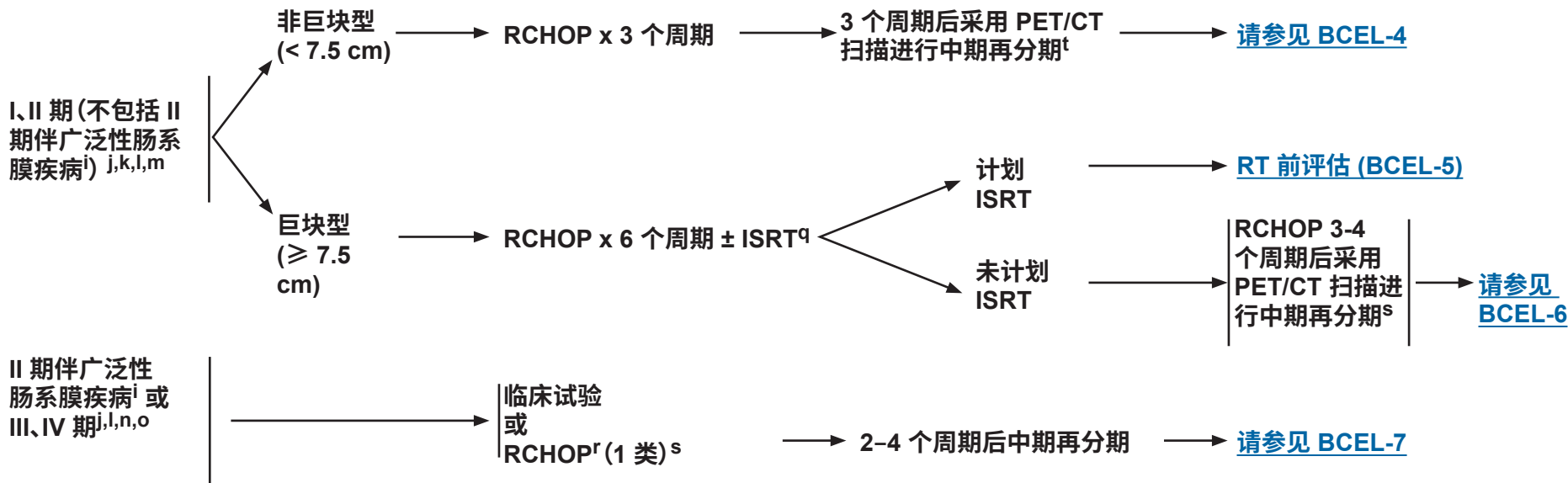


分期

一线治疗^p

注意预防肿瘤溶解综合征 (请参见 [NHODG-B](#))

请参见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))



ⁱ 包括不适合 RT 的多灶性疾病和巨块型病变。

^j 睾丸淋巴瘤化学免疫治疗后, 应当给予阴囊放疗。请参见放射治疗原则 (NHODG-D)。

^k 对于不适合化学免疫治疗的患者, 建议使用 ISRT。

^l 请参见 BCEL-C, 了解用于左心室功能不良患者、极其虚弱患者及 >80 岁且有合并症患者的治疗方案。

^m 某些研究以 10 cm 作为巨块型病变的临界值。

ⁿ 请参见 CNS 疾病风险评估的预后模型 (BCEL-A 2/2)。

^o 并发 CNS 疾病的全身性疾病患者, 请参见 BCEL-C。

^p 建议仅用于 HIV 阴性淋巴瘤。对于 HIV 阳性 DLBCL, 请参见 AIDS-2。

^q 请参见放射治疗原则 (NHODG-D)。

^r B 根据当前的临床试验结果, CHOP 方案毒性较低, 因而更优, 但是其他类似的以四环类抗生素为基础的方案也可采用 (请参见 BCEL-C)。

^s 在选定的病例中, 对初始的巨块型病变部位进行放疗可能获益 (2B 类)。

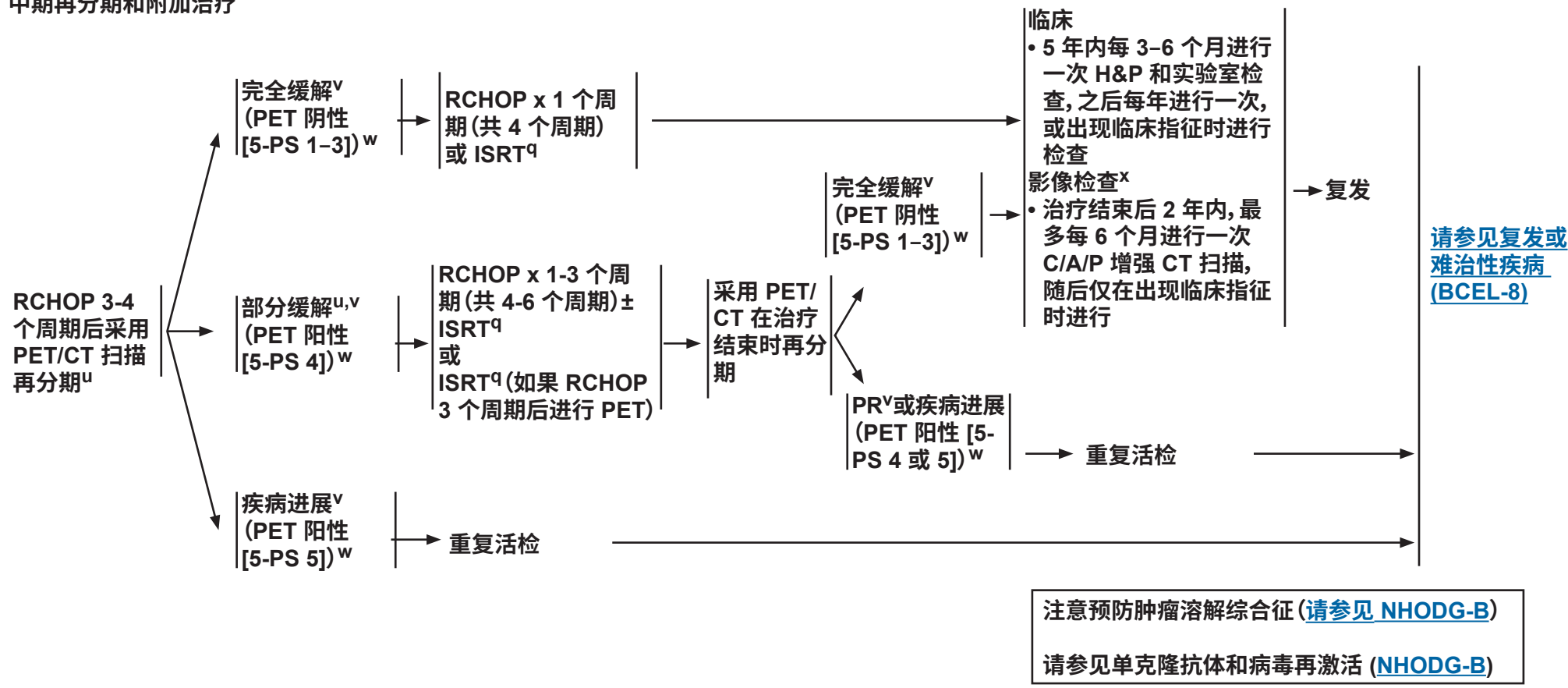
^t 中期再分期时 PET/CT 扫描会引起假阳性率升高, 因此, 对于选定的病例而言应慎重考虑。如果对选定的病例进行了 PET/CT 扫描且结果为阳性, 则应在改变疗程前再次活检。如果 CT 扫描时疾病隐匿, 则必须进行 PET 扫描 (如仅骨病变)。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



**I-II 期 (非巨块型; < 7.5 CM) (不包括 II 期
伴广泛性肠系膜疾病 I)
中期再分期和附加治疗**



^q 请参见放射治疗原则 (NHODG-D)。

^u 附加治疗前 PET 阳性者应着重考虑重复活检。如果活检结果为阴性，则遵循 PET 阴性的指南。

^v 请参见 Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 (NHODG-C)。

^w PET/CT 扫描应通过 PET 五分法解读 (5-PS) (请参见 NHODG-C 3 of 3)。

^x 影像学监测用于监测无症状患者。当病变部位 (如骨骼) 只能通过 PET/CT 扫描显示时，可以继续通过 PET/CT 扫描进行监测。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



II 期(巨块型; ≥ 7.5 CM) (不包括
II 期伴广泛性肠系膜疾病)
RT 前评估

附加治疗

(一线化学免疫治疗结束时)

RT 前评估, 采用 PET/
CT 扫描^w 再分期以确
认缓解情况

完全缓解^v
(PET 阴性
[5-PS 1-3])^w

完成既定高剂量 ISRT 疗程^{q,y}

部分缓解^{u,v}
(PET 阳性 [5-
PS 4])^w

完成既定高剂量 ISRT 疗程^{q,y}

部分缓解^{u,v}
(PET 阳性
[5-PS 5])^w

完成既定高剂量 ISRT 疗程^{q,y}
或如果在 RCHOP 6 个周期后进行 PET 扫
描, [请参见复发或难治性疾病 \(BCEL-8\)](#)
或临床试验

无缓解^v
或疾病进展^v

重复活检

[请参见复发或难治性疾病 \(BCEL-8\)](#)

[请参见随访 \(BCEL-6\)](#)

ⁱ 包括不适合 RT 的多灶性疾病和巨块型病变。

^q [请参见放射治疗原则 \(NHODG-D\)](#)。

^u 附加治疗前 PET 阳性者应着重考虑重复活检。如果活检结果为阴性, 则遵循 PET 阴性的指南。

^v [请参见 Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 \(NHODG-C\)](#)。

^w PET/CT 扫描应通过 PET 五分法解读 (5-PS) ([请参见 NHODG-C 3/3](#))。

^y 治疗结束后 PET-CT 扫描的最适时间不明; 然而建议在 RT 后至少等 8 周再行 PET/CT 扫描。由于治疗后的改变, 可能会出现假阳性结果。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

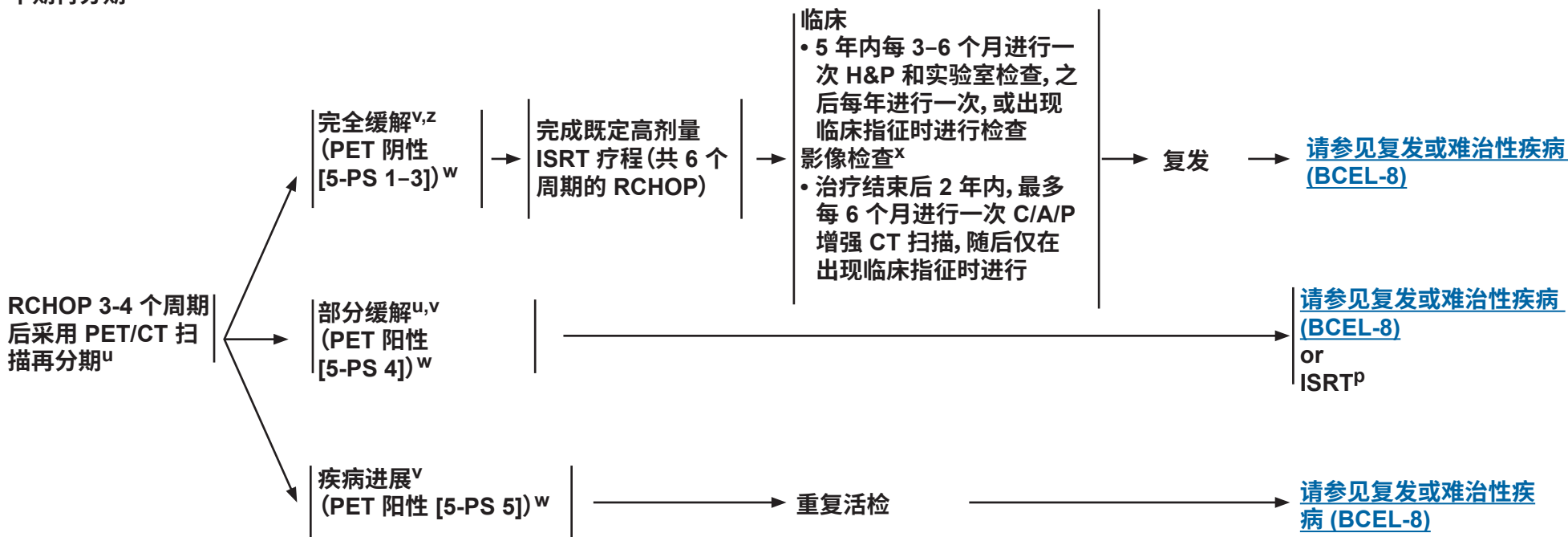
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



I-II 期 (巨块型; ≥ 7.5 CM)
(不包括 II 期伴广泛性肠
系膜疾病ⁱ)
中期再分期

治疗结束时缓解情况

随访



ⁱ 包括不适合 RT 的多灶性疾病和巨块型病变。

^q 请参见放射治疗原则 (NHODG-D)。

^u 附加治疗前 PET 阳性者应着重考虑重复活检。如果活检结果为阴性, 则遵循 PET 阴性的指南。

^v 请参见 Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 (NHODG-C)。

^w PET/CT 扫描应通过 PET 五分法解读 (5-PS) (请参见 NHODG-C 3/3)。

^x 影像学监测用于监测无症状患者。当病变部位 (如骨骼) 只能通过 PET/CT 扫描显示时, 可以继续通过 PET/CT 扫描进行监测。

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

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



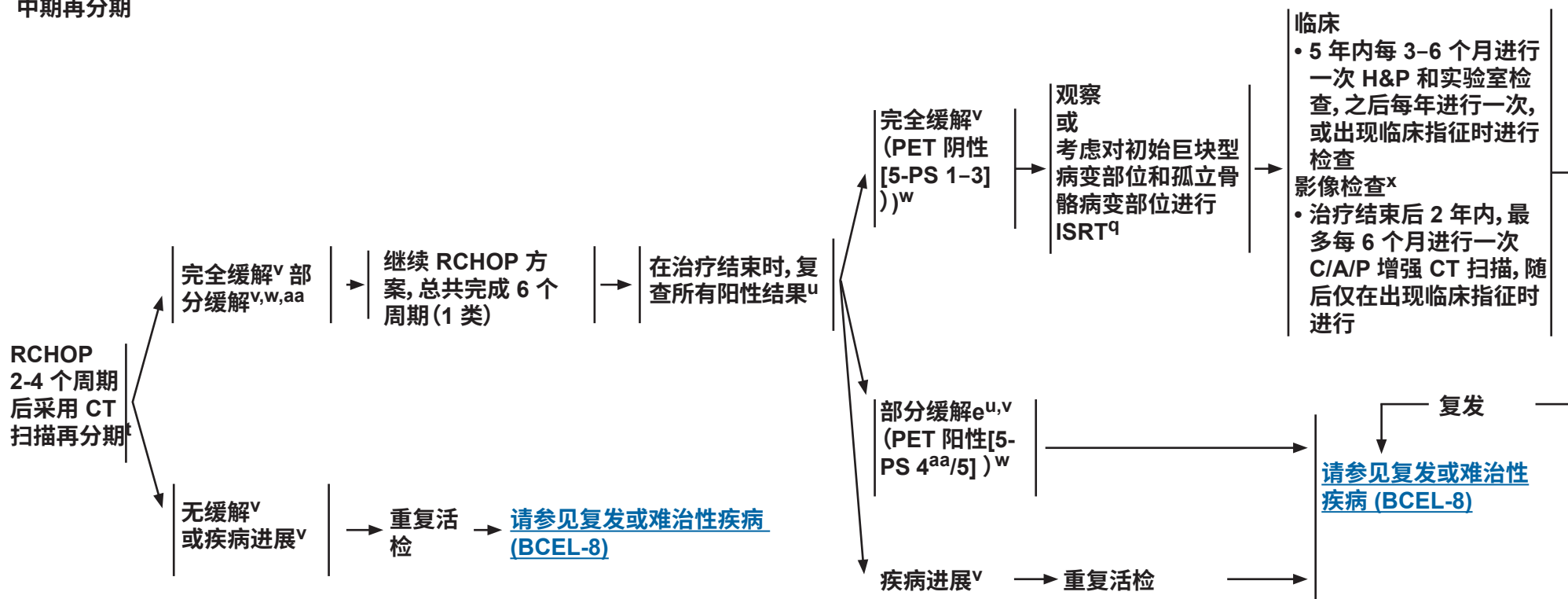
II 期伴广泛性肠系膜疾病
i 或 III-IV 期疾病
中期再分期

随访治疗

治疗结束时再
分期

治疗结束时缓解情况

随访



i 包括不适合 RT 的多灶性疾病和巨块型病变。

q 请参见放射治疗原则 (NHODG-D)。

t 如果选定病例在 CT 扫描时疾病隐匿, 则必须进行 PET 扫描 (如仅骨病变)。中期再分期时 PET/CT 扫描会引起假阳性率升高, 因此, 对于选定的病例而言应慎重考虑。如果进行了 PET/CT 扫描且结果为阳性, 则在改变疗程前重新活检。

u 附加治疗前 PET 阳性者应着重考虑重复活检。如果活检结果为阴性, 则遵循 CR 或 PR 的指南。

v 请参见 Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 (NHODG-C)。

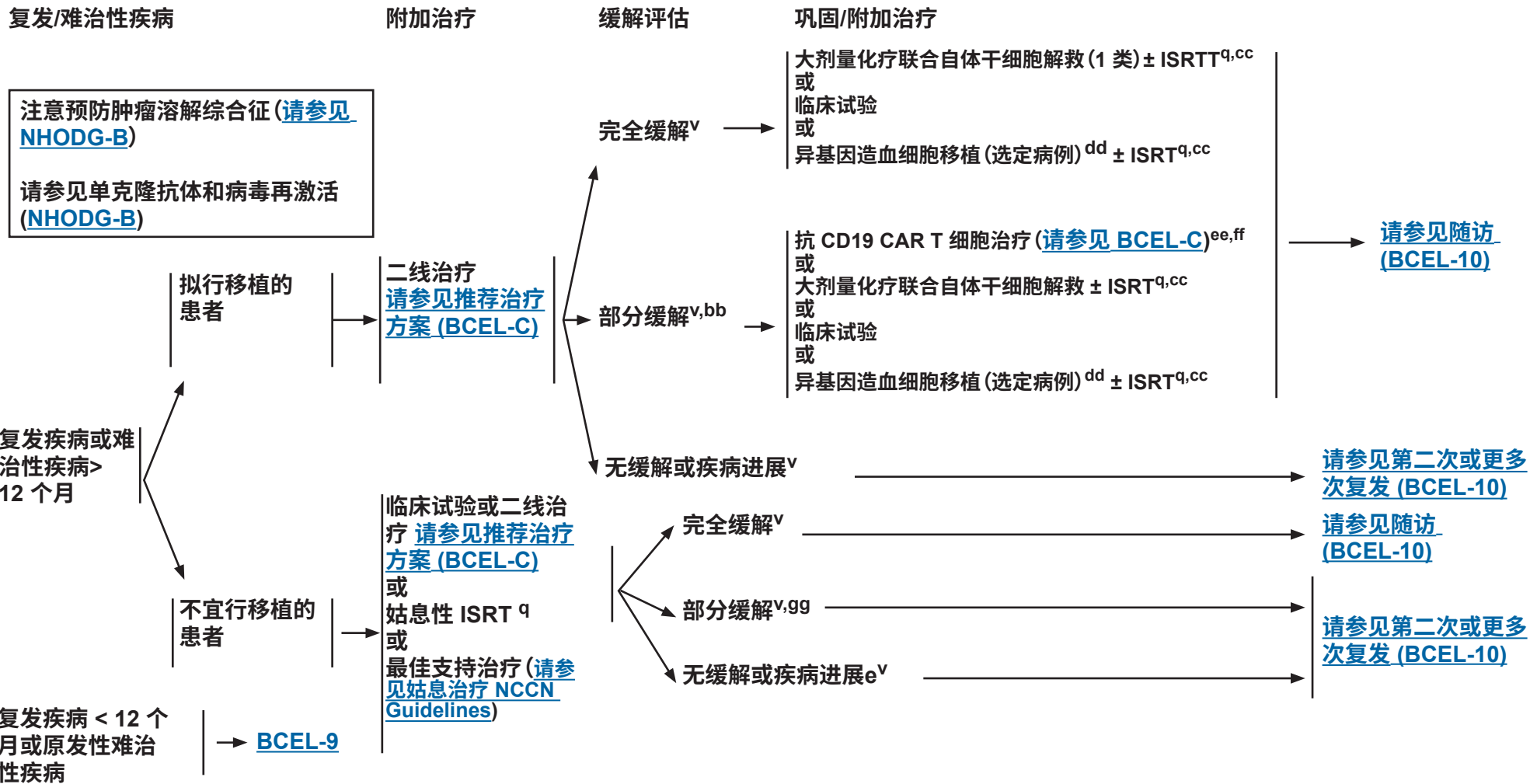
w PET/CT 扫描应通过 PET 五分法解读 (5-PS) (请参见 NHODG-C 3/3)。

x 影像学监测用于监测无症状患者。当病变部位 (如骨骼) 只能通过 PET/CT 扫描显示时, 可以继续通过 PET/CT 扫描进行监测。

aa 在需要使用 PET/CT 扫描的情况下, 5-PS = 4 缓解可反映治疗后炎症以及活动性疾病。如果缓解的判定存在不确定, 则考虑在短暂的间隔时间内再分期以阐明治疗后炎症缓解情况。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



^q 请参见放射治疗原则 ([NHODG-D](#))。

^v 请参见 [Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 \(NHODG-C\)](#)。

^{bb} 些 NCCN 成员机构需要完整的代谢反应, 以便进行大剂量化疗联合自体干细胞解救。

^{cc} 在移植至既往阳性疾病部位之前或之后, 可以给予额外的 RT。

^{dd} 选定病例包括动员失败或骨髓持续受累患者。

^{ee} 请参见嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞疗法患者治疗指南 ([NHODG-F](#))。

^{ff} Tisagenlecleucel 未获 FDA 批准用于复发/难治性原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤。

^{gg} 附加治疗前 PET 阳性者应着重考虑重复活检, 因为 PET 阳性可能代表治疗后炎症。如果活检结果为阴性, 则遵循 CR 的指南。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



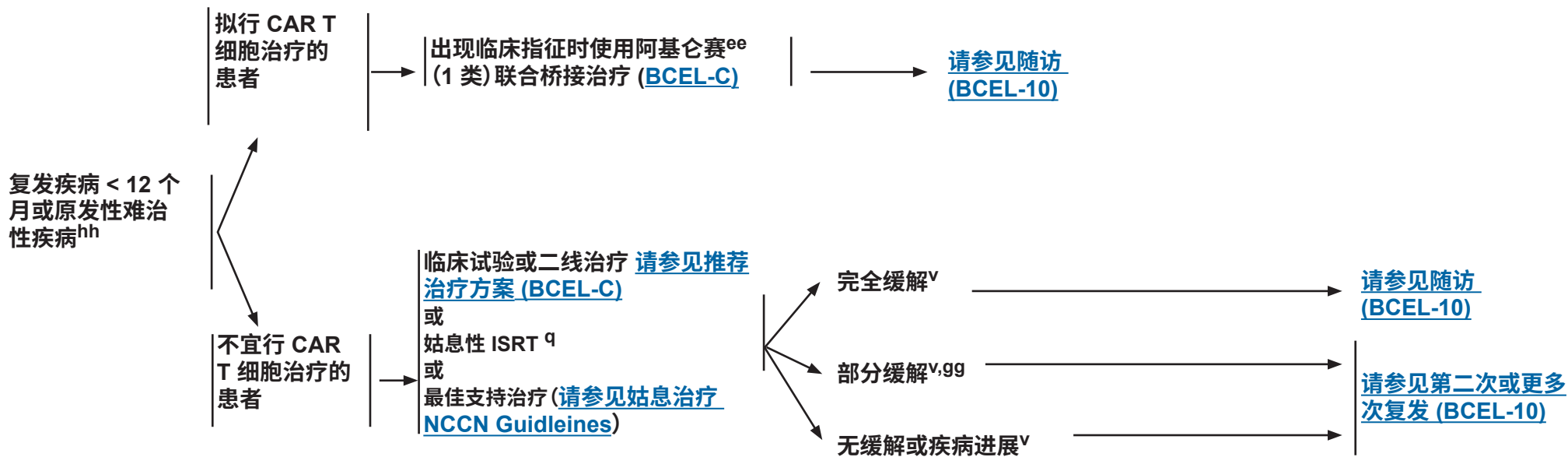
复发/难治性疾病

附加治疗

缓解评估

注意预防肿瘤溶解综合征 (请参见 [NHODG-B](#))

请参见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))



^q 请参见放射治疗原则 (NHODG-D)。

^v 请参见 Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 (NHODG-C)。

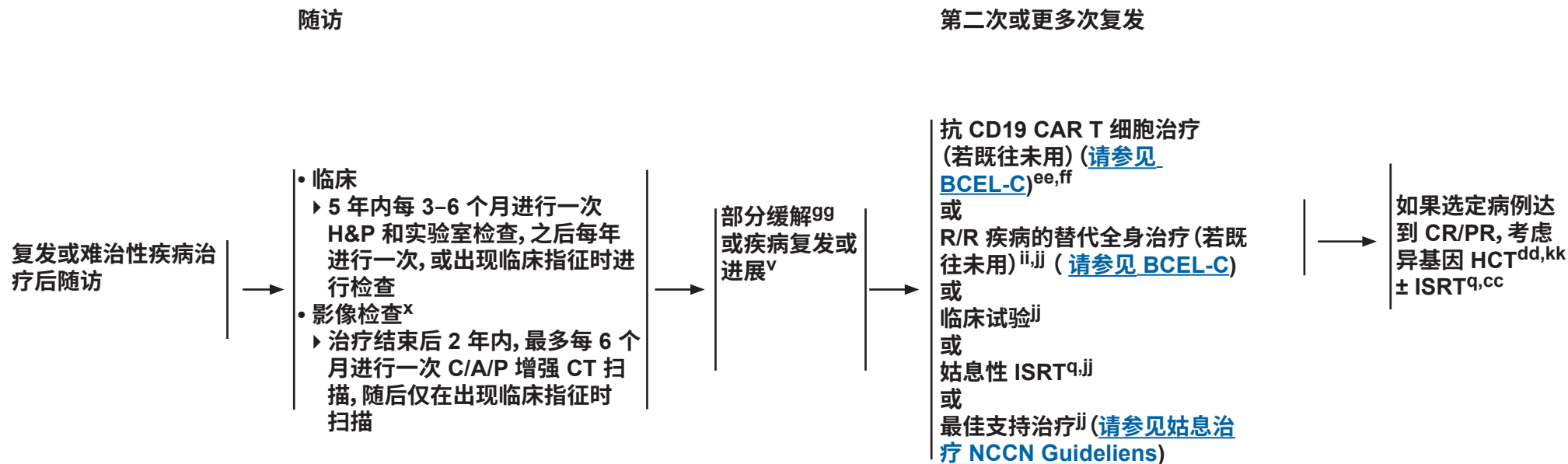
^{ee} 请参见嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞疗法患者治疗指南 (NHODG-F)。

^{gg} 附加治疗前 PET 阳性者应着重考虑重复活检, 因为 PET 阳性可能代表治疗后炎症。如果活检结果为阴性, 则遵循 CR 的指南。

^{hh} 局限性难治性疾病的治疗尚不确定。RT ± 化学免疫治疗继以高剂量干细胞解救治疗可以作为某些患者的治疗方案。

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



注意预防肿瘤溶解综合征 (请参见 [NHODG-B](#))

请参见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))

^q 请参见放射治疗原则 ([NHODG-D](#))。

^v 请参见 [Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 \(NHODG-C\)](#)。

^x 影像学监测用于监测无症状患者。当病变部位 (如骨骼) 只能通过 PET/CT 扫描显示时, 可以继续通过 PET/CT 扫描进行监测。

^{cc} 在移植至既往阳性疾病部位之前或之后, 可以给予额外的 RT。

^{dd} 选定病例包括动员失败或骨髓持续受累患者。

^{ee} 请参见 [嵌合抗原受体 \(CAR\) T 细胞疗法患者治疗指南 \(NHODG-F\)](#)。

^{ff} Tisagenlecleucel 未获 FDA 批准用于复发/难治性原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤。

⁹⁹ 附加治疗前 PET 阳性者应着重考虑重复活检, 因为 PET 阳性可能代表治疗后炎症。如果活检结果为阴性, 则遵循 CR 的指南。

ⁱⁱ 除疾病缓解期长的患者外, 在连续 3 个方案治疗后仍发生进展的患者很少能从现有联合化疗方案中进一步获益。

^{jj} 不宜行 CAR T 细胞治疗的患者。

^{kk} 交替二线治疗后获得高质量 CR/PR 的患者可从异基因 HCT 中获益。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

**国际预后指数^a****所有患者**

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

国际预后指数, 所有患者

- 低危 0 或 1
- 低/中危 2
- 高/中危 3
- 高危 4 或 5

年龄调整的国际预后指数^a**≤ 60 岁的患者:**

- III 或 IV 期
- 血清 LDH 水平 > 正常
- 体能状态 2-4

**INTERNATIONAL INDEX,
PATIENTS ≤60 YEARS:**

- 低危 0
- 低/中危 1
- 高/中危 2
- 高危 3

分期调整的国际预后指数^b**STAGE I OR II PATIENTS:**

- 年龄 > 60 岁
- 血清 LDH 水平 > 正常
- 体能状态 2-4
- II 或 IIE 期

**INTERNATIONAL INDEX, STAGE I
OR II PATIENTS:**

- 低危 0 或 1
- 高危 2-4

NCCN-IPI^c**年龄(岁)**

- > 40 至 ≤ 60 1
- > 60 至 < 75 2
- ≥ 75 3

正常化 LDH

- > 1 至 ≤ 3 1
- > 3 2

Ann arbor III-IV 期

- 1

结外疾病 *

- 1

体能状态 ≥ 2

- 1

风险分组

- 低危 0-1
- 低/中危 2-3
- 高/中危 4-5
- 高危 ≥ 6

* 骨髓、CNS、肝脏/胃肠道或肺部疾病。

^a The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329:987-994.^b Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR. 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.^c 本研究最初发表于美国 *Blood* 杂志。Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014;123:837-842. © the American Society of Hematology

注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

[返回“检查”
\(BCEL-2\)](#)

**CNS 疾病风险评估的预后模型^d**

• 年龄 > 60 岁	• 低危	0-1
• 血清 LDH 水平 > 正常	• 中危	2-3
• 体能状态 > 1	• 高危	4-6 或肾脏或肾上腺受累
• III 或 IV 期		
• 结外受累部位 > 1 个		
• 肾脏或肾上腺受累		

• 独立于 CNS 风险评分的 CNS 预防的其他适应症

- ▶ 睾丸淋巴瘤
- ▶ 高级别 B 细胞淋巴瘤 (HGBL) 伴 *MYC* 和 *BCL-2* 和/或 *BCL6* HGBL 基因易位, 非特指型
- ▶ 原发性皮肤 DLBCL, 腿型
- ▶ IE 期乳腺 DLBCL
- ▶ 肾脏或肾上腺受累

• CNS 预防性治疗的作用仍然存在争议, 但对于根据上述标准判定的具有高危因素的患者而言可以考虑。如果采用 CNS 预防性治疗, 治疗方案包括:

- ▶ 治疗过程中或之后全身应用高剂量甲氨蝶呤 (3-3.5 g/m², 2-4 个周期) 和/或
- ▶ 治疗过程中或之后鞘内注射甲氨蝶呤和/或阿糖胞苷 (4-8 剂)

^d Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS International Prognostic Index: A risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. J Clin Oncol 2016;34:3150-3156.

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

[返回“检查”](#)
[\(BCEL-2\)](#)

BCEL-A
2/2

**灰区淋巴瘤^a**
(介于 DLBCL 和经典 HL 之间)**别名**

- 特征介于 DLBCL 和经典霍奇金淋巴瘤 (CHL) 之间的不能分类的 B 细胞淋巴瘤
- 具有霍奇金病特点的大 B 细胞淋巴瘤

临床表现

- 表现为前纵隔大型肿块, 伴或不伴锁骨上淋巴结肿大
 - ▶ 更常见于男性, 20–40 岁
- 与纵隔病例相比, 非纵隔灰区淋巴瘤更可能发生在老年个体中, 通常具有更高的风险特征、更晚期疾病和更高的 IPI。^b

形态学

- 血液病理学专家审核是必不可少的
- 不应通过空芯针活检进行诊断。
- 弥漫性纤维性基质中的大型多形性细胞
- 通常比原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤 (PMBL) 更大、更具多形性, 有时类似腔隙或霍奇金样细胞
- 无中性粒细胞浸润的坏死是常见的

免疫表型

- 非典型免疫表型, 常表现为 PMBL 与 CHL 之间的过渡特征。
- 典型免疫表型: CD45+, PAX5+, BOB.1+, OCT-2+, CD15+, CD20+, CD30+ 和 CD79a+; CD10- 和 ALK-; BCL6 表达可变异, EBV 通常呈阴性。
- 如果形态更接近 PMBL:
 - ▶ CD20 dim/-; CD30+ and CD15+ 将提示灰区淋巴瘤
- 如果形态更接近 CHL:
 - ▶ 表达强烈而均匀的 CD20+ (和/或其他 B 细胞标志物) 和 CD15- 将提示灰区淋巴瘤。

预后和治疗

- 提示其预后较 CHL 或 PMBL 更差。
- 尽管在治疗上尚未达成共识, 首选采用侵袭性大 B 细胞淋巴瘤治疗方案。
- 若肿瘤细胞呈 CD20+, 应考虑在化疗的基础上加用利妥昔单抗治疗。^{c,d}
- 数据表明, 推荐用于治疗 DLBCL 的基于蒽环类抗生素的化学免疫治疗 ([请参见 BCEL-C](#)) 是很有用的。如果为局限性疾病, 则首选巩固性 ISRT。
- 纵隔和非纵隔灰区淋巴瘤的结局在表面上无差异。

^a Pilichowska M, Pittaluga S, Ferry JA, et al. Clinicopathologic consensus study of gray zone lymphoma with features intermediate between DLBCL and classical HL. *Blood Adv* 2017;1:2600-2609; Wilson WH, Pittaluga S, Nicolae A, et al. A prospective study of mediastinal gray-zone lymphoma. *Blood* 2014;124:1563-1569; Swerdlow SH CE, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, ed. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon: IARC; 2017.; Quintanilla-Martinez L, de Jong D, de Mascarel A, et al. Gray zones around diffuse large B cell lymphoma. Conclusions based on the workshop of the XIV meeting of the European Association for Hematopathology and the Society of Hematopathology in Bordeaux, France. *J Hematop* 2009;2:211-236.

^b Evens AM, Kanakry JA, Sehn LH, et al. Gray zone lymphoma with features intermediate between classical Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: Characteristics, outcomes, and prognostication among a large multicenter cohort. *Am J Hematol* 2015;90:778-783.

^c 患者通过静脉输注接受首剂全剂量利妥昔单抗后, 可使用利妥昔单抗和透明质酸酶皮下注射替代利妥昔单抗。这种替代不适用于利妥昔单抗和 ibritumomab tiuxetan 联合应用时。

^d FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的适当替代品。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



原发性皮肤弥漫性大 B 细胞淋巴瘤, 腿型^a

分期^b

初始治疗^{c,d,i}

请参见单克隆抗体和病毒再激活
([NHODG-B](#))

局部单发, T1-2
(Ann arbor IE 期)

RCHOP^e + 局部 ISRT^f
或
局部 ISRT^{f,g}
或
临床试验

CR^h

PR 或 NR

临床
• 5 年内每 3-6 个月进行一次 H&P 和实验室检查, 之后每年进行一次, 或出现临床指征时进行检查
影像检查
• 治疗结束后 2 年内, 最多每 6 个月进行一次 C/A/P 增强 CT 扫描, 随后仅在出现临床指征时进行

复发^h

二线治疗^{c,i}

RCHOP^e 二线治疗
或
按复发/难治性 DLBCL
([BCEL-8](#)) 治疗
或
以前未行肿瘤放疗的可局部 ISRT^f

广泛性疾病(仅皮肤病变), T3

RCHOP^e ± 局部 ISRT^f
或
临床试验

CR^h

PR 或 NR

临床
• 5 年内每 3-6 个月进行一次 H&P 和实验室检查, 之后每年进行一次, 或出现临床指征时进行检查
影像检查
• 治疗结束后 2 年内, 最多每 6 个月进行一次 C/A/P 增强 CT 扫描, 随后仅在出现临床指征时进行

复发^h

按复发/难治性
DLBCL ([BCEL-8](#))
治疗
或
姑息性 ISRT^f
或
Ibritumomab
tiuxetan^j

皮外疾病

按 DLBCL ([BCEL-3](#))
治疗

^g 用于不能耐受化疗的患者。

^h 治疗结束时采用 PET/CT (强烈建议首选) 或 C/A/P 增强 CT 评估缓解情况。如临床上怀疑有疾病进展, 可重复扫描。

ⁱ FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的适当替代品。

^j 要求所选患者具有足够的骨髓细胞 (> 15%)、< 25% 的淋巴瘤累及骨髓和 > 100,000 个血小板。对于既往接受过自体干细胞解救的患者, 强烈建议转诊至三级医疗中心接受 ibritumomab tiuxetan 治疗。如果考虑 ibritumomab tiuxetan, 推荐双侧空芯针活检, 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。截至 2010 年, 最新数据显示使用放射免疫治疗存在增加骨髓异常增生综合征 (MDS) 风险的趋势。建议对接受放射免疫治疗的患者进行 MDS 标志物的细胞遗传学/FISH 评估。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

**推荐治疗方案^a**FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的适当替代品。^b**一线治疗****首选方案**

- RCHOP (利妥昔单抗^c、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松) (1 类)

其他推荐方案:

- 剂量调整的 EPOCH (依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星) + 利妥昔单抗

极其虚弱患者和年龄 > 80 岁且有合并症患者的一线治疗^{e,f}**其他推荐方案 (按字母顺序排列)**

- RCEPP (利妥昔单抗、环磷酰胺、依托泊苷、泼尼松、丙卡巴肼) (2B 类)
- RCDOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星脂质体、长春新碱、泼尼松)
- R-mini-CHOP
- RGCVP (利妥昔单抗、吉西他滨、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松)

左心室功能不良患者的一线治疗^{d,e,f}**其他推荐方案 (按字母顺序排列)**

- DA-EPOCH^g (依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星) + 利妥昔单抗
- RCDOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星脂质体、长春新碱、泼尼松)
- RCEPP (利妥昔单抗、环磷酰胺、依托泊苷、泼尼松、丙卡巴肼) (2B 类)
- RCEOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱、泼尼松)
- RGCVP (利妥昔单抗、吉西他滨、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松)

一线巩固治疗 (可选)

- 用于 60-80 岁患者的来那度胺维持治疗 (2B 类推荐)

并发 CNS 疾病表现^h

- 脑实质: 全身高剂量甲氨蝶呤 (在接受生长因子支持治疗的 RCHOP 周期内采用 3 g/m² 或更高剂量给药)。高剂量甲氨蝶呤与 RCHOP 方案联合给药使用不同的时间 (周期早期或中期, 或 21 天周期的第 15 天)
- 软脑膜: IT 甲氨蝶呤/阿糖胞苷, 考虑放置 Ommaya 储液囊。全身高剂量甲氨蝶呤 (3-3.5 g/m²) 可与 RCHOP 联合给药或作为 RCHOP + IT 甲氨蝶呤/阿糖胞苷后的巩固治疗

注意预防肿瘤溶解综合征 (请参见 [NHODG-B](#))请参见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))请参见二线治疗 [BCEL-C 2/6](#).请参见脚注 [BCEL-C 4/6](#).

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

**推荐治疗方案^a**
FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的适当替代品。^b**二线治疗^{d,i,j}**
(拟行移植的患者)**首选方案 (按字母顺序排列)**

- DHA (地塞米松、阿糖胞苷) + 铂类 (卡铂、顺铂或奥沙利铂) ± 利妥昔单抗
- GDP (吉西他滨、地塞米松、顺铂) ± 利妥昔单抗或 (吉西他滨、地塞米松、卡铂) ± 利妥昔单抗
- ICE (异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷) ± 利妥昔单抗

其他推荐方案 (按字母顺序排列)

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

二线治疗
(复发疾病<12月或原发性难治性疾)

- 抗-CD19 CAR T细胞治疗^r
 - ▶ Axicabtagene ciloleucel (1 类)
 - ▶ Lisocabtagene maraleucel

CAR T 细胞疗法的桥接治疗方案

通常需要 1 个或多个周期, 直到 CAR T 细胞产品可用

- DHA (地塞米松、阿糖胞苷) + 铂类 (卡铂、顺铂或奥沙利铂) ± 利妥昔单抗
- GDP (吉西他滨、地塞米松、顺铂) ± 利妥昔单抗或 (吉西他滨、地塞米松、卡铂) ± 利妥昔单抗
- GemOx (吉西他滨、奥沙利铂) ± 利妥昔单抗
- ICE (异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷) ± 利妥昔单抗
- Polatuzumab vedotin-piiq ± 利妥昔单抗 ± 苯达莫司汀 (仅在血细胞清除术后考虑使用苯达莫司汀)

二线治疗^{d,i,j}
(不宜行移植的患者)**首选方案 (按字母顺序排列)**

- GemOx ± 利妥昔单抗
- Polatuzumab vedotin-piiq ± 苯达莫司汀 ± 利妥昔单抗^{k,l}
- Tafasitamab-cxix^m + 来那度胺

其他推荐方案 (按字母顺序排列)

- CEOP (环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱、泼尼松) ± 利妥昔单抗
- DA-EPOCH ± 利妥昔单抗
- GDP ± 利妥昔单抗或 (吉西他滨、地塞米松、卡铂) ± 利妥昔单抗
- 吉西他滨、长春瑞滨 ± 利妥昔单抗 (3 类)
- 利妥昔单抗

某些情况下有用

- 治疗 CD30 + 疾病的维布妥昔单抗ⁿ
- 苯达莫司汀^k ± 利妥昔单抗 (2B 类)
- 伊布替尼^{n,o} (非 GCB DLBCL)
- 来那度胺 ± 利妥昔单抗 (非 GCB DLBCL)

抗 CD19 CAR T 细胞治疗^l

- Lisocabtagene maraleucel (2B 类)

注意预防肿瘤溶解综合征 (请参见 [NHODG-B](#))
请参见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))请参见一线治疗 [BCEL-C 1 / 6](#).请参见三线治疗和后续治疗 [BCEL-C 3 / 6](#).请参见脚注 [BCEL-C 4 / 6](#).

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



推荐治疗方案^a

交替二线治疗后巩固治疗

- 获得 CR/PR 的选定病例^p 在交替二线治疗后进行异基因造血细胞移植

三线治疗和后续治疗^q

- CD19 CAR T 细胞治疗^r
 - ▶ 阿基仑赛
 - ▶ Lisocabtagene maraleucel
 - ▶ Tisagenlecleucel^s
- Loncastuximab tesirine-lpyl^{m,t}
- 塞利尼索 (仅在两线全身治疗后; 包括移植或 CAR T 细胞治疗后疾病进展的患者)^u

请参见一线治疗 [BCEL-C 1 / 6](#).

请参见二线治疗 [BCEL-C 2 / 6](#).

请参见脚注 [BCEL-C 4 / 6](#).

注意预防肿瘤溶解综合征 (请参见 [NHODG-B](#))
请参见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))

注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



推荐治疗方案 脚注

- ^a 请参见方案的参考文献 [BCEL-C 5/6](#) 和 [BCEL-C 6/6](#)。
- ^b 患者通过静脉输注接受首剂全剂量利妥昔单抗后,可使用利妥昔单抗和透明质酸酶皮下注射替代利妥昔单抗。这种替代不适用于利妥昔单抗和 ibritumomab tiuxetan 联合应用时。
- ^c 在 RCHOP-21 方案中,> 60 岁的男性可考虑将利妥昔单抗剂量增加至 500 mg/m²。
- ^d 应用任何含有蒽环类抗生素或蒽醌类抗生素的方案治疗心功能受损的患者时,应更密切地监测上述患者的心功能。
- ^e 应用这些方案治疗疾病的已公布数据有限;然而,NCCN 成员机构将其作为左心室功能不良、非常虚弱和年龄 > 80 岁有合并症的 DLBCL 患者的一线治疗。
- ^f 采用这些方案治疗早期疾病的数据有限;但是,治疗 I-II 期疾病的短期化疗 + RT 方案已在 NCCN 成员机构中得到实践。
- ^g 若需要提高剂量,应当维持多柔比星的基础剂量,不得提高。
- ^h 大剂量甲氨蝶呤和剂量调整的EPOCH联合给药可导致不能接受的毒副反应。
- ⁱ 如果全程治疗后加用蒽环类抗生素,应当密切监测心功能。可加用右雷佐生作为心脏保护剂。
- ^j 对于疾病明显缓解(> 6 个月)后复发的患者,将利妥昔单抗列入二线治疗;但是,治疗原发性难治性疾病患者时常可不加利妥昔单抗。
- ^k 计划接受 CAR T 细胞治疗的患者应慎用苯达莫司汀,除非在 CAR T 细胞治疗前已经进行了血细胞清除术。这是因为苯达莫司汀可能会影响患者 T 细胞采集的成功率。
- ^l 苯达莫司汀、利妥昔单抗和 polatuzumab vedotin-piiq 适用于治疗伴 MYC 和 BCL2 和/或 BCL6 基因易位的复发或难治的 DLBCL 或 HGBL 成人患者。
- ^m 目前还不清楚 tafasitamab 或 loncastuximab tesirine 或任何其他 CD-19 导向疗法是否会对随后的抗 CD19 CAR T 细胞治疗的疗效产生负面影响。
- ⁿ 维布妥昔单抗和伊布替尼不作为滤泡性淋巴瘤二线治疗的用药方案。
- ^o [请参见使用小分子抑制剂的特别注意事项 \(NHODG-E\)](#)。
- ^p 选定病例包括动员失败或骨髓持续受累患者。
- ^q 后续全身治疗方案包括未曾用过的二线治疗方案 ([BCEL-C 2/6](#))
- ^r [请参见嵌合抗原受体 \(CAR\) T 细胞疗法患者治疗指南 \(NHODG-F\)](#)
- ^s Tisagenlecleucel 未获 FDA 批准用于复发/难治性原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤。
- ^t Loncastuximab tesirine 已获 FDA 批准用于复发或难治性 DLBCL、伴 MYC 和 BCL2 和/或 BCL6 基因易位(双重/三重打击淋巴瘤)的高级别 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)、HGBL(非特指型)以及由 FL 和 MZL 引起的 DLBCL。
- ^u 塞利尼索仅获 FDA 批准用于 DLBCL 和由 FL 引起的转化型 DLBCL。

注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

推荐治疗方案
参考文献

一线治疗

RGCHOP (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松) + 利妥昔单抗联合 RT

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

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

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

RCHOP (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松) + 利妥昔单抗

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

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

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

Poeschel V, Held G, Ziepert M, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2019;394:2271-2281.

Persky DO, Li H, Stephens DM, et al. Positron emission tomography-directed therapy for patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: Results of Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001. *J Clin Oncol* 2020;38:3003-3011.

剂量调整的 EPOCH (依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星) + 利妥昔单抗

Purroy N, Bergua J, Gallur L, et al. Long-term follow-up of dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor prognosis large B-cell lymphoma. A phase II study conducted by the Spanish PETHEMA Group. *Br J Haematol* 2015;169:188-198.

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

Wilson WH, Jung SH, Porcu P, et al. A Cancer and Leukemia Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. *Haematologica* 2012;97:758-765.

左心室功能不良患者的一线治疗

CDOP (环磷酰胺、多柔比星脂质体、长春新碱、泼尼松) + 利妥昔单抗

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

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

RCEOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱、泼尼松)

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

RGCVP (利妥昔单抗、吉西他滨、环磷酰胺、长春新碱和泼尼松)

Fields PA, Townsend W, Webb A, et al. De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: a United Kingdom National Cancer Research Institute trial. *J Clin Oncol* 2014;32:282-287.

老年患者 (> 80 岁) 的一线治疗

R-mini-CHOP

Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:460-468.

Peyrade F, Fain O, Fabiani B, et al. Long-term follow-up of the GELA LNH 03-7B study: A prospective phase II study of 150 patients over 80 years with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with RminiCHOP [abstract]. *J Clin Oncol* 2013;31(15_suppl):Abstract 8536.

一线巩固治疗

Thieblemont C, Tilly H, Gomes da Silva M, et al. Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with first-line rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2017;35:2473-2481.

二线与后续治疗

苯达莫司汀 ± 利妥昔单抗

Weidmann E, Kim SZ, Rost A, et al. Bendamustine is effective in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13:1285-1289.

Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, et al. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2014;93:403-409.

Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:2103-2109.

Polatuzumab vedotin ± 苯达莫司汀 ± 利妥昔单抗

Morschhauser F, Flinn IW, Advani R, et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS). *Lancet Haematol* 2019;6:e254-e265.

Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2020;38:155-165.

维布妥昔单抗

Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood* 2015;125:1394-1402.

注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

推荐治疗方案
参考文献

二线治疗和后续治疗(续)

CEPP (环磷酰胺、依托泊苷、泼尼松、丙卡巴肼) ± 利妥昔单抗

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

DHAP (地塞米松、顺铂、阿糖胞苷) ± 利妥昔单抗

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.

Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: Final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:4462-4469.

DHAX (地塞米松、阿糖胞苷、奥沙利铂) ± 利妥昔单抗

Lignon J, Sibon D, Madelaine I, et al. Rituximab, dexamethasone, cytarabine, and oxaliplatin (R-DHAX) is an effective and safe salvage regimen in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10:262-269.

Rigacci L, Fabbri A, Puccini B, et al. Oxaliplatin-based chemotherapy (dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin) +/-rituximab is an effective salvage regimen in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer* 2010;116:4573-4579.

EPOCH + 利妥昔单抗

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

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

ESHAP (依托泊苷、甲泼尼龙、阿糖胞苷、顺铂) ± 利妥昔单抗

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

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

GDP (吉西他滨、地塞米松、顺铂或卡铂) ± 利妥昔单抗

Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014;32:3490-3496.

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

GemOX (吉西他滨、奥沙利铂) ± 利妥昔单抗

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

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

Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica* 2013;98:1726-1731.

吉西他滨、长春瑞滨、利妥昔单抗

Papageorgiou ES, Tsigotis P, Dimopoulos M, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a phase-II trial by

the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Eur J Hematol* 2005;75:124-129.

Xiros N, Economopoulos T, Valsami S, et al. Rituximab in combination with vinorelbine/gemcitabine chemotherapy in patients with primary refractory or early relapsed T cell rich B cell lymphoma. A pilot study. *Leuk Res* 2003;27:1097-1099.

伊布替尼

Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 2015;21:922-926.

ICE (异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷) ± 利妥昔单抗

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.

Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: Final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:4462-4469.

来那度胺 + 利妥昔单抗

Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular, and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. *Leukemia* 2013;27:1902-1909.

Czuczman MS, Trneny M, Davies A, et al. A phase 2/3 multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of lenalidomide versus investigator's choice in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2017;23:4127-4137.

Tafasitamab + 来那度胺

Salles G, Duell J, Gonzales Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21:978-988.

三线与后续治疗

Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:790-800.

CAR T 细胞治疗**阿基仑赛**

Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:31-42.

Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386:640-654.

Lisocabtagene maraleucel

Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020;396(10254):839-852.

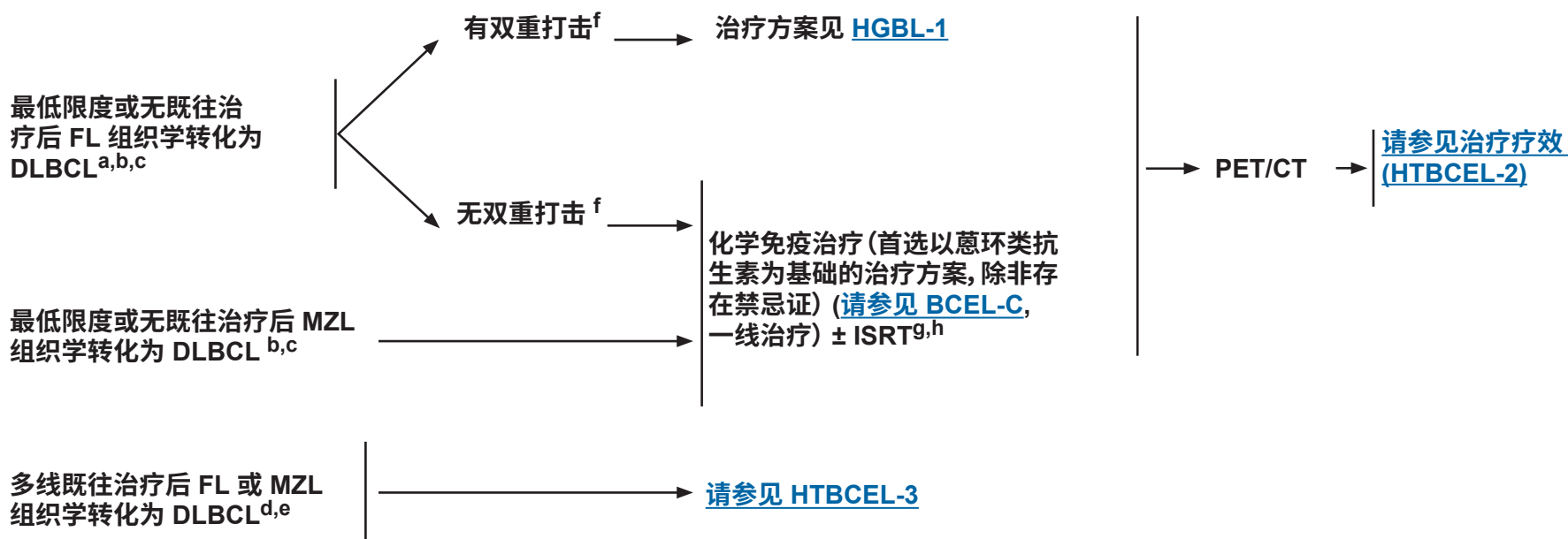
Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;399:2294-2308

Tisagenlecleucel

Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380:45-56.

注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

**惰性淋巴瘤向 DLBCL 的组织学转化**注意预防肿瘤溶解综合征 ([请参见 NHODG-B](#))请参见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))^a 进行 FISH 检测确定是否有 BCL2 重排 [t(14;18)] 和 MYC 重排 [t(8;14) 或变异 t(8;22)、t(2;8)].^b 单独进行 ISRT 或一个疗程的单药 (包括利妥昔单抗) 治疗。^c NGS 可能对治疗选择有用。^d 这包括针对惰性或转化疾病的 ≥ 2 种化学免疫治疗方案。例如, 既往接受过 BR 和 RCHOP 治疗。^e 进行 FISH 检测确定是否有 BCL6 和 MYC 重排。^f 在 2017 年修订的 WHO 淋巴瘤分类 (DLBCL) 中, 双重打击被指定为一种独特的类别, 称为高级别 B 细胞淋巴瘤伴 MYC 和 BCL2 和/或 BCL6 基因易位。^g [请参见放射治疗原则 \(NHODG-D\)](#)。^h 对于局部表现、巨块型病变和/或局限性骨病, 考虑 ISRT。

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

**(最低限度或无既往治疗后) FL 或 MZL 向 DLBCL 的组织学转化**
治疗疗效

注意预防肿瘤溶解综合征 ([请参见 NHODG-B](#))
请参见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))

ⁱ 随访包括根据临床指征在检查期间使用相同模式进行的诊断检查和影像学检查。只要出现临床指征均应进行影像学检查。影像学监测的成像建议共识请参见 [讨论](#) 部分。

^j [请参见 Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 \(NHODG-C\)](#)。PET/CT 扫描应通过 PET 五分法 (5-PS) 解读。

^k 如果转化与广泛 FL 共存, 考虑维持治疗 (请参见 FOLL-5 可选延长治疗)。

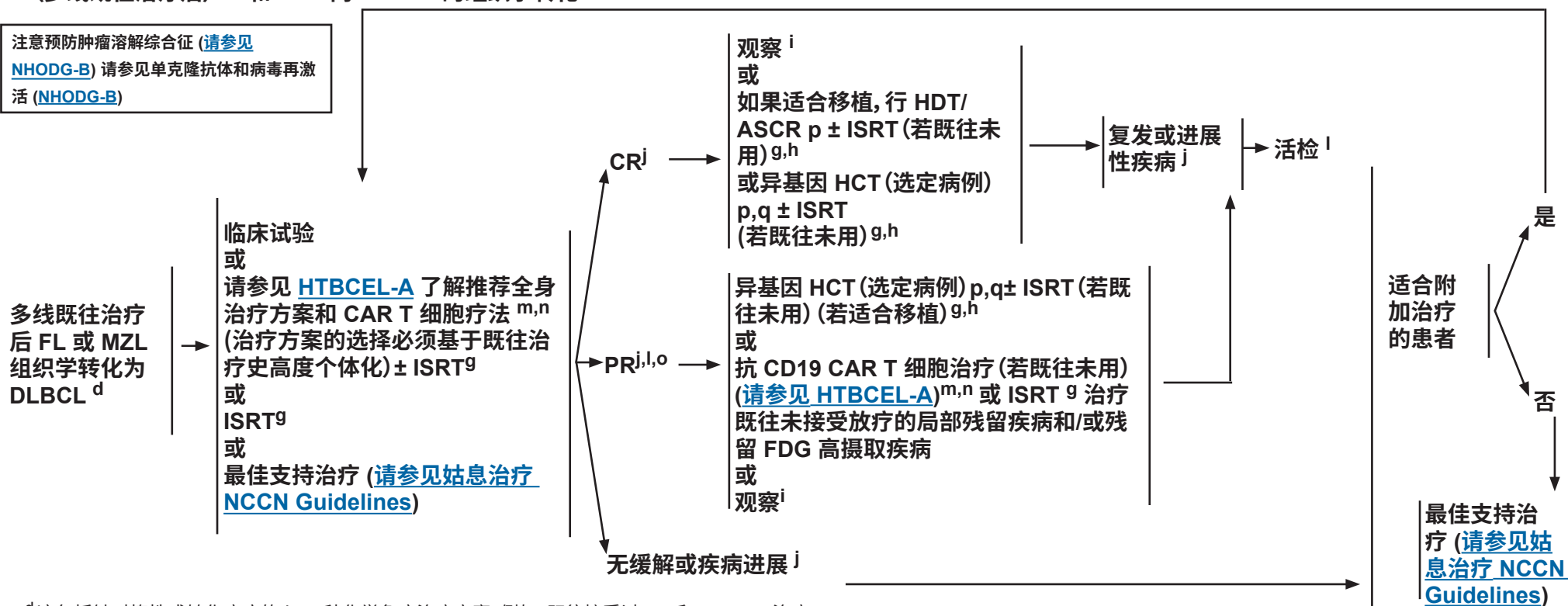
^l 附加治疗前 PET 阳性者应着重考虑重复活检, 因为 PET 阳性可能代表治疗后炎症。转化疾病获得持久缓解的患者可能复发原始惰性淋巴瘤。在这种情况下, 应按照 [FOLL-5](#) 治疗。如果活检结果为阴性, 则遵循 CR 的指南。

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



(多线既往治疗后) FL 和 MZL 向 DLBCL 的组织学转化^d



^d 这包括针对惰性或转化疾病的 ≥ 2 种化学免疫治疗方案。例如, 既往接受过 BR 和 RCHOP 治疗。

^g 请参见 [放射治疗原则 \(NHODG-D\)](#)。

^h 对于局部表现、巨块型病变和/或局限性骨病, 考虑 ISRT。

ⁱ 随访包括根据临床指征在检查期间使用相同模式进行的诊断检查和影像学检查。只要出现临床指征均应进行影像学检查。影像学监测的成像建议共识请参见 [讨论](#) 部分。

^j 请参见 [Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 \(NHODG-C\)](#)。PET/CT 扫描应通过 PET 五分法 (5-PS) 解读。

^l 附加治疗前 PET 阳性者应着重考虑重复活检, 因为 PET 阳性可能代表治疗后炎症。转化疾病获得持久缓解的患者可能复发原始惰性淋巴瘤。在这种情况下, 应按照 [FOLL-5](#) 治疗。如果活检结果为阴性, 则遵循 CR 的指南。

^m 患者应至少接受过一种以蒽环类抗生素或蒽醌类抗生素为基础的方案的方案的治疗, 除非存在禁忌证。

ⁿ 请参见 [嵌合抗原受体 \(CAR\) T 细胞疗法患者治疗指南 \(NHODG-F\)](#)。

^o 如果进行移植, 则考虑在移植前进行额外的全身治疗 ± ISRT 以达到 CR。抗 CD19 CAR T 细胞治疗并不是适合 CR 患者的治疗方案。

^p 尚无有关抗 CD19 CAR T 细胞治疗后移植的数据。不建议在抗 CD19 CAR T 细胞治疗后进行 HDT/ASCR。可以考虑行异基因 HCT, 但仍有待研究。

^q 选定病例包括动员失败或骨髓持续受累患者。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

**推荐治疗方案^a**FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的适当替代品。^b**全身治疗方案^c**

拟行移植的患者	首选方案 <ul style="list-style-type: none"> • RCHOP (若既往未用) • 如果既往接受过以蒽环类抗生素为基础的方案的方案的治疗 (按字母顺序排列) <ul style="list-style-type: none"> ▶ DHA (地塞米松、阿糖胞苷) + 铂类 (卡铂、顺铂或奥沙利铂) ± 利妥昔单抗 ▶ GDP (吉西他滨、地塞米松、顺铂) ± 利妥昔单抗或 (吉西他滨、地塞米松、卡铂) ± 利妥昔单抗 ▶ ICE (异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷) ± 利妥昔单抗 	
不宜行移植的患者	首选方案 <ul style="list-style-type: none"> • RCHOP (若既往未用) • 如果既往接受过以蒽环类抗生素为基础的方案的方案的治疗 (按字母顺序排列) <ul style="list-style-type: none"> ▶ GemOx ± 利妥昔单抗 ▶ Polatuzumab vedotin-piiq ± 苯达莫司汀 ± 利妥昔单抗^{d,e} ▶ Tafasitamab-cxix^f + 来那度胺 	其他推荐方案 (按字母顺序排列) <ul style="list-style-type: none"> • CEOP (环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱、泼尼松) ± 利妥昔单抗 • GDP ± 利妥昔单抗或 (吉西他滨、地塞米松、卡铂) ± 利妥昔单抗 • Loncastuximab tesirine-lpyl^{f,g}

抗 CD19 CAR T 细胞治疗^{h,i}

- FL 或 MZL 的组织学转化 (所有亚型)
 - ▶ Lisocabtagene maraleucel
- FL 或淋巴结 MZL 的组织学转化
 - ▶ 阿基仑赛
 - ▶ Tisagenlecleucel

^a 请参见方案的参考文献 [HTBCEL-A 2/2](#)。^b 患者通过静脉输注接受首剂全剂量利妥昔单抗后, 可使用利妥昔单抗和透明质酸酶皮下注射替代利妥昔单抗。这种替代不适用于利妥昔单抗和 ibritumomab tiuxetan 联合应用时。^c 应用任何含有蒽环类抗生素或蒽醌类抗生素的方案治疗心功能受损的患者时, 应更密切地监测上述患者的心功能。^d 计划接受 CAR T 细胞治疗的患者应慎用苯达莫司汀, 除非在 CAR T 细胞治疗前已经进行了血细胞清除术。这是因为苯达莫司汀可能会影响患者 T 细胞采集的成功率。^e 苯达莫司汀、利妥昔单抗和 polatuzumab vedotin-piiq 适用于治疗伴 MYC 和 BCL2 和/或 BCL6 基因易位的复发或难治的 DLBCL 或 HGBL 成人患者。^f 目前还不清楚 tafasitamab 或 loncastuximab tesirine 或任何其他 CD-19 导向疗法是否会对随后的抗 CD19 CAR T 细胞治疗的疗效产生负面影响。^g Loncastuximab tesirine 已获 FDA 批准用于复发或难治性 DLBCL、伴 MYC 和 BCL2 和/或 BCL6 基因易位 (双重/三重打击淋巴瘤) 的高级别 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)、HGBL (非特指型) 以及由 FL 和 MZL 引起的 DLBCL。^h [请参见嵌合抗原受体 \(CAR\) T 细胞疗法患者治疗指南 \(NHODG-F\)](#)。ⁱ 患者应至少接受过一种以蒽环类抗生素或蒽醌类抗生素为基础的方案的方案的治疗, 除非存在禁忌证。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



推荐治疗方案
参考文献

CAR T-细胞治疗

阿基仑赛

Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2017;377:2531-2544.
Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. Lancet Oncol 2019;20:31-42.

Lisocabtagene maraleucel

Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet. 2020;396(10254):839-852.

Tisagenlecleucel

Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2019;380:45-56.

Loncastuximab tesirine

Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2021;22:790-800

Tafasitamab + 来那度胺

Salles G, Duell J, Gonzales Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2020;21:978-988.

[其他参考文献请参见 BCEL-C](#)

注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

一线治疗^{a,b}

注意预防肿瘤溶解综合征 (请参见 [NHODG-B](#))
请参见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))

PMBL 的最佳一线治疗^c 较其他亚型更具争议。下面列出了最常用的治疗方案。

剂量调整的 EPOCH + 利妥昔单抗 (DA-EPOCH-R) x 6 个周期
或
RCHOP x 4 或 6 个周期

采用 PET/CT 扫描再分期

完全缓解^d (PET 阴性 [5-PS 1-3])^e

- DA-EPOCH-R x 6 个周期后
 - ▶ 观察
- R-CHOP x 6 个周期后
 - ▶ ISRT^g (首选) 或观察
- RCHOP x 4 个周期后
 - ▶ 继以 ICE (3 个周期) ± 利妥昔单抗 (2B 类) 进行巩固治疗

部分缓解^d (PET 阳性 [5-PS 4])^{e,f}

重复活检^h

阴性

阳性

ISRT^g 继以采用 PET/CT 扫描再分期或复发/难治性疾病治疗

疾病进展^d (PET 阳性 [5-PS 5])^e

重复活检^h

随访

临床

- 5 年内每 3-6 个月进行一次 H&P 和实验室检查, 之后每年进行一次, 或出现临床指征时进行检查
- 治疗结束后 2 年内, 最多每 6 个月进行一次 C/A/P 增强 CT 扫描, 随后仅在出现临床指征时进行

复发

复发/难治性疾病治疗:

- 帕博利珠单抗
- 或
- 纳武单抗 ± 维布妥昔单抗 (2B 类)
- 或
- 按复发/难治性 DLBCL 治疗 (请参见 [BCEL-8](#))

^a 患者通过静脉输注接受首剂全剂量利妥昔单抗后, 可使用利妥昔单抗和透明质酸酶皮下注射替代利妥昔单抗。这种替代不适用于利妥昔单抗和 ibritumomab tiuxetan 联合应用时。

^b FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的适当替代品。

^c 原发性纵膈大 B 细胞淋巴瘤 (PMBL) 可定义为原发于前纵膈的疾病部位或不伴其他部位的临床疾病, 并具有 DLBCL 的组织学特征。诊断需结合临床病理学相关性。PMBL 与灰区淋巴瘤重叠, 灰区淋巴瘤具有介于霍奇金淋巴瘤和 PMBL 之间的特征和独特的诊断特征。请参见灰区淋巴瘤 (BCEL-B 2/3)。请参见 [B 细胞淋巴瘤青少年和青年 \(AYA\) 患者的特别注意事项 \(NHODG-B 5/5\)](#)。

^d 请参见 [Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 \(NHODG-C\)](#)。

^e PET/CT 扫描应通过 PET 五分法 (5-PS) 解读 (请参见 [NHODG-C 3/3](#))。

^f 在 DA-EPOCH-R 治疗 (5PS 4 以及目测肝脏证实摄取极少) 可以观察 (通过随访检查) 无需活检。

^g 请参见 [放射治疗原则 \(NHODG-D\)](#)。

^h 纵膈残留包块常见。治疗后必须进行 PET/CT 扫描。如果计划进行额外的全身治疗, 建议对 PET/CT 扫描阳性包块进行活检。

ⁱ 影像学监测用于监测无症状患者。当病变部位 (如骨骼) 只能通过 PET/CT 扫描显示时, 可以继续通过 PET/CT 扫描进行监测。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



参考文献

剂量调整的 EPOCH-利妥昔单抗

Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. N Engl J Med 2013;368:1408-1416.

剂量密集的 RCHOP 继以 ICE

Moskowitz C, Hamlin PA, Jr., Maragulia J, et al. Sequential dose-dense RCHOP followed by ICE consolidation (MSKCC protocol 01-142) without radiotherapy for patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 420.

帕博利珠单抗

Armand P, Rodig S, Melnichenko V, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2019;37:3291-3299.

纳武单抗 + 维布妥昔单抗

Zinzani P, Santoro A, Gritti G, et al. Nivolumab combined with brentuximab vedotin for relapsed/refractory primary mediastinal large b-cell lymphoma: efficacy and safety from the phase II Checkmate 436 study. J Clin Oncol 2019;37:3081-3089.

注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



	HGBL 伴 MYC 和 BCL2 或 BCL6 基因易位 (双重/三重打击淋巴瘤)	HGBL (非特指型) ^e
定义 ^a	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 通过 FISH 或标准细胞遗传学检测到 MYC 和 BCL2 和/或 BCL6 基因易位的大 B 细胞淋巴瘤被称为“双重打击”淋巴瘤。如果三种基因均重排, 则称为“三重打击”淋巴瘤。 ▶ 绝大多数是生发中心 B 细胞样淋巴瘤。 	<ul style="list-style-type: none"> • 形态为母细胞样的病例或介于 DLBCL 和 BL 之间的病例, 但缺乏 MYC 和 BCL2 和/或 BCL6 重排的病例。 • 这一类别不包括 MYC 和 BCL2 和/或 BCL6 基因易位或明确诊断为 DLBCL 的患者。
临床表现	<ul style="list-style-type: none"> • 通常表现出预后参数不良, 如 LDH 升高、骨髓和中枢神经系统受累以及较高的 IPI 评分。 • 这些患者的中枢神经系统 (CNS) 受累的风险较高 (请参见 BCEL-A 2/2) 	
治疗 ^{b,c}	<ul style="list-style-type: none"> • 推荐参加临床试验。 • 巩固性 ISRT 是治疗局部疾病的首选方法。^d 虽然尚未确立标准治疗方案, 但 NCCN 成员机构已采用以下方案: <ul style="list-style-type: none"> ▶ RCHOP 可能常伴最优结局。可以考虑用于 IPI 低危患者。 ▶ 体弱或老年患者可考虑使用 R-mini-CHOP ▶ DA-EPOCH-R ▶ 潜在毒性方案; 应考虑体能状态和合并症: <ul style="list-style-type: none"> ◇ R-HyperCVAD (利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、多柔比星和地塞米松与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替应用) ◇ R-CODOX-M/R-IVAC (利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、多柔比星和甲氨蝶呤与利妥昔单抗、异环磷酰胺、依托泊苷和阿糖胞苷交替应用) • 复发或难治性疾病, 请参见 BCEL-8。 	<ul style="list-style-type: none"> • 推荐参加临床试验。 • 考虑对早期疾病进行巩固性 ISRT。^d • 虽然尚未确立标准治疗方案, 但 NCCN 成员机构已采用以下方案: <ul style="list-style-type: none"> ▶ RCHOP ▶ 体弱或老年患者可考虑使用 R-mini-CHOP ▶ DA-EPOCH-R ▶ 潜在毒性方案; 应考虑体能状态和合并症 <ul style="list-style-type: none"> ◇ R-HyperCVAD (利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、多柔比星和地塞米松与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替应用) ◇ R-CODOX-M/R-IVAC (利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、多柔比星和甲氨蝶呤与利妥昔单抗、异环磷酰胺、依托泊苷和阿糖胞苷交替应用) • 复发或难治性疾病, BCEL-8。

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

[请参见脚注和参考文献](#)
[\(HGBL-A\)](#)



参考文献:

- Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017.
- Petrich A, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood* 2014;124:2354-2361.
- Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol* 2018;5:e609-e617.
- Johnson NA, Slack GW, Savage KJ et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30:3452-3459.
- Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30:3460-3467.

脚注

- ^a 在 2017 年修订的世界卫生组织淋巴瘤 (DLBCL) 分类中, 双重打击被指定为一个独特的类别, 即 HGBL, 具有 *MYC* 和 *BCL2* 和/或 *BCL6*. 基因易位。
- ^b 患者通过静脉输注接受首剂全剂量利妥昔单抗后, 可使用利妥昔单抗和透明质酸酶皮下注射替代利妥昔单抗。这种替代不适用于利妥昔单抗和 ibritumomab tiuxetan 联合应用时。
- ^c FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的适当替代品。
- ^d 请参见[放射治疗原则 \(NHODG-D\)](#)。
- ^e 请参见[对青少年和青年 \(AYA\) B 细胞淋巴瘤患者的特别注意事项 \(NHODG-B 5/5\)](#)。

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

其他诊断检查^{a,b,c}

基本项目：

- 确诊所需的最基本的免疫表型^{d,e}
 - ▶ IHC 抗原谱：CD45,CD20,CD3,CD10,Ki-67,BCL2,BCL6,TdT 有或无
 - ▶ 采用外周血和/或活检标本通过流式细胞术进行的细胞表面标志物分析：κ/λ,CD45,CD20,CD3,CD5,CD19,CD10,TdT
- 核型 ± FISH:t(8;14) 或变异；MYC, BCL2; BCL6 重排^f

某些情况下有用

- EBER-ISH
- 若与 BL 相似，但 MYC, MYC-IGH, MYC-IGL 和 MYC-IGK 的 FISH 均为阴性，可以考虑使用染色体微阵列来评估 11q 异常。考虑世界卫生组织 2017 年的独立亚型，伴 11q 异常的伯基特淋巴瘤^f

^a 请参见对青少年和青年 (AYA) B 细胞淋巴瘤患者的特别注意事项 (NHODG-B 5/5)

^b 双重或三重打击肿瘤的治疗，see HGBL-1。在其他无法区分 BL 和高级别淋巴瘤的病例中，根据本指南进行治疗可能比较合适。

^c 该型复杂，可治愈；最好在具有疾病治疗专业知识的中心进行治疗。

^d 典型免疫表型：slg+、CD10+、Cd20+、TdT-、Ki-67+ (≥ 95%)、BCL2-、BCL6+。

^e 若初始已行流式细胞术检查，对选定标志物进行 IHC 检查 (BCL2 和 Ki-67) 可补充流式细胞术检查结果。

检查

基本项目：

- 体检：注意带有淋巴结的区域，包括 韦氏环，以及肝脏和脾脏的大小
- 体能状态
- B 症状
- CBC + 分类计数
- LDH
- 生化全项
- 尿酸
- 诊断质量增强 C/A/P CT 扫描
- 腰椎穿刺
- 脑脊液流式细胞学检测
- 单侧或者双侧骨髓活检 ± 穿刺涂片
- HIV 检查 (若呈阳性 请参见 AIDS-1)
- 乙肝检测^g
- 如果需要蒽环类抗生素或蒽醌类抗生素为基础的方案，行超声心动图或 MUGA 扫描
- 育龄期妇女进行的妊娠试验 (如拟行化疗或放疗) 特定情况下有用：
- 丙型肝炎检测
- 颈部增强 CT
- 讨论生育问题和精子储存
- 增强及非增强脑部 MRI
- PET/CT 扫描 (含颈部)^h

请参见风险评估和诱导治疗 (BURK-2)

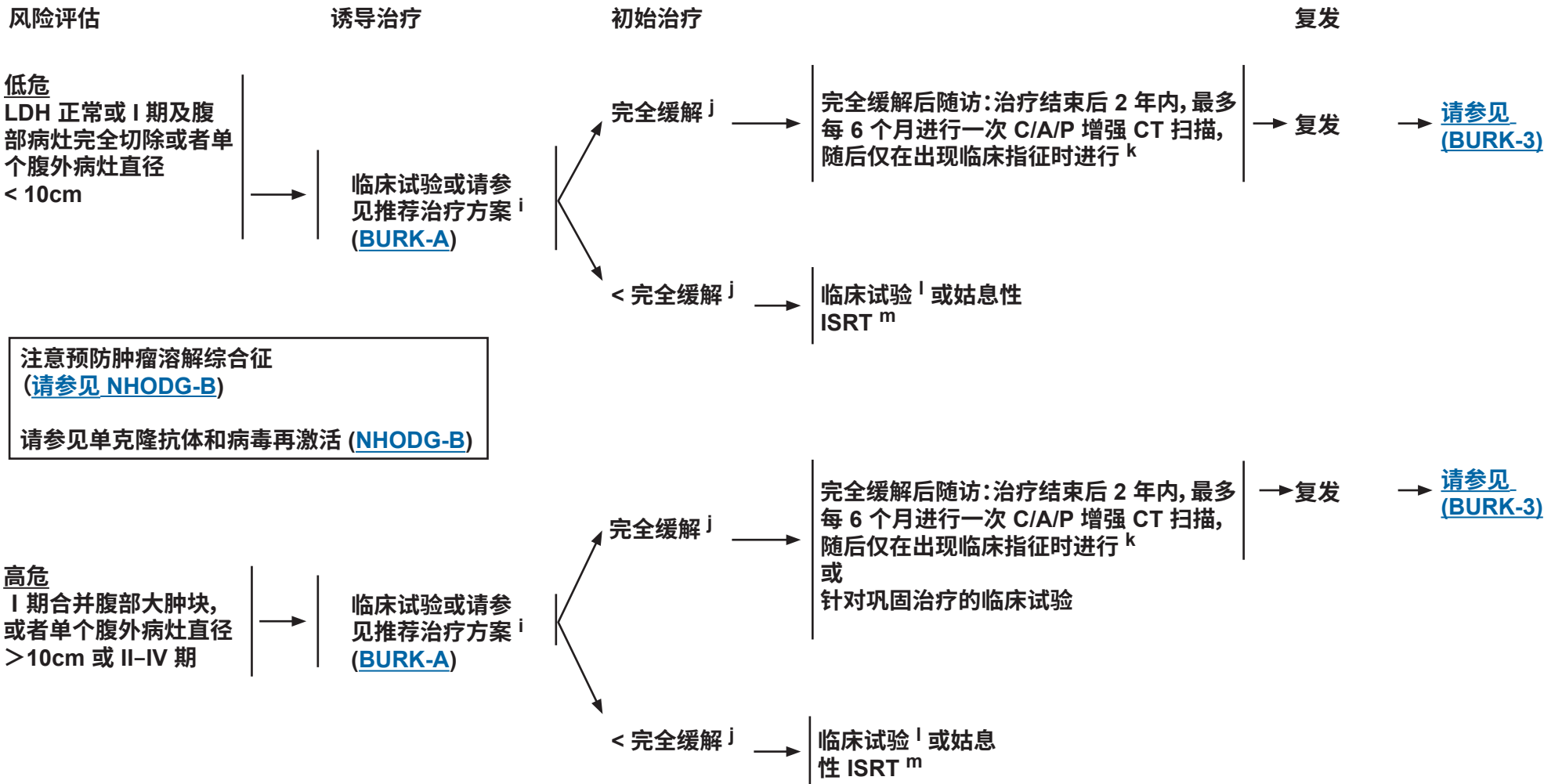
^f MYC 重排作为唯一的异常是最常见的核型。存在一种不常见的 BL 变异型，无 MYC 重排但有 11q 突变。这种罕见亚型的最佳治疗尚不明确，尽管通常以对待典型 BL 的方式进行。

^g 要求进行乙肝检测是因为免疫疗法 + 化疗所带来的病毒再激活的风险。对无风险因素的患者检测乙型肝炎表面抗原和核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测 e 抗原 (请参见 NHODG-B)。如果呈阳性，则测定病毒载量并咨询消化科医师。

^h 不应为了进行 PET/CT 扫描而延迟初始治疗。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。

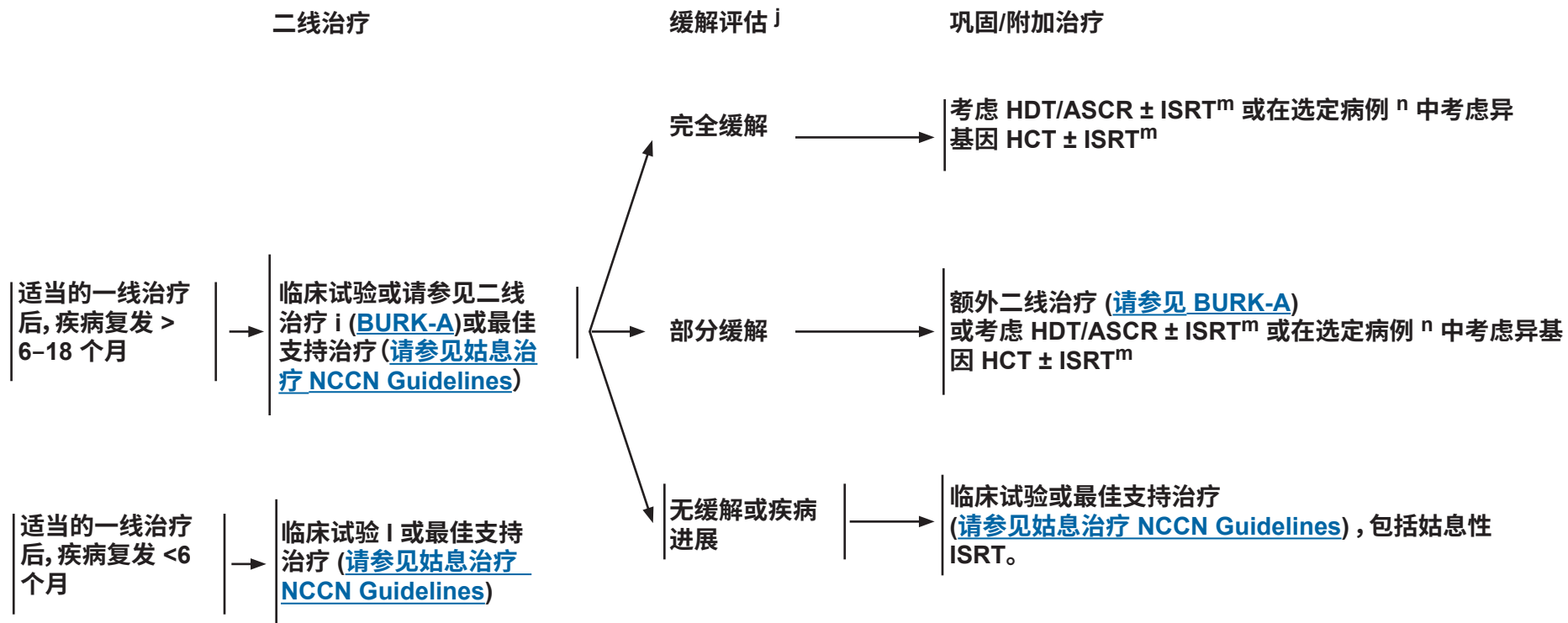
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



注意预防肿瘤溶解综合征 (请参见 [NHODG-B](#))
请参见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))

ⁱ 伯基特淋巴瘤所有治疗方案中包括 CNS 预防/治疗。
^j 请参见 [Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 \(NHODG-C\)](#)。
^k 年后的复发情况少见; 因此应当根据患者特点进行个体化的随访。
^l 若无临床试验可用, 一些 NCCN 成员机构在选定的病例中使用 [BURK-A](#) 上列出的非交叉耐药性二线治疗方案。
^m 请参见 [放射治疗原则 \(NHODG-D\)](#)。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
 临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



注意预防肿瘤溶解综合征 (请参见 [NHODG-B](#))

请参见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))

ⁱ 伯基特淋巴瘤所有治疗方案中包括 CNS 预防/治疗。

^j 请参见 [Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 \(NHODG-C\)](#)。

^l 若无临床试验可用, 一些 NCCN 成员机构在选定的病例中使用 [BURK-A](#) 上列出的非交叉耐药性二线治疗方案。

^m 请参见 [放射治疗原则 \(NHODG-D\)](#)。

ⁿ 某些病例包括动员失败或骨髓持续受累患者。

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

**推荐治疗方案 a,b**

FDA批准的生物仿制药是利妥昔单抗的适当替代品。

CHOP 方案治疗不充分

年龄	风险	诱导治疗
< 60 岁	低危	首选方案 (字母顺序) <ul style="list-style-type: none"> • CODOX-M (标准或改良方案) (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱, 鞘内注射甲氨蝶呤 + 阿糖胞苷, 继以大剂量全身甲氨蝶呤治疗) ± 利妥昔单抗 (3 周期) • 剂量调整的 EPOCH (依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星) + 利妥昔单抗 (至少 3 周期, 获得完全缓解后再进行 1 个周期) (本方案包括鞘内注射甲氨蝶呤) • HyperCVAD (环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松) 与大剂量甲氨蝶呤+阿糖胞苷交替应用 + 利妥昔单抗 (本方案包括鞘内注射)
	高危	首选方案 (字母顺序) <ul style="list-style-type: none"> • 出现症状性 CNS 疾病的高危患者应从含有 CNS 穿透药物的部分开始接受全身治疗。 • CODOX-M (标准或改良方案) (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱, 鞘内注射甲氨蝶呤 + 阿糖胞苷, 继以大剂量全身甲氨蝶呤治疗) 与 IVAC (异环磷酰胺、阿糖胞苷、依托泊苷及鞘内注射甲氨蝶呤) 交替应用 ± 利妥昔单抗 • HyperCVAD (环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松) 与大剂量甲氨蝶呤+阿糖胞苷交替应用 + 利妥昔单抗 (本方案包括鞘内注射) 其他推荐方案: <ul style="list-style-type: none"> • 剂量调整的 EPOCH (依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星) + 利妥昔单抗 (适用于初始伴有 CNS 侵犯且不能耐受高强度治疗的高危患者) (本方案包括鞘内注射甲氨蝶呤) (数据包括软脑膜中枢神经系统疾病患者; 患有实质性中枢神经系统疾病的患者被排除在该方案的临床试验之外。)
≥60 岁	低危与高危	首选方案 <ul style="list-style-type: none"> • 剂量调整的 EPOCH (依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星) + 利妥昔单抗 (至少 3 周期, 获得完全缓解后再进行 1 个周期) (本方案包括鞘内注射甲氨蝶呤) (数据包括软脑膜中枢神经系统疾病患者; 患有实质性中枢神经系统疾病的患者被排除在该方案的临床试验之外。) <ul style="list-style-type: none"> ▶ 对于出现症状性中枢神经系统疾病的高危患者, 应在初始方案中解决中枢神经系统疾病的治疗问题。

a 请参见方案的参考文献 [BURK-A 3/3](#)。

b 伯基特淋巴瘤所有治疗方案中包括 CNS 预防/治疗。

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



推荐治疗方案 ^{a,b} (按字母顺序排列)

FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的适当替代品。

二线治疗

- 在适当的一线治疗后, 疾病复发 > 6 - 18 个月的患者应采用替代方案进行治疗。没有确定的二线治疗方案可选时, 基于有限资料可选用以下方案:
其他推荐方案:
- 剂量调整的 EPOCH (依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星) + 利妥昔单抗 (至少 3 周期, 获得完全缓解后再进行 1 个周期) (本方案包括鞘内注射甲氨蝶呤) (数据包括软脑膜中枢神经系统疾病患者; 患有实质性中枢神经系统疾病的患者被排除在该方案的临床试验之外。)
- RICE (利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷); 鞘内注射甲氨蝶呤 (若先前未接受过该方案)
- RIVAC (利妥昔单抗、异环磷酰胺、阿糖胞苷、依托泊苷); 鞘内注射甲氨蝶呤 (若先前未接受过该方案)

某些情况下有用

- RGDP (利妥昔单抗、吉西他滨、地塞米松、顺铂)
- 大剂量阿糖胞苷 + 利妥昔单抗

注意预防肿瘤溶解综合征 (请参见 [NHODG-B](#))
请参见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))

^a S请参见方案的参考文献 [BURK-A 3/3](#)。

^b 伯基特淋巴瘤所有治疗方案中包括 CNS 预防/治疗。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



推荐治疗方案 参考文献

诱导治疗

低危患者和高危患者的联合治疗方案

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

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

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

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

Evens AM, Carson KR, Kolesar J, et al. A multicenter phase II study incorporating high-dose rituximab and liposomal doxorubicin into the CODOX-M/IVAC regimen for untreated Burkitt's lymphoma. *Ann Oncol* 2013;24:3076-3081.

剂量调整的 EPOCH + 利妥昔单抗 (方案包括鞘内注射甲氨蝶呤)

Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:1915-1925.

Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, et al. Risk-adapted therapy in adults with Burkitt lymphoma: Results of NCI 9177, a multicenter prospective phase II study of DA-EPOCH-R [abstract]. *Blood* 2017;130 (Suppl 1):Abstract 188.

HyperCVAD (环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松) 与大剂量甲氨蝶呤 + 阿糖胞苷交替应用 ± 利妥昔单抗

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

Thomas DA, Kantarjian HM, Faderl S, et al. Hyper-CVAD and rituximab for de novo Burkitt lymphoma/leukemia [abstract]. *Blood* 2011;118:Abstract 2698.

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

二线治疗

RICE (利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)

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



其他诊断检查

基本项目：

- 确诊所需的最基本的免疫表型和亚型 (DLBCL、伯基特淋巴瘤、浆母细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤 [PEL])
 - ▶ IHC 抗原谱: CD45, CD20, CD3, CD10, BCL2, BCL6, Ki-67, CD138, κ/λ, HHV8, PEL 的 α CD30 有或无
 - ▶ 采用外周血和/或活检标本通过流式细胞术进行细胞表面标志物分析: κ/λ, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, CD20
- EBER-ISH

某些情况下有用：

- 分子学分析检测: 免疫球蛋白基因重排; *BCL2*; *BCL6*; *MYC* 重排
- 核型或 FISH: *BCL2*; *BCL6*; *MYC*

→ [请参见检查 \(AIDS-2\)](#)

^a HHV8 也可通过 PCR 进行检测。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



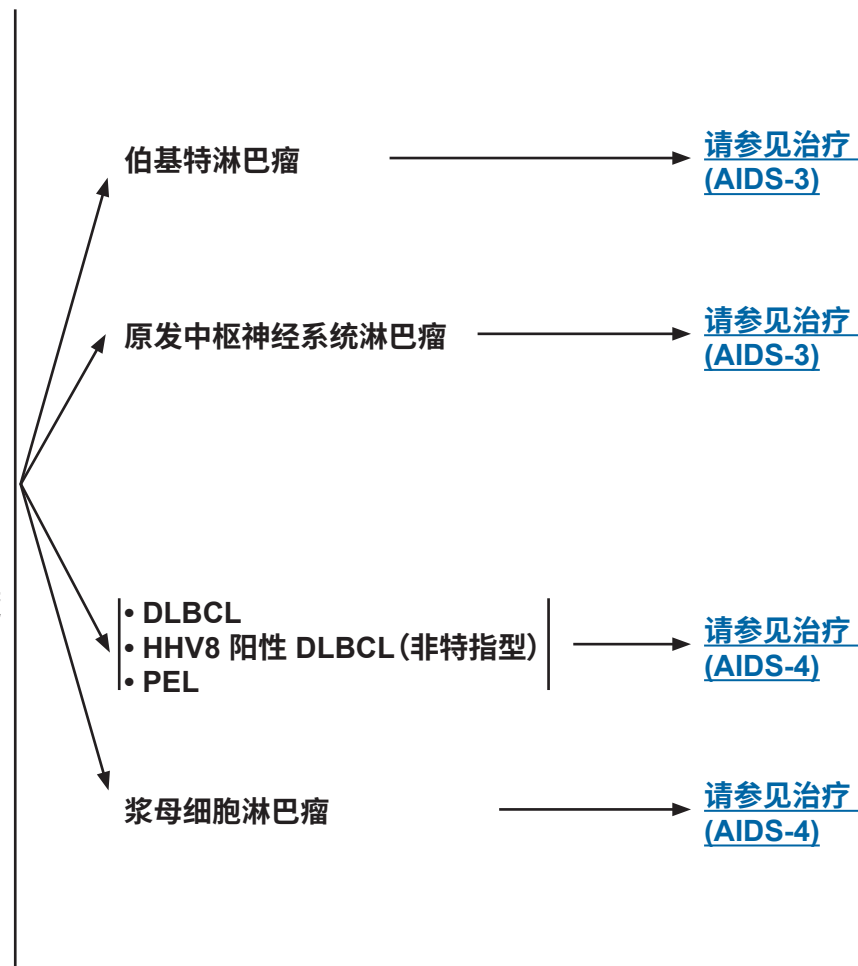
检查

基本项目

- 体检:注意带有淋巴结的区域,包括 韦氏环,以及肝脏和脾脏的大小
- 体能状态
- B 症状
- CBC + 分类计数
- LDH
- 生化全项
- 尿酸, 磷酸盐
- PET/CT 扫描(包括颈部)和/或 C/A/P 增强 CT 扫描
- CD4 计数
- 腰椎穿刺, 除 PEL
- HIV 病毒载量
- 乙肝检测^b
- 丙型肝炎检查^c
- 如果需要蒽环类抗生素或蒽醌类抗生素为基础的方案, 行超声心动图或 MUGA 扫描
- 育龄期妇女进行的妊娠试验(如拟行化疗或放疗)

特定情况下有用:

- 上消化道钡餐 (UGI)/钡剂灌肠/内镜
- 充分的骨髓活检 (> 1.6 cm) ± 穿刺;如果 PET/CT 扫描显示有骨病, 则无需进行骨髓活检。
- 颈部增强 CT
- 骨骼平片和骨扫描
- 脑部增强 MRI 或者头部增强 CT
- β2-微球蛋白
- EBV PCR
- 免疫球蛋白定量
- 讨论生育问题和精子储存



^b 要求进行乙肝检测是因为免疫疗法 + 化疗所带来的病毒再激活的风险。对无风险因素的患者检测乙型肝炎表面抗原和核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测 e 抗原(请参见 NHODG-B)。如果呈阳性, 则测定病毒载量并咨询消化科医师。

^c 检查丙型肝炎抗体, 如果阳性, 则测定病毒载量并咨询肝病科医生。

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

**治疗**

抗逆转录病毒药物 (ART) 在化疗时可安全使用, 但与 HIV 专家或药师会诊对最佳配合度至关重要。随着新型 ART 的不断发展, 现有的 ART 会影响化疗的代谢或分解毒性, 因此通常可以为患者提供有效的替代药物。总的来说, 强烈建议避免齐多夫定、可比司他和利托那韦治疗。同步进行 ART 伴有较高的 CR 率 (Barta et al. Blood 2013;122:3251-3262)。有关同时进行 HIV 治疗和支持治疗的原则, 请参见 [HIV 患者癌症 NCCN Guidelines](#)。^d

伯基特淋巴瘤

注意预防肿瘤溶解综合征
(请参见 [NHODG-B](#))
请参见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))

- 一线治疗-请参见推荐治疗方案 ([AIDS-A](#))^d
- 如果 CD4 < 50, 在进行淋巴瘤治疗的同时, 最大限度地给予支持治疗, 并密切监测细胞减少和感染情况
- GCSF 适用于所有患者

复发, 请参见
[二线治疗](#)
([BURK-A 2/3](#))

原发中枢神经系统淋巴瘤

- 若未接受过, 则开始 ART 治疗
- 即使 HIV 控制不佳和/或体能状态较差, 仍考虑使用大剂量甲氨蝶呤^e
- 对于采用 ART 治疗的有良好体能状态的患者, 请参见 [CNS NCCN Guidelines](#) 原发中枢神经系统淋巴瘤
- 对于不适合进行全身治疗的患者, 考虑将单纯 RT 作为首次治疗, RT 后重新评估是否适合进行全身治疗
- 最佳支持治疗 (请参见 姑息治疗 ([NCCN Guidelines](#)))

复发, 请参见
[CNS NCCN Guidelines](#)-原发
中枢神经系统淋
巴瘤

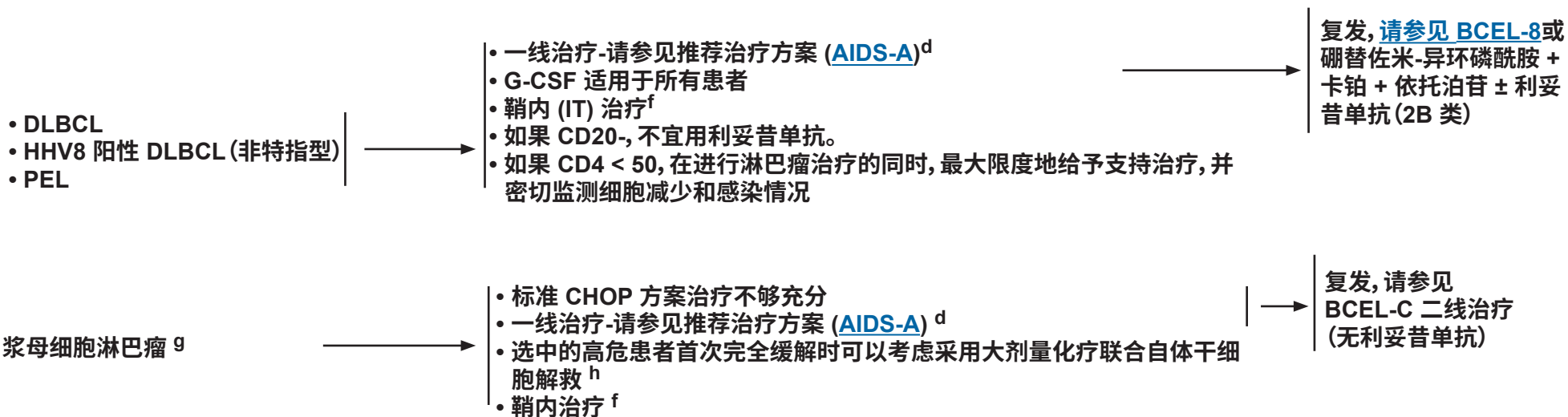
^d 在 [HIV 患者癌症 NCCN Guidelines](#) 中, 请参见接受癌症治疗时的 HIV 治疗原则; 全身治疗和药物相互作用的原则; 以及支持治疗的原则。

^e Gupta N, et al. Neuro Oncol 2017;19:99-108.

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

**治疗**

ART 在化疗时可安全使用, 但与 HIV 专家或药师会诊对最佳配合度至关重要。随着新型 ART 的不断发展, 现有的 ART 会影响化疗的代谢或分解毒性, 因此通常可以为患者提供有效的替代药物。总的来说, 强烈建议避免齐多夫定、可比司他和利托那韦治疗。同步进行 ART 伴有较高的 CR 率 (Barta et al. Blood 2013,122:3251-3262)。有关支持治疗的原则, 请参见 [HIV 患者癌症 NCCN Guidelines](#)。^d



注意预防肿瘤溶解综合征 (请参见 [NHODG-B](#))
请参见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))

^d 在 [HIV 患者癌症 NCCN Guidelines](#) 中, 请参见接受癌症治疗时的 HIV 治疗原则; 全身治疗和药物相互作用的原则; 以及支持治疗的原则。

^f 请参见 [CNS 疾病风险评估的预后模型 \(BCEL-A 2/2\)](#)。

^g 该治疗方式也适于 HIV 阴性浆母细胞淋巴瘤。

^h 高危特征包括年龄调整后的 IPI 高于 2, 存在 MYC 基因重排或 TP53 基因缺失。注意 HIV 阴性浆母细胞淋巴瘤的患者通常被认为患有高危疾病。利用抗逆转录病毒治疗优化 HIV 控制至关重要。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

**推荐治疗方案^a****伯基特淋巴瘤-一线治疗^b****首选方案**

- **CODOX-M/IVAC (改良)**: 环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、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^c
- **DA-EPOCH-R**: 依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星 + 利妥昔单抗^d

其他推荐方案:

- **R-HyperCVAD**: 利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、多柔比星和地塞米松与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替应用^c

DLBCL, HHV8 -阳性 DLBCL, NOS, PEL -一线治疗^b**首选方案**

- **R-EPOCHe**

其他推荐方案:

- **RCHOP**

浆母细胞淋巴瘤-一线治疗**首选方案**

- **EPOCH (首选)^e**

其他推荐方案:

- **CODOX-M/IVAC (改良)**
- **HyperCVAD (环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松与大剂量甲氨蝶呤 + 阿糖胞苷交替应用)**

^a 请参见方案的参考文献 ([AIDS-A 2/2](#))^b FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的适当替代品。^c 出现症状性 CNS 疾病的高危患者应从含有 CNS 穿透药物的部分开始接受全身治疗。^d 关于 R-EPOCH 的剂量, 请参见 Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:1915-1925. Roschewski M, et al. *Blood* 2017;130 (Suppl 1):Abstract 188.^e 请参见非伯基特淋巴瘤 ([AIDS-B](#)) 的 [EPOCH ± 利妥昔单抗剂量调整建议](#)。

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



推荐治疗方案 参考文献

CODOX-M/IVAC (环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、大剂量甲氨蝶呤与异环磷酰胺、依托泊苷、大剂量阿糖胞苷交替应用) ± 利妥昔单抗

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

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

Noy A, Lee JY, Cesarman E, et al. AMC 048: modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma. *Blood* 2015;126:160-166.

剂量调整的 EPOCH (依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星)

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.

Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, et al. Multicenter study of Risk-adapted therapy with dose-adjusted EPOCH-R in adults with untreated Burkitt lymphoma. *J Clin Oncol* 2020;38:2519-2529.

EPOCH + 利妥昔单抗

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

Bayraktar UD, Ramos JC, Petrich A, et al. Outcome of patients with relapsed/refractory acquired immune deficiency syndrome-related lymphoma diagnosed 1999-2008 and treated with curative intent in the AIDS Malignancy Consortium. *Leuk Lymphoma* 2012;53:2383-2389.

Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:1915-1925.

Ramos J, Sparano J, Rudek M, et al. Safety and preliminary efficacy of vorinostat with R-EPOCH in high-risk HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma (AMC-075). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;18:180-190.

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

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

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

Thomas DA, Kantarjian HM, Faderl S, et al. Hyper-CVAD and rituximab for de novo Burkitt lymphoma/leukemia [abstract]. *Blood* 2011;118:Abstract 2698.

CHOP + 利妥昔单抗

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

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

利妥昔单抗和 CD4 细胞计数

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

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

Barta SK, Xue X, Wang D, et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood* 2013;122:3251-3262.

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

硼替佐米/ICE (异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷) ± 利妥昔单抗

Reid EG, Looney D, Maldarelli F, et al. Safety and efficacy of an oncolytic viral strategy using bortezomib with ICE/R in relapsed/refractory HIV-positive lymphomas. *Blood Adv* 2018;2:3618-3626.

注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

**非伯基特淋巴瘤的 EPOCH ± 利妥昔单抗剂量调整建议¹****EPOCH ± 利妥昔单抗第 1 个周期的给药建议：**

- 利妥昔单抗(若 CD20 为阳性)第 1 天静脉注射 375 mg/m²
- 依托泊苷每日 50 mg/m², 连续静脉输注 4 天(96 小时)
- 多柔比星每日 10 mg/m², 连续静脉输注 4 天(96 小时)
- 长春新碱每日 0.4 mg/m², 连续静脉输注 4 天(96 小时)
- 第 5 天给药环磷酰胺
 - ▶ 如果基线 CD4 计数 > 200 个/mm³, 环磷酰胺开始给药的剂量为 750 mg/m²
 - ▶ 如果基线 CD4 计数为 50 – 200 个/mm³, 环磷酰胺开始给药的剂量为 375 mg/m²
 - ▶ 基线 CD4 计数 < 50 个/mm³, 尚未公布高于 187.5 mg/m² 的环磷酰胺剂量。
- 泼尼松每日 60 mg/m², 持续 5 天。

根据血细胞减少(非伯基特淋巴瘤)的 EPOCH 后续周期的剂量修改¹

事件	措施
在相隔至少 3 天的 2 个非连续日内, 任意周期的 ANC 最低值 < 500 mm ³ 和/或前一周期的血小板最低值 < 25,000 mm ³	环磷酰胺剂量减少 187 mg/m ²
ANC 最低值 < 500 mm ³ , 持续时间 ≥ 3 天或血小板 < 25,000 mm ³ , 持续时间 ≥ 3 天, 且患者在前一周期中未接受环磷酰胺治疗	将全剂量的多柔比星和依托泊苷减少 25%
ANC 最低值 ≥ 500 mm ³ , 前一周期的血小板最低值 ≥ 50,000 mm ³	每个周期增加环磷酰胺剂量 187 mg/m ² , 最大剂量为 750 mg/m ²

¹关于非伯基特淋巴瘤的 R-EPOCH 剂量, 请参见 Ramos J, Sparano J, Rudek M, et al. Safety and preliminary efficacy of vorinostat with R-EPOCH in high-risk HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma (AMC-075). Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018;18:180-190.本临床试验正在进行中, 在 R-EPOCH 中添加 vorinostat 的效用尚未确定。

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



其他诊断检查 a,b,c

基本项目:

- 确诊所需的最基本的免疫表型^d
 - ▶ IHC 抗原谱: CD45, CD19, CD20, CD79a, CD3, CD2, CD5, CD7, TdT, CD1a, CD10, cyclin D1, 髓过氧化物酶、溶菌酶、CD34, CD4, CD8 有或无
 - ▶ 采用外周血和/或活检标本通过流式细胞术进行细胞表面标志物分析: κ/λ, CD45, CD3, CD5, CD4, CD7, CD8, CD19, CD20, CD10, TdT, CD13, CD33, CD34, CD1a, 细胞质 CD3, CD22, 髓过氧化物酶
- 核型 ± FISH: MYC; t(9;22); t(8;14); 及其变异型或 BCR-ABL 检查

某些情况下有用:

- 进一步免疫组化检查, 确定淋巴瘤亚型
 - ▶ 石蜡切片抗原谱: CD22, CD4, CD8, cyclin D1
- 分子学分析检测: 免疫球蛋白基因重排

检查

体检:

- 注意带有淋巴结的区域, 包括 韦氏环, 以及肝脏和脾脏
- 体能状态
- B 症状
- CBC + 分类计数
- LDH
- 生化全项
- 尿酸, 磷酸盐
- 诊断质量增强 C/A/P CT 扫描
- 腰椎穿刺
- 脑脊液流式细胞学检测
- 单侧或者双侧骨髓活检 ± 穿刺涂片和流式细胞术与细胞遗传检测
- 乙肝检测^e
- 如果需要蒽环类抗生素或蒽醌类抗生素为基础的方案, 行超声心动图或 MUGA 扫描
- 育龄期妇女进行的妊娠试验 (如拟行化疗或放疗)

特定情况下有用:

- 脑部增强 MRI
- 讨论生育问题和精子储存
- β2-微球蛋白
- PET/CT 扫描 (包括颈部)^f

请参见急性淋巴瘤细胞白血病
NCCN
Guidelines

^a 淋巴瘤细胞白血病 (LL) 分类包括两种疾病, T 细胞 LL (LL-T; 90%) 和 B 细胞 LL (LL-B; 10%), 分别对应伴有髓外表现的 T-ALL 和 B-ALL。请参见 [ALL NCCN Guidelines](#) 中 B-ALL (ALL-A) 的细胞遗传风险组。

^b 该型复杂, 可治愈最好在具有疾病治疗专业知识的中心进行治疗。

^c 请参见 [对青少年和青年 \(AYA\) B 细胞淋巴瘤患者的特别注意事项 \(NHODG-B 5/5\)](#)。

^d 典型免疫表型: LL-B: slg-, CD10+/-, CD19+, CD20+/-, TdT+。 LL-T: slg-, CD10-, CD19/20-, CD3+/-, CD4/8+/-, CD1a+/-, TdT+, CD2+, CD7+ cytoplasmic CD3+, sCD3+/-。

^e 由于免疫治疗 + 化疗存在再激活风险, 因此适合进行乙肝检测。对无风险因素的患者检测乙型肝炎表面抗原和核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测 e 抗原 (请参见 [NHODG-B](#))。如果呈阳性, 则测定病毒载量并咨询消化科医师。

^f 不应为了进行 PET/CT 扫描而延迟初始治疗。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

其他诊断检查^a

基本项目:

- 确诊所需的免疫表型
 - ▶ IHC 抗原谱: CD3, CD5, CD10, BCL6, BCL2, IRF4/ MUM1, CD20, CD79a, PAX5, Ki-67, κ/λ, 有或无
 - ▶ 采用外周血和/或活检标本通过流式细胞术进行的细胞表面标志物分析: CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD19, CD20, CD10, κ/λ
- 以 EBVLMP1 和 EBV-EBNA2 或 EBER-ISH 进行 Epstein-Barr 病毒 (EBV) 评估 (如果 EBVLMP1 和 EBV-EBNA2 阴性, 推荐使用 EBER-ISH)

某些情况下有用:

- 附加免疫表型检测
 - ▶ IHC 抗原谱: CD15, CD30, CD45, CD7, CD4, CD8, ALK, TIA-1, 颗粒酶 B, CD57, CD56, CD138
 - ▶ 采用外周血和/或活检标本通过流式细胞术进行的细胞表面标志物分析: CD138、细胞质 κ 和 λ、CD30, CD57, CD56, CD16, CD25, CD52
- 分子学分析检测: 免疫球蛋白基因重排

检查

基本项目:

- 体能状态
- 白蛋白
- 移植治疗史
- LDH、电解质、BUN、肌酐
- CBC + 分类计数
- 乙肝检测^b
- 无细胞血浆 EBV DNA 标志物的 EBV PCR 检测^c
- PET/CT 扫描 (包括颈部) 和/或 C/A/P 增强 CT
- 育龄期妇女进行的妊娠试验 (如拟行化疗或放疗)

特定情况下有用:

- 如果所使用方案含蒽环类抗生素或含蒽醌类抗生素, 则进行超声心动图或 MUGA 扫描
- 骨髓评估
- 增强及非增强脑部 MRI
- CMV PCR
- 原发对比再激活的 EBV 血清学检查

PTLD 亚型^d非破坏性病变^e

单形性 PTLD (B 细胞型)

多形性 PTLD

单形性 PTLD (T 细胞型)

经典霍奇金淋巴瘤 PTLD

请参见一线治疗 (PTLD-2)

请参见一线治疗 (PTLD-3)

- 除免疫抑制治疗减量 (RI) 外, 尚无成熟治疗方法。
- 可考虑多药治疗方案 (请参见推荐治疗方案 PTLD-A); 自体 HCT 可能不适宜。

请参见霍奇金淋巴瘤 NCCN Guidelines

^a 请参见 [B 细胞淋巴瘤青少年和青年患者 \(AYA\) 的特别注意事项 \(NHODG-B 5/5\)](#)。

^b 要求进行乙肝检测是因为免疫疗法 + 化疗所带来的病毒再激活的风险。对无风险因素的患者检测乙型肝炎表面抗原和核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测^e 抗原 (请参见 [NHODG-B](#))。如果呈阳性, 则测定病毒载量并咨询消化科医师。

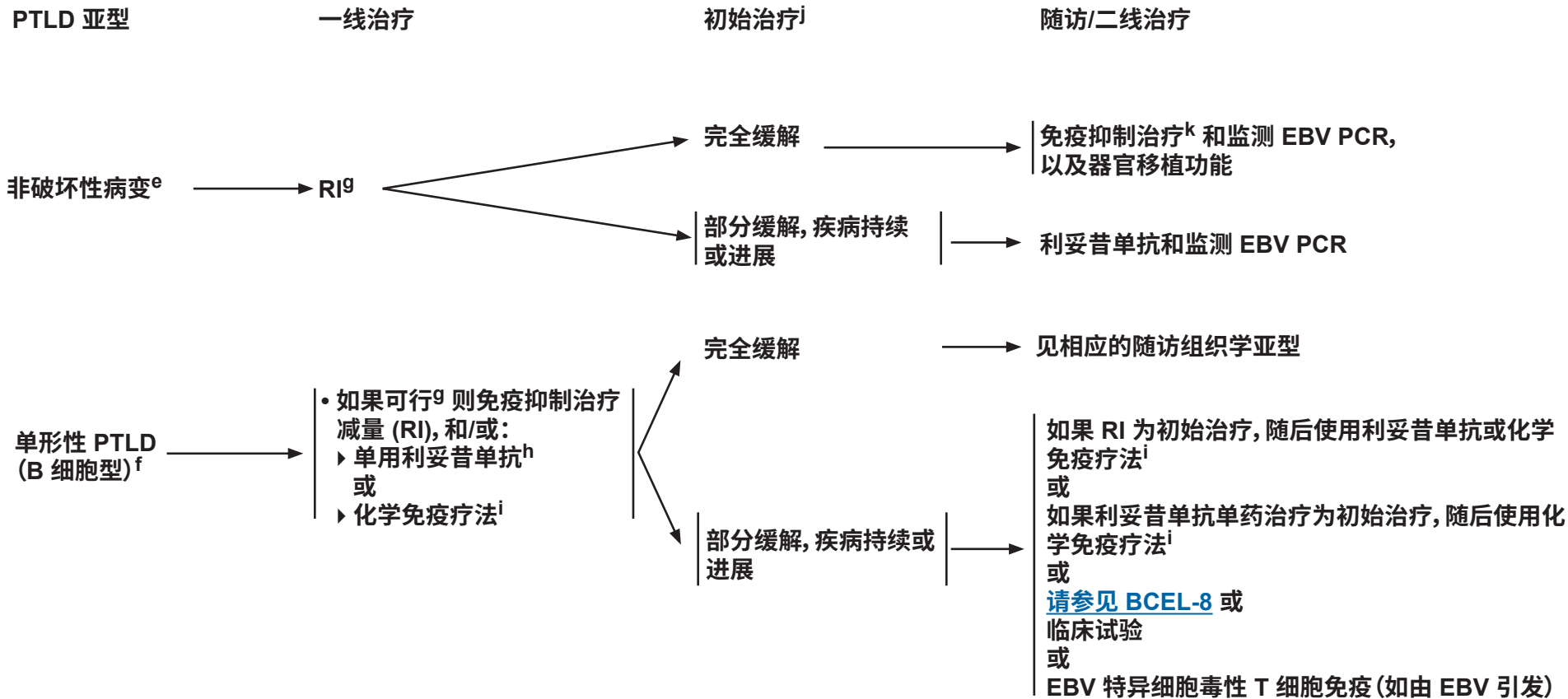
^c 如果 EBV 阴性, 则不应将其用作标志物。

^d 移植受体中出现的惰性小 B 细胞淋巴瘤不包括在 PTLD 内, 但 EBV 阳性边缘区淋巴瘤除外。

^e 非破坏性病变为 B 细胞型, 包括浆细胞增生、传染性单核细胞增多症和花斑样滤泡增生。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



注意预防肿瘤溶解综合征 (请参见 [NHODG-B](#))
请参见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))

^e 非破坏性病变为 B 细胞型, 包括浆细胞增生、传染性单核细胞增多症和花斑样滤泡增生。

^f 治疗方案系基于独特的组织学特点制定。

^g 不同患者对 RI 治疗的反应各异, 需要对其密切监测; 应联合移植团队进行 RI。RI: 减少钙调神经磷酸酶抑制剂 (环孢素和他克莫司), 停用抗代谢药物 (硫唑嘌呤和吗替麦考酚酯), 对于危重患者, 应停用所有非糖皮质激素免疫抑制剂。

^h 对于非重症或因合并症不能耐受二线化疗的患者, 作为其阶梯治疗的一部分。

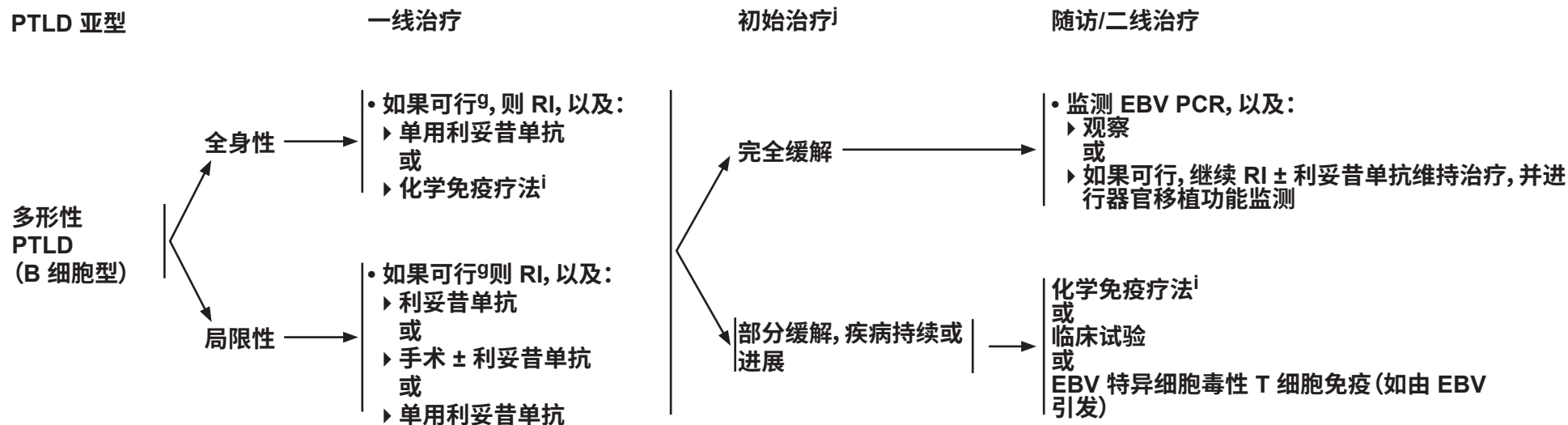
ⁱ 关于同步或序贯化学免疫治疗, 请参见 [建议的治疗方案 \(PTLD-A\)](#)。

^j 2 至 4 周后再次分期。

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

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



注意预防肿瘤溶解综合征 (请参见 NHODG-B)
请参见单克隆抗体和病毒再激活 (NHODG-B)

^g 不同患者对 RI 治疗的反应各异, 需要对其密切监测; 应联合移植团队进行 RI。RI: 减少钙调神经磷酸酶抑制剂 (环孢素和他克莫司), 停用抗代谢药物 (硫唑嘌呤和吗替麦考酚酯), 对于危重患者, 应停用所有非糖皮质激素免疫抑制剂。不同患者对 RI 治疗的反应各异, 需要对其密切监测; 应联合移植团队进行 RI。

ⁱ 关于同步或序贯化学免疫治疗, 请参见建议的治疗方案 (PTLD-A)。

^j 2 至 4 周后再次分期。

^l 请参见放射治疗原则 (NHODG-D)。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

**推荐治疗方案**
(按字母顺序排列)FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的适当替代品。^a**单形性 PTLD (B 细胞型) 以及多形性 PTLD****序贯性化学免疫治疗**

- 利妥昔单抗 (每周给予 375 mg/m², 共 4 剂) (第 1、8、15 和 22 天)^c
 - ▶ 采用 PET/CT 扫描再分期
 - ◇ 如果 PET/CT 扫描为阴性, 利妥昔单抗每 3 周 375 mg/m², 共 4 周期
 - ◇ 如果 PET/CT 扫描为阳性, CHOP-21 每 3 周重复 + 粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) (第 50、72、94 和 116 天), 共 4 周期

同步化学免疫疗法

- RCHOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)
- 对不能耐受蒽环类抗生素的体弱患者, 尚未确定具体方案, 但治疗选择可包括:^b
 - ▶ RCEPP (利妥昔单抗、环磷酰胺、依托泊苷、泼尼松、丙卡巴肼)
 - ▶ RCEOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱、泼尼松)
 - ▶ RCEOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松)

单形性 PTLD (T 细胞型)

- 维布妥昔单抗 + CHP (环磷酰胺、多柔比星、泼尼松) 用于治疗 CD30 + 病例^d
- CHOP
- CHOEP
- 对不能耐受蒽环类抗生素的体弱患者, 尚未确定具体方案, 但治疗选择可包括:
 - ▶ CEOP
 - ▶ CVP

原发性中枢神经系统 PTLD (B 细胞型)

- 大剂量甲氨蝶呤^e + 利妥昔单抗

注意预防肿瘤溶解综合征 (请参见 [NHODG-B](#))
请参见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))^a 患者通过静脉输注接受首剂全剂量利妥昔单抗后, 可使用利妥昔单抗和透明质酸酶皮下注射替代利妥昔单抗。这种替代不适用于利妥昔单抗和 ibritumomab tiuxetan 联合应用时。^b 目前没有使用这些方案的文献资料; 但 NCCN 成员机构使用这些方案治疗 PTLD。^c Trappe R, Oertel S, Leblond V, et al. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:196-206.^d Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHOLON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:229-240.^e PTLD 患者常伴肾功能不全。应谨慎使用大剂量甲氨蝶呤。应考虑替代方案 (以阿糖胞苷为基础)。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

其他诊断检查^{a,b,c}

基本项目:

- 确诊所需的免疫表型
 - ▶ IHC 抗原谱: κ/λ, CD20, CD3, CD5, CD138, HHV8
 - ▶ EBER-ISH

某些情况下有用:

- 分子学分析以检测免疫球蛋白和 TCR 基因重排
- IHC: Ki-67 指数; Ig 重链, ^d CD10, BCL2, BCL6, cyclin D1, CD21 或 CD23, CD38, IRF4/MUM1, PAX5
- 采用外周血和/或活检标本通过流式细胞术进行的细胞表面标志物分析: κ/λ, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10

检查^e

基本项目:

- 体格检查: 注意淋巴结区域, 包括韦氏环, 以及肝脏和脾脏的大小
- 体能状态
- 活动性病变评估标准^f
- CBC + 分类计数
- 生化全项
- LDH, CRP, ESR
- B - 2 微球蛋白, 血清免疫固定电泳和尿液免疫固定电泳检测, 血清轻链, 免疫球蛋白定量
- HIV, HHV8, 乙肝检测, ^g EBV PCR
- PET/CT 扫描(包括颈部)和/或 C/A/P 增强 CT 扫描
- 育龄期妇女进行的妊娠试验(如拟行化疗或放疗)

某些情况下有用

- 如果 HHV8 或 HIV 为阳性, 强烈建议筛查是否并发卡波西肉瘤
- 骨髓活检 + 穿刺
- 骨髓网状纤维化(尤其是 TAFRO 综合征患者)
- 颈部增强 CT
- 如果适合以蒽环类抗生素或蒽醌类抗生素为基础的治疗方案, 则进行超声心动图或 MUGA 扫描
- sIL-6, sIL-10, VEGF, 尿酸、铁蛋白^h
- 丙型肝炎检测
- 讨论生育问题和精子储存

Castleman 病亚型



^a Castleman 病相关的艾滋病相关淋巴瘤, 请参见 AIDS-1。非 HIV 患者中与 Castleman 病相关的 DLBCL, 请参见 BCEL-1。

^b 存在两种变异型 - 透明血管型(几乎通常为单中心型 HHV8-)和浆细胞型(可能为多中心型, 通常为 HHV8+, +/- HIV+)。

^c 两种类型的 DLBCL 与 HHV8+ PC 型相关: 浆母细胞 (EBV-) 和“嗜生发中心”(EBV+)。

^d 在 HHV8+ 的浆细胞变异型中, 浆母细胞为 IgM λ 型, 而正常浆细胞为 IgG 或 A 多型。

^e 请参见特发性 MCD 亚型 (CD-A)。排除其他可模拟特发性 MCD 的疾病 (请参见 CD-B 1/2 排除标准)。如果并发多发性和单克隆浆细胞病, 建议检查 POEMS 综合征。

^f 请参见活动性病变标准 (CD-A)。

^g 要求进行乙肝检测是因为免疫疗法 + 化疗所带来的病毒再激活的风险。对无风险因素的患者检测乙型肝炎表面抗原和核心抗体。有风险因素或既往有乙型肝炎病史的患者应加测 e 抗原 (请参见 NHODG-B)。如果呈阳性, 则测定病毒载量并咨询消化科医师。

^h 急性期反应物的测量可能有助于治疗监测。

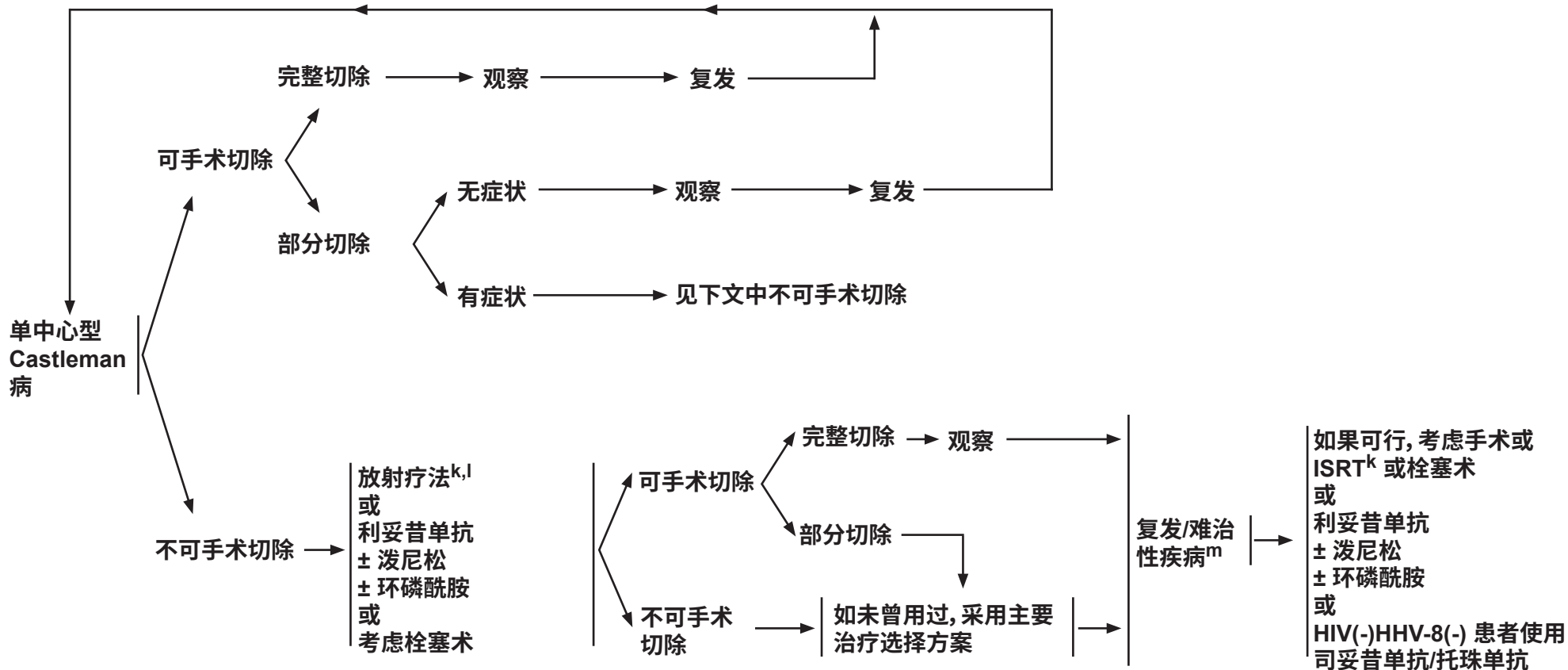
注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



主要治疗^{i,j}

二线治疗^{l,j}



ⁱ 患者通过静脉输注接受首剂全剂量利妥昔单抗后, 可使用利妥昔单抗和透明质酸酶皮下注射替代利妥昔单抗。这种替代不适用于利妥昔单抗和 ibritumomab tiuxetan 联合应用时。

^j FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的适当替代品。

^k 请参见放射治疗原则 (NHODG-D)。

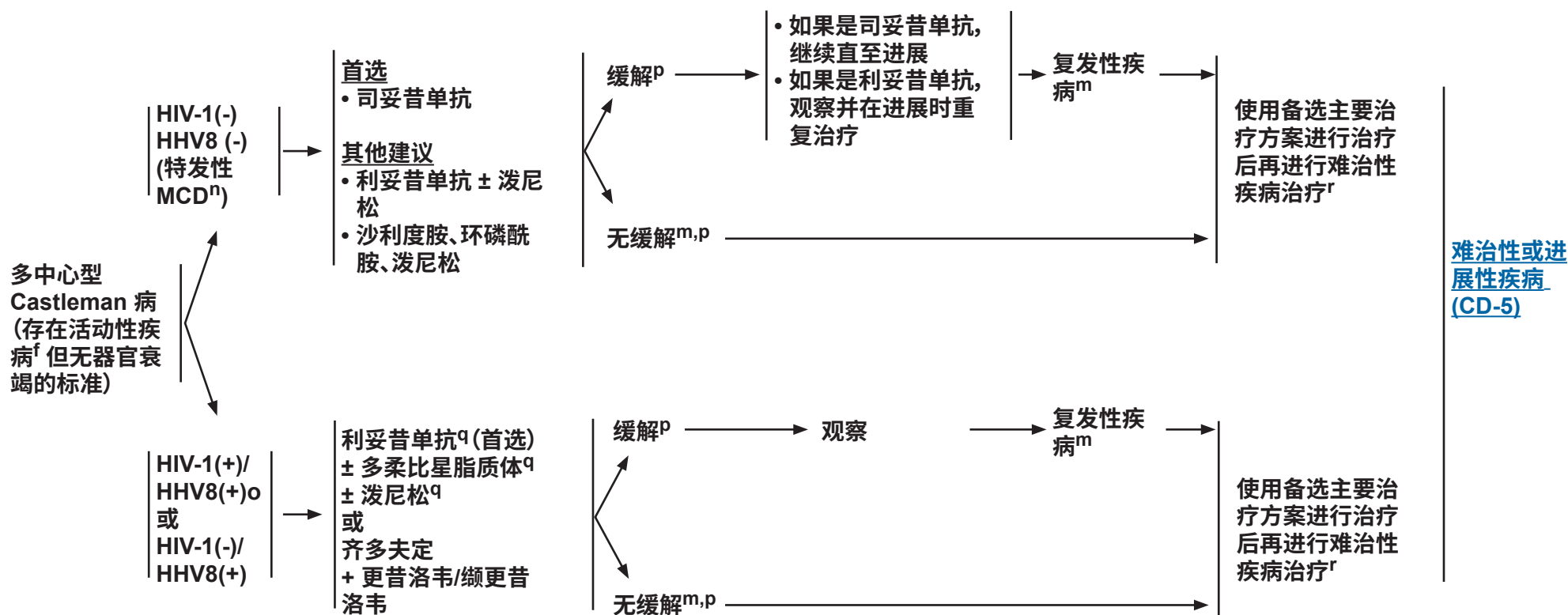
^l 非巨块型病变患者 ISRT 后可行观察。

^m 鼓励进行活检来排除向 DLBCL 的转化、伴随出现其他恶性肿瘤或机会性感染。

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

NCCN GUIDELINES 版本^{i,j}

复发性疾病



^f 请参见活动性病变更标准 (CD-A)。

ⁱ 患者通过静脉输注接受首剂全剂量利妥昔单抗后, 可使用利妥昔单抗和透明质酸酶皮下注射替代利妥昔单抗。这种替代不适用于利妥昔单抗和 ibritumomab tiuxetan 联合应用时。

^j FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的适当替代品。

^m 鼓励进行活检来排除向 DLBCL 的转化、伴随出现其他恶性肿瘤或机会性感染。

ⁿ 请参见特发性诊断标准 (CD-B)。

^o 所有 HIV 阳性患者应联合抗逆转录病毒治疗 (cART)。

^p 使用了检查时所实施的影像学方法的缓解评估 (C/A/P 增强 CT 或 PET/CT)。

^q 隐匿性卡波西肉瘤 (KS) 普遍存在于 HIV/HHV8+ MCD, 在利妥昔单抗或泼尼松治疗后可能复燃。考虑基线影像学 and 直接显像来筛查肺 ± GI KS, 以及行同步作用于 KS 的治疗 (即加用多柔比星脂质体)。

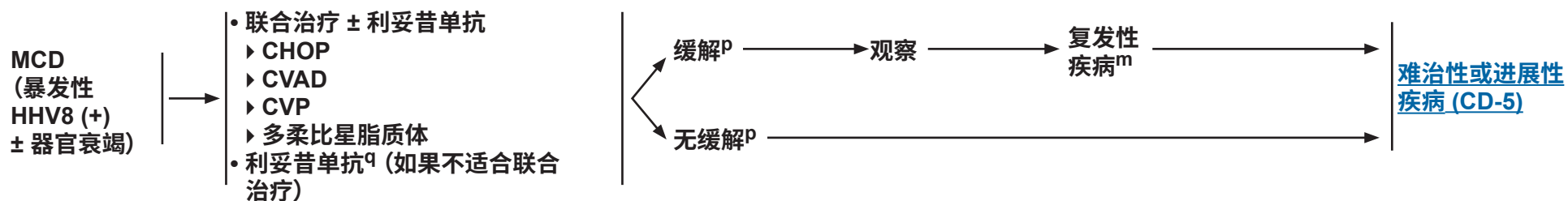
^r 如果利妥昔单抗完成后 ≥6 个月时出现进展, 则可重复利妥昔单抗 ± 泼尼松, 无任何限制。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

主要治疗^{i,j}

复发性疾病



ⁱ 患者通过静脉输注接受首剂全剂量利妥昔单抗后,可使用利妥昔单抗和透明质酸酶皮下注射替代利妥昔单抗。这种替代不适用于利妥昔单抗和 ibritumomab tiuxetan 联合应用时。

^j FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的适当替代品。

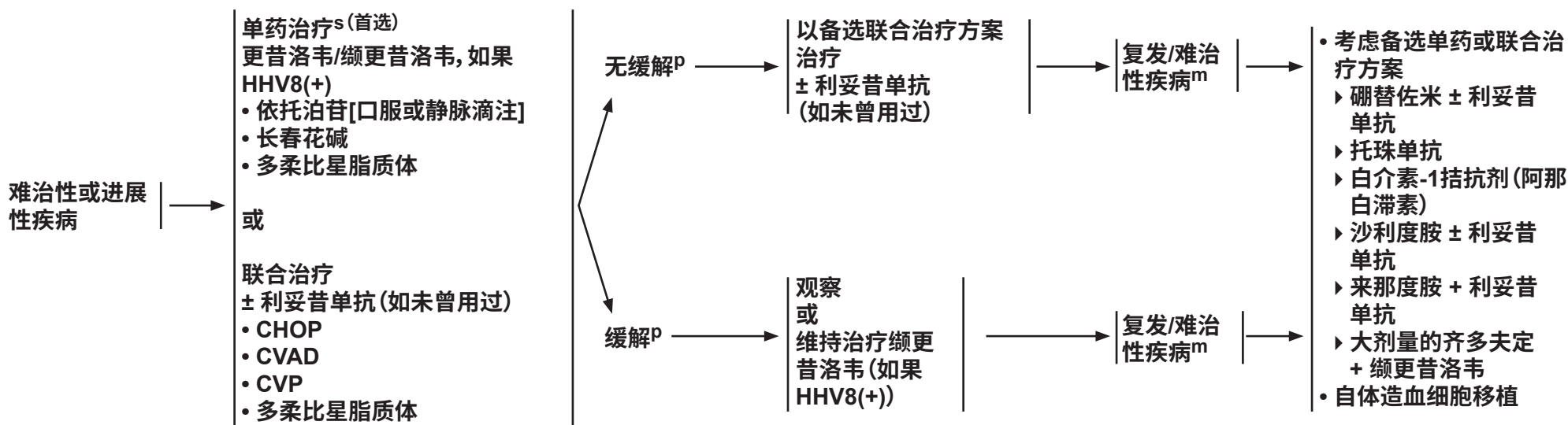
^m 鼓励进行活检来排除向 DLBCL 的转化、伴随出现其他恶性肿瘤或机会性感染。

^p 使用了检查时所实施的影像学方法的缓解评估 (C/A/P 增强 CT 或 PET/CT)。

^q 隐匿性 KS 普遍存在于 HIV/HHV8+ MCD, 在利妥昔单抗或泼尼松治疗后可能复燃。考虑基线影像学 and 直接显像来筛查肺 ± GI KS, 以及行同步作用于 KS 的治疗 (即加用多柔比星脂质体)。

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

难治性或进展性疾病^{i,j}

ⁱ 患者通过静脉输注接受首剂全剂量利妥昔单抗后, 可使用利妥昔单抗和透明质酸酶皮下注射替代利妥昔单抗。这种替代不适用于利妥昔单抗和 ibritumomab tiuxetan 联合应用时。

^j FDA 批准的生物仿制药是利妥昔单抗的适当替代品。

^m 鼓励进行活检来排除向 DLBCL 的转化、伴随出现其他恶性肿瘤或机会性感染。

^p 使用了检查时所实施的影像学方法的缓解评估 (C/A/P 增强 CT 或 PET/CT)。

^s 单药治疗是无器官衰竭的无症状患者首选; 联合治疗是有爆发性病变和器官衰竭患者的首选。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



活动性病变标准^a

- 发热
- 无任何其他病因的情况下血清 C 反应蛋白水平升高 >20 mg/L
- 下列其他 MCD 相关症状中的至少三个：
 - ▶ 外周淋巴结肿大
 - ▶ 脾大
 - ▶ 水肿
 - ▶ 胸腔积液
 - ▶ 腹水
 - ▶ 咳嗽
 - ▶ 鼻塞
 - ▶ 口干
 - ▶ 皮疹
 - ▶ 中枢神经系统症状
 - ▶ 黄疸
 - ▶ 自身免疫性溶血性贫血

^a Gérard L, Bérezné A, Galicier L, et al. Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus-associated multicentric Castleman disease: ANRS 117 CastlemaB Trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3350-3356.

特发性 MCD 亚型^a

- 特发性 MCD (iMCD-TAFRO)
 - ▶ 明显的炎症综合征
 - ▶ 血小板减少、全身水肿、发热/C 反应蛋白 (CRP) 升高、肾功能不全/网硬蛋白骨髓纤维化、器官肿大
 - ▶ 巨核细胞增生、高血性或混合性组织病理
 - ▶ 正常免疫球蛋白水平
- 特发性 MCD (iMCD-NOS)
 - ▶ 低强度炎症综合征
 - ▶ 正常/血小板计数升高
 - ▶ 浆细胞性或混合性组织病理
 - ▶ 多克隆高丙种球蛋白血症

^a Iwaki N, Fajgenbaum DC, Nabel CS, et al. Clinicopathologic analysis of TAFRO syndrome demonstrates a distinct subtype of HHV-8-negative multicentric Castleman disease. *Am J Hematol* 2016 ;91:220-226.

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

特发性 MCD^a — 一致诊断标准

I. 主要标准 (同时需要):	1. 组织病理学淋巴结特征与 iMCD 谱一致。iMCD 谱的特征包括 (退行性 GC 或浆细胞增多症至少需要 2-3 级): <ul style="list-style-type: none"> - 退化/萎缩/闭锁的生发中心, 通常有扩张的套区, 由同心圆的淋巴细胞组成, 呈“洋葱皮”状 - FDC 突起 - 血管质, 通常在滤泡间隙有突出的内皮细胞, 血管以“棒棒糖”状穿透生发中心 - 滤泡间隙中的片状多型浆细胞增多症 - 增生性 GC 2. 淋巴结增大 (短轴直径 ≥ 1 cm) ≥ 2 个淋巴结分区	
III. 次要标准 (11 项标准中至少需要 2 项, 至少 1 项实验室标准)	试验室* <ol style="list-style-type: none"> 1. CRP (>10 mg/L) 或 ESR (>15 mm/h)† 升高 2. 贫血 (男性血红蛋白 < 12.5 g/dL, 女性血红蛋白 < 11.5 g/dL) 3. 血小板减少 (血小板计数 $< 150\mu$/mL) 或血小板增多 (血小板计数 $> 400\mu$/mL) 4. 血白蛋白减少 (白蛋白 <3.5 g/dL) 5. 肾功能不全 (eGFR <60 mL/min/1.73m²) 或蛋白尿 (总蛋白 150 mg/24 h 或 10 mg/100 mL) 6. 多克隆高丙种球蛋白血症 (总 γ 球蛋白或免疫球蛋白 G > 1700 mg/dL) 	临床 <ol style="list-style-type: none"> 1. 全身症状: 盗汗、发热 ($> 38^{\circ}\text{C}$)、体重减轻或疲劳 (≥ 2 CTCAE 淋巴瘤 B 症状评分) 2. 脾大和/或肝大 3. 积液: 水肿、全身水肿、腹水或胸腔积液 4. 发疹性樱桃血管瘤病或紫色丘疹 5. 淋巴细胞间质性肺炎
III. 排除标准 (必须排除可能模仿 iMCD 的每种疾病)	感染相关性疾病 <ol style="list-style-type: none"> 1. HHV-8 (血液 PCR 可记录感染; HHV-8 相关 MCD 的诊断需要 IHC 染色阳性 LANA-1, 不包括 iMCD) 2. 临床 EBV 淋巴组织增生性疾病, 如传染性单核细胞增多症或慢性 EBV 感染 (可检测的 EBV 病毒载量不一定具有排他性) 3. 其他不受控制的感染 (如急性或不受控制的 CMV、弓形虫病、HIV、活动性肺结核) 引起的炎症和淋巴结增大 自身免疫性/自身炎症性疾病 (需要完整的临床标准; 单独检测自身免疫抗体不具有排他性) <ol style="list-style-type: none"> 1. 全身性红斑狼疮 2. 类风湿性关节炎 3. 成人 Still 病 4. 幼年特发性关节炎 5. 自身免疫性淋巴增生综合征 恶性/淋巴组织增生性疾病 (此类疾病必须在 iMCD 之前或与其同时诊断才能排除): <ol style="list-style-type: none"> 1. 淋巴瘤 (霍奇金和非霍奇金) 2. 多发性骨髓瘤 3. 原发性淋巴结浆细胞瘤 4. FDC 肉瘤 5. POEMS 综合征 ‡ 	

^a Fajgenbaum D, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. Blood 2017;129:1646-1657.

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
 临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



特发性 MCDa 一致诊断标准 (续)^a

- 选择对诊断有帮助但不是必需的附加特征
 - ▶ IL-6、sIL-2R、VEGF、IgA、IgE、LDH 和/或 B2M 升高
 - ▶ 骨髓网状纤维化 (尤其是 TAFRO 综合征患者)
 - ▶ 与 iMCD 相关疾病的诊断: 副肿瘤性天疱疮、闭塞性细支气管炎组织性肺炎、自身免疫性血球减少、多发性神经病 (未诊断 POEMS[‡])、肾小球肾病、炎性肌纤维母细胞肿瘤

^a Fajgenbaum D, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. Blood 2017;129:1646-1657.

[CD-B 1/2 的脚注](#)

* 提供实验室截止阈值作为指导。由于某些实验室的范围略有不同, 应使用特定实验室的上限和下限来确定患者是否符合特定实验室的次要标准。

† CRP 评估是强制性的, 强烈建议跟踪 CRP 水平, 但如果 CRP 不可用, 则接受 ESR。

‡ POEMS 被认为是一种与 CD “相关”的疾病。由于单克隆浆细胞被认为是引发细胞因子风暴的原因, 我们不认为其是 iMCD, 而是“与 POEMS 相关的 MCD”

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



免疫表型/基因检测在成熟 B 细胞和 NK/T 细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a (使用时应该结合临床和形态学表现)

一般原则

- 形态学 ± 临床特征决定了对特殊研究的选择和解释。
- 根据形态学 ± 临床特点进行鉴别诊断。
- 开始时根据形态学诊断选择范围较宽的抗体谱, 但根据鉴别诊断对抗体谱进行限制。
 - ▶ 除非临床状况迫切需要时, 避免“乱放枪式的”使用并不需要的抗体抗原谱。
- 根据初始结果在附加抗原谱中增加抗原。
- 根据需要继以基因学研究。
- 如果免疫表型和形态学特点并不特殊, 把注意力返回到临床表现上来。

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

免疫表型/基因检测在成熟 B 细胞和 NK/T 细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a
(使用时应该结合临床和形态学表现)**B 细胞抗原阳性^{b,c} (CD19、CD20、CD79a、PAX5)**

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

T 细胞或 NK/T 细胞抗原阳性^{b,c}

- (CD2、CD3、CD5、CD7) [和 B 细胞抗原阴性]
- 形态学
 - ▶ 间变性 vs. 非间变性
 - ▶ 向表皮的
 - 临床
 - ▶ 年龄(儿童、成人)
 - ▶ 位置
 - ◇ 皮肤
 - ◇ 结外非皮肤(特定部位)
 - ◇ 淋巴结
 - 免疫表型
 - ▶ CD30、ALK*、CD56、βF1、细胞毒性颗粒蛋白
 - ▶ CD4、CD8、CD5、CD7、TCRαβ、TCRγδ、CD1a、TdT
 - ▶ 滤泡 T 细胞: CD10、BCL6、CD57、PD1/CD279、CXCL13、ICOS
 - ▶ 病毒: EBV、HTLV1(克隆)
 - 基因检测
 - ▶ ALK、TCR、HTLV1

*如果 CD30+, 始终进行 ALK

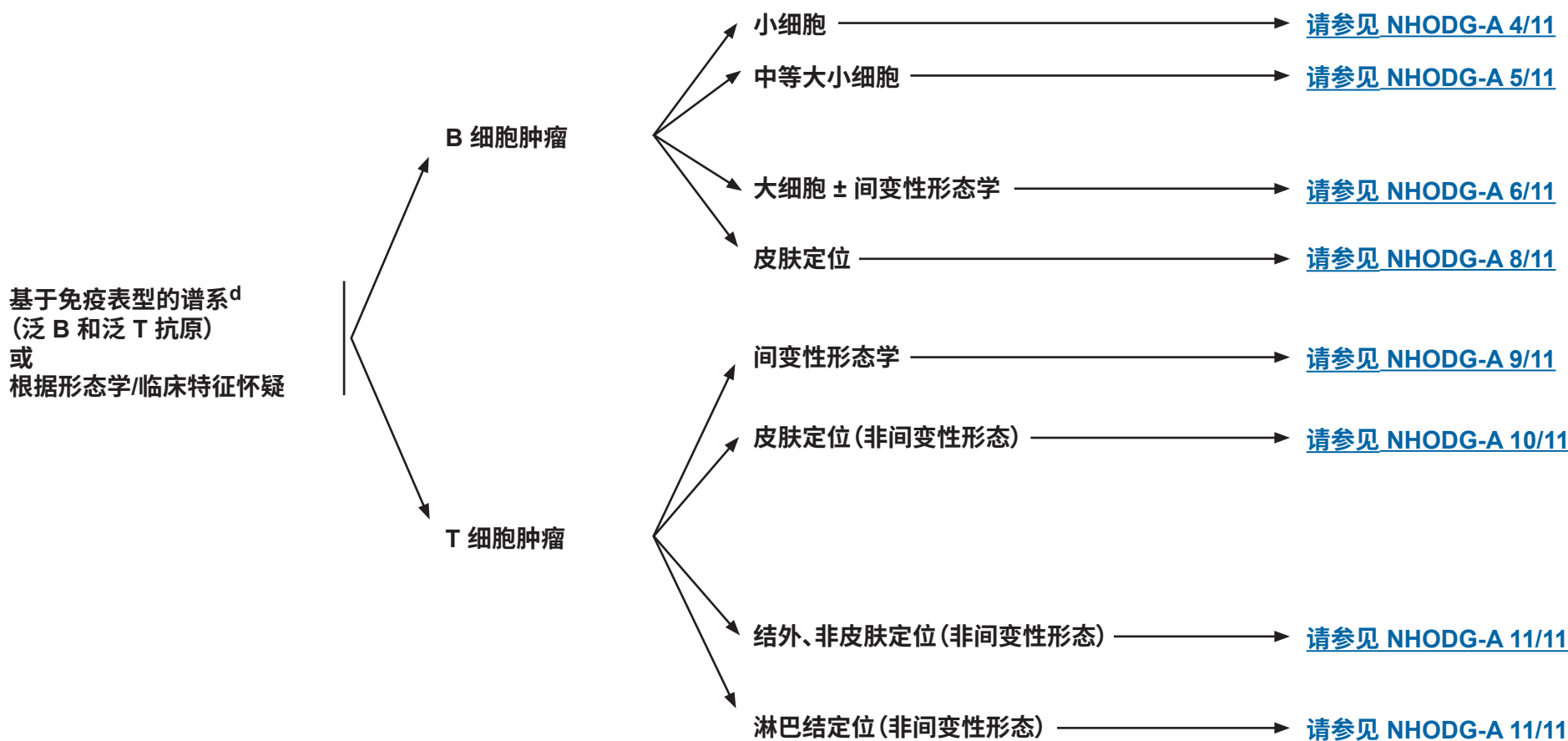
[请参见初始形态、临床和免疫表型分析 \(NHODG-A 3/11\)](#)^a 这些是一般指南。结果的解释应根据个体情况而定, 可能存在差异。并非所有情况下都需要进行所有检测。^b 一些淋巴瘤可能缺乏泛白细胞 (CD45)、泛 B 和泛 T 抗原。其他抗体的选择应基于形态学和临床特征(例如, 浆细胞骨髓瘤、ALK+ DLBCL、浆母细胞性淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、NK 细胞淋巴瘤)产生的鉴别诊断。^c 通常进行 1 个泛 B (CD20) 和 1 个泛 T (CD3) 标志物, 除非怀疑为终末分化 B 细胞或特异性 PTCL。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

免疫表型/基因检测在成熟 B 细胞和 NK/T 细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a (使用时应该结合临床和形态学表现)

初始形态、临床和免疫表型分析



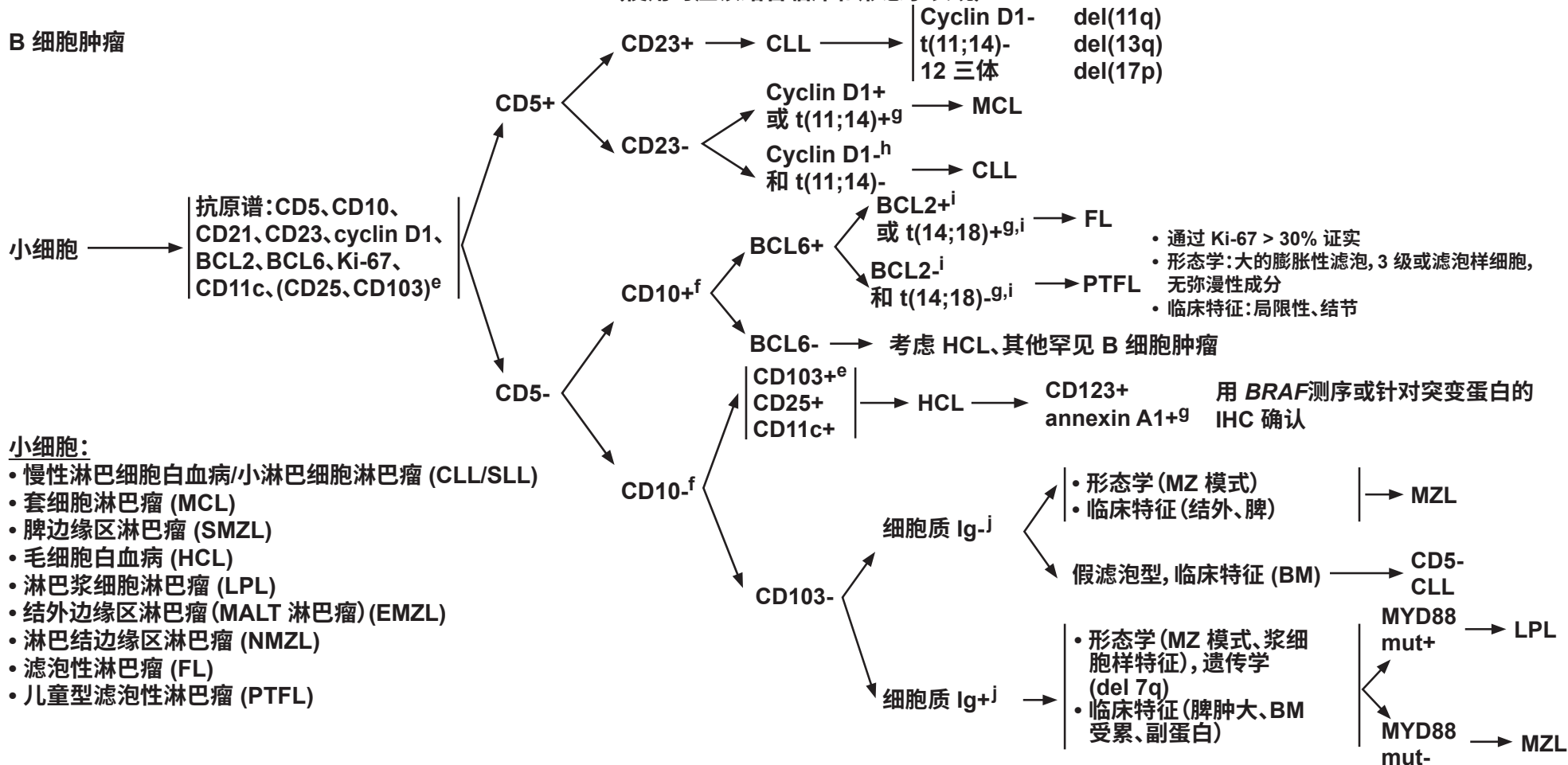
^a 这些是一般指南。结果的解释应根据个体情况而定,可能存在差异。并非所有情况下都需要进行所有检测。

^d 初始抗原谱分析常包括附加标志物(根据形态学鉴别诊断和临床特征确定)。

注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



免疫表型/基因检测在成熟 B 细胞和 NK/T 细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a
(使用时应该结合临床和形态学表现)



^a 这些是一般指南。结果的解释应根据个体情况而定, 可能存在差异。并非所有情况下都需要进行所有检测。

^e 仅当 HCL 进行形态学鉴别诊断时, 才进行血液或骨髓的流式细胞术。

^f HCL 的罕见病例可能为 CD10+ 或 CD5+, FL 的一些病例为 CD10-。如果需要 (罕见), BCL6 可用于区分。MCL 的罕见病例为 CD5-。

^g 必要时可进行确认。

^h 已报告 cyclin D1 和 t(11;14) 阴性 MCL 的罕见病例。考虑 SOX11 (在 cyclin D1 阴性的 MCL 中为阳性) 和 LEF1 (在 CLL/SLL 中为阳性) 免疫组化。此诊断时应极其谨慎, 并请专家会诊。

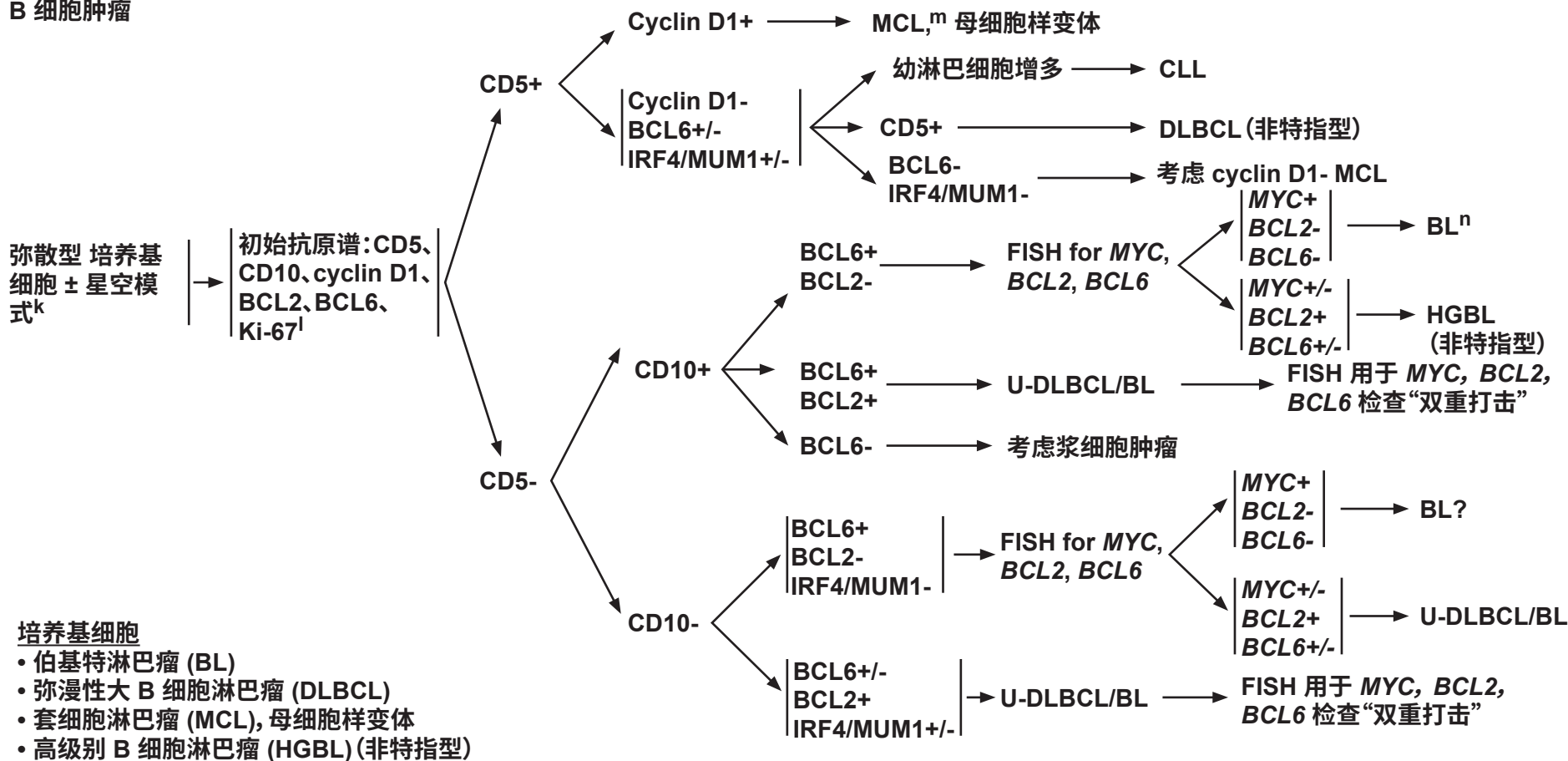
ⁱ 85% 的滤泡性淋巴瘤为 BCL2+ 或 t(14;18)+。

^j κ 和 λ 轻链; IgG、IgM 和 IgA 可能有帮助。



免疫表型/基因检测在成熟 B 细胞和 NK/T 细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a (使用时应该结合临床和形态学表现)

B 细胞肿瘤



^a 这些是一般指南。结果的解释应根据个体情况而定,可能存在差异。并非所有情况下都需要进行所有检测。

^k BL 中通常存在星空模式, U-DLBCL/BL 中经常存在星空模式。如果是母细胞样形态, 应排除淋巴母细胞淋巴瘤 (通常是末端脱氧核苷酸转移酶+)。

^l Ki-67 是一些淋巴瘤 (例如套细胞, 在伯基特淋巴瘤中通常 > 90%) 的预后因素。它在预测 MYC 重排的存在或分类中没有用处。

^m 罕见的 MCL 可能是 cyclin D1-。考虑 SOX11 免疫组化。

ⁿ 罕见 BL 可能缺乏可检测的 MYC 重排。与形态学和临床特征的相关性至关重要。

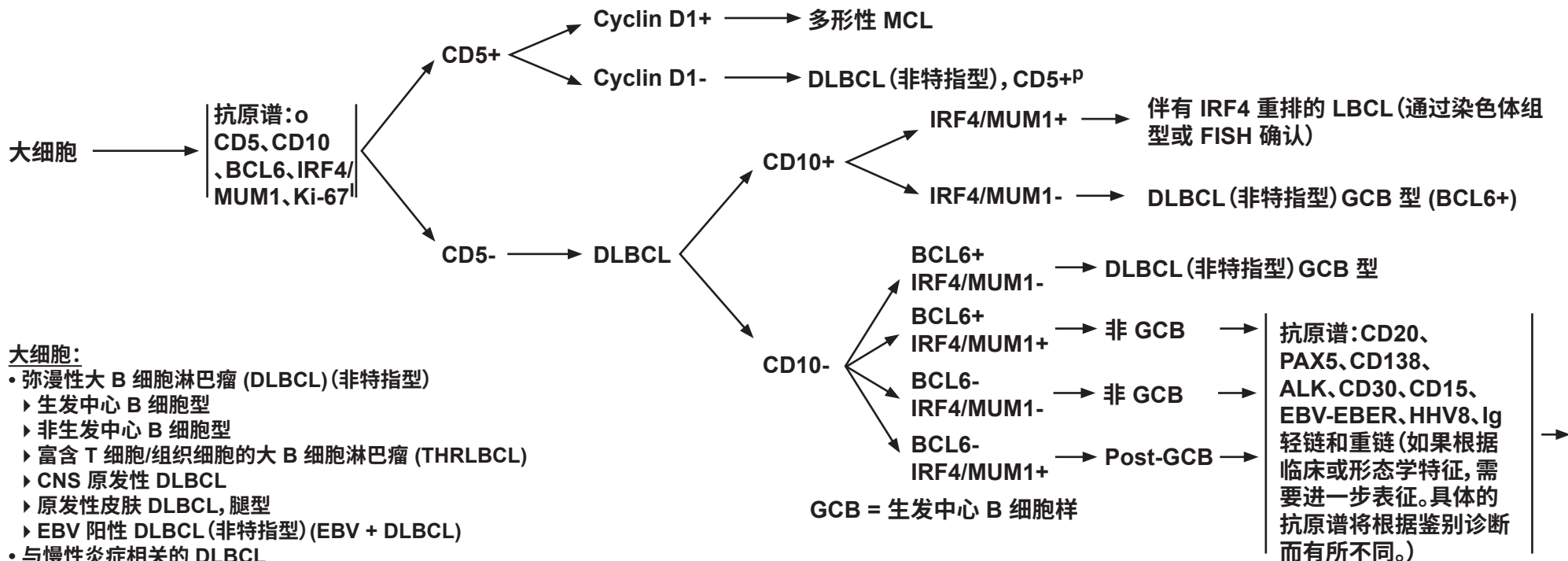
注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



免疫表型/基因检测在成熟 B 细胞和 NK/T 细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a
(使用时应该结合临床和形态学表现)

B 细胞肿瘤



大细胞:

- 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) (非特指型)
 - ▶ 生发中心 B 细胞型
 - ▶ 非生发中心 B 细胞型
 - ▶ 富含 T 细胞/组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤 (THRLBCL)
 - ▶ CNS 原发性 DLBCL
 - ▶ 原发性皮肤 DLBCL, 腿型
 - ▶ EBV 阳性 DLBCL (非特指型) (EBV + DLBCL)
- 与慢性炎症相关的 DLBCL
- 淋巴瘤样肉芽肿病
- 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
- 浆母细胞性淋巴瘤
- HHV8+ 大 B 细胞淋巴瘤 (非特指型)
- 伴有 IRF4 重排的大 B 细胞淋巴瘤 (LBCL)
- 原发性渗出性淋巴瘤 (PEL)
- 介于 DLBCL 和经典型霍奇金淋巴瘤 (CHL) 之间的不能分类的 B 细胞淋巴瘤 (U-DLBCL)
- 套细胞淋巴瘤 (MCL), 多形性变异

GCB = 生发中心 B 细胞样

抗原谱: CD20、PAX5、CD138、ALK、CD30、CD15、EBV-EBER、HHV8、Ig 轻链和重链 (如果根据临床或形态学特征, 需要进一步表征。具体的抗原谱将根据鉴别诊断而有所不同。)

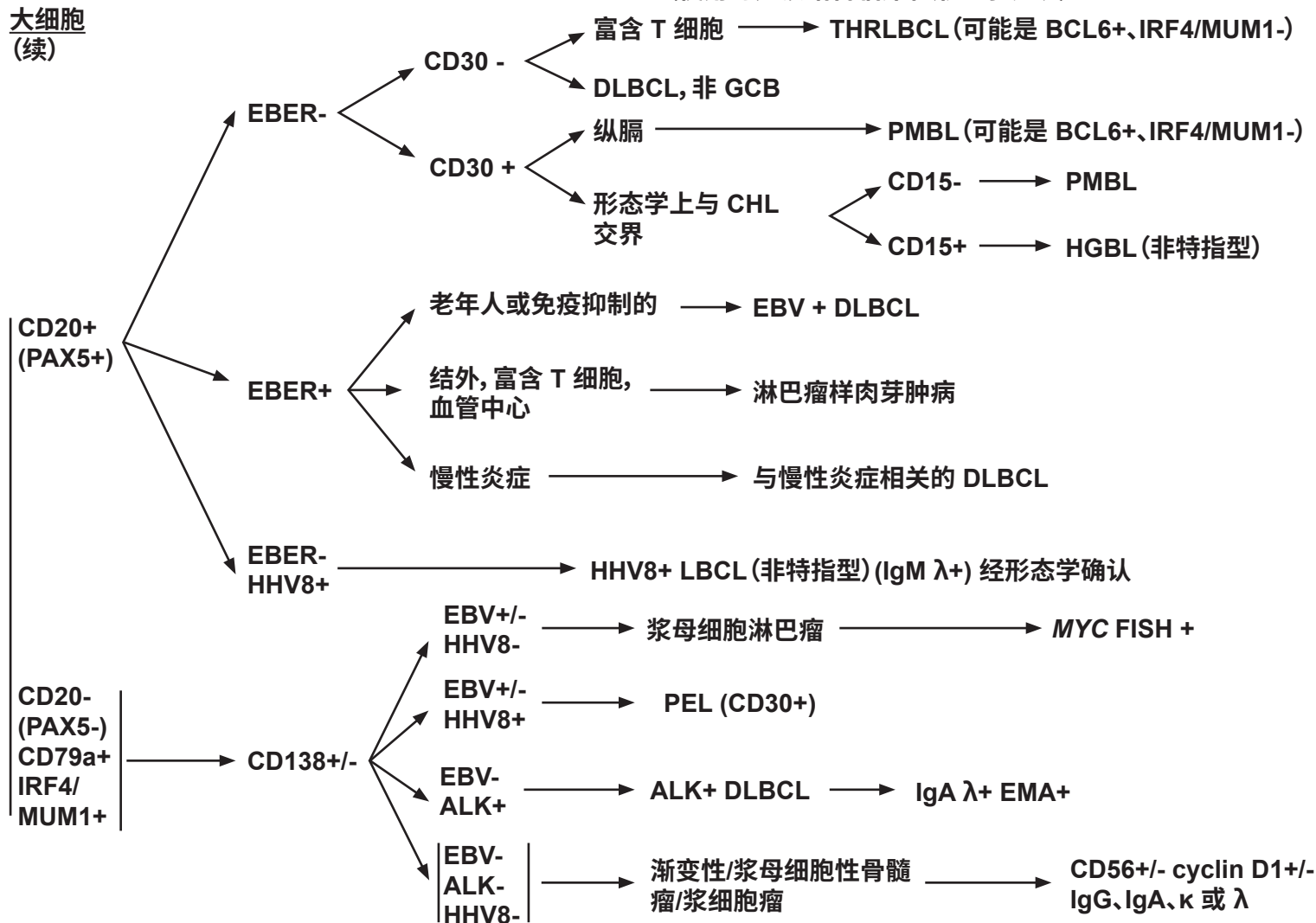
续

^a 这些是一般指南。结果的解释应根据个体情况而定, 可能存在差异。并非所有情况下都需要进行所有检测。
^l Ki-67 是一些淋巴瘤 (例如套细胞, 在伯基特淋巴瘤中通常 > 90%) 的预后因素。它在预测 MYC 重排的存在或分类中没有用处。
^o 包括 CD5 以识别多形性 MCL; 如果 CD5 阳性, 则进行 cyclin D1 染色以确认或排除 MCL。
^p 考虑用 SOX11 免疫组化以排除 cyclin D1 阴性的多形性 MCL。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
 临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



免疫表型/基因检测在成熟 B 细胞和 NK/T 细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a
(使用时应该结合临床和形态学表现)

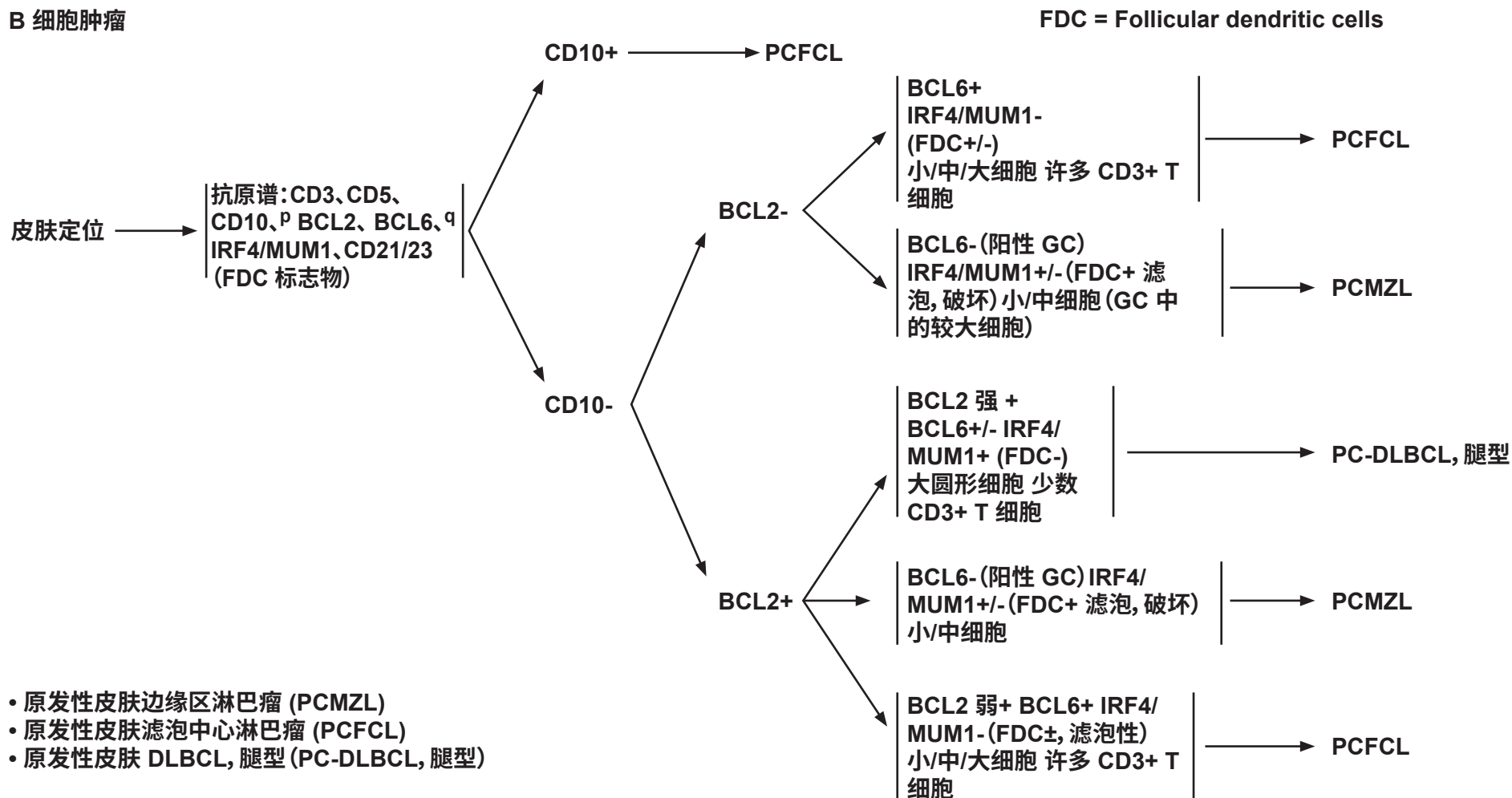


^a 这些是一般指南。结果的解释应根据个体情况而定, 可能存在差异。并非所有情况下都需要进行所有检测。

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

免疫表型/基因检测在成熟 B 细胞和 NK/T 细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a (使用时应该结合临床和形态学表现)

B 细胞肿瘤

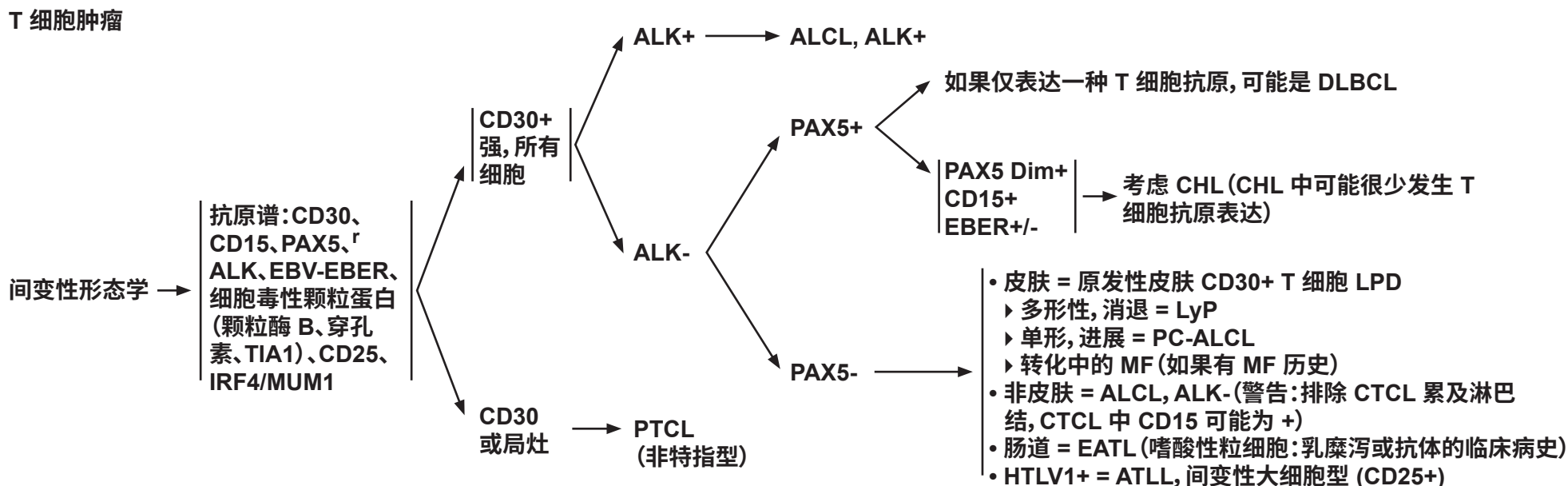


- 原发性皮肤边缘区淋巴瘤 (PCMZL)
- 原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤 (PCFCL)
- 原发性皮肤 DLBCL, 腿型 (PC-DLBCL, 腿型)

^a这些是一般指南。结果的解释应根据个体情况而定,可能存在差异。并非所有情况下都需要进行所有检测。

^q在滤泡(如存在)和滤泡内/弥散区域进行评估。PCMZL 中存在 CD10+ BCL6+ 生发中心,而 PCFCL 中滤泡和滤泡间/弥散区域(肿瘤细胞)的 BCL6 +/- CD10 均为阳性。

注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

免疫表型/基因检测在成熟 B 细胞和 NK/T 细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a
(使用时应该结合临床和形态学表现)

间变性形态学

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

^a 这些是一般指南。结果的解释应根据个体情况而定, 可能存在差异。并非所有情况下都需要进行所有检测。

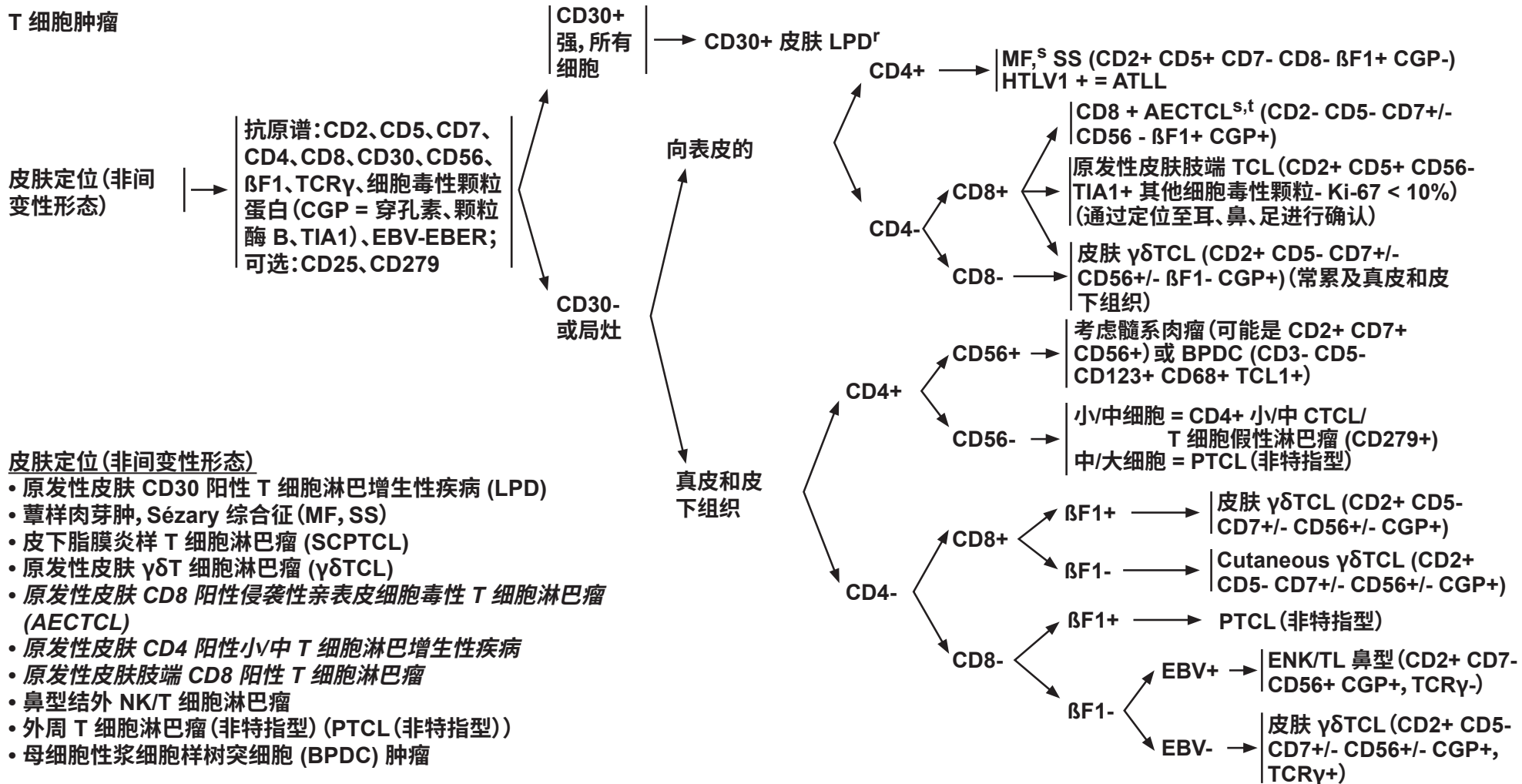
^r 罕见的 T 细胞淋巴瘤可能为 CD20+ 或 PAX5+。评估其他泛 T 和泛 B 标志物至关重要。1 个谱系和其他谱系中仅 1 个谱系的多个标志物的表达支持谱系分配。在这种情况下, 可能需要 PCR 分析来确定谱系。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



免疫表型/基因检测在成熟 B 细胞和 NK/T 细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a
(使用时应该结合临床和形态学表现)



^a 这些是一般指南。结果的解释应根据个体情况而定,可能存在差异。并非所有情况下都需要进行所有检测。

^s 少数 MF 病例可为 CD30+、CD4-、CD8+/-、TIA1+。ATLL 也可能是 CD30+。

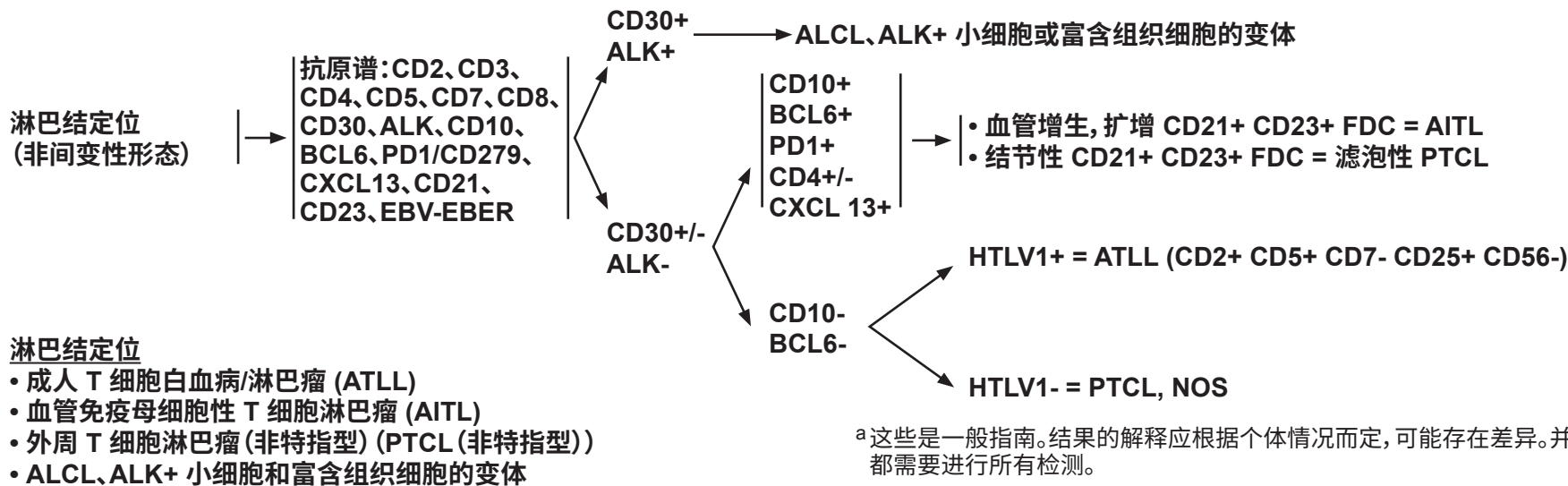
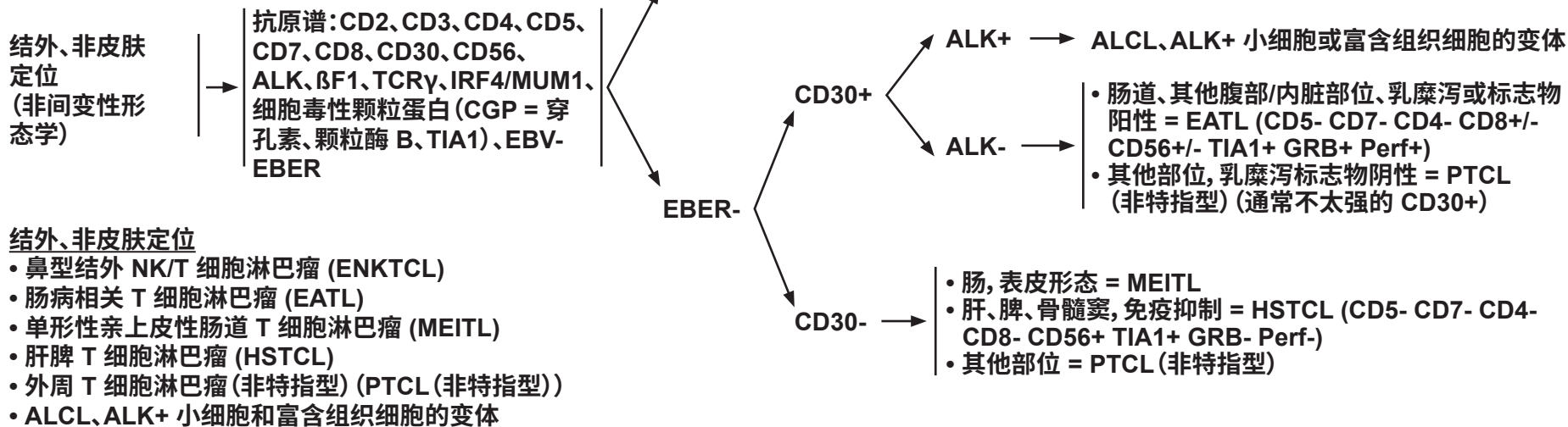
^t AECTCL 具有独特的形态学和临床表现。

注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



免疫表型/基因检测在成熟 B 细胞和 NK/T 细胞淋巴瘤鉴别诊断中的应用^a (使用时应该结合临床和形态学表现)



^a 这些是一般指南。结果的解释应根据个体情况而定, 可能存在差异。并非所有情况下都需要进行所有检测。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



B 细胞淋巴瘤的支持治疗

肿瘤溶解综合征 (TLS)

• LTLS 的实验室标志:

- ▶ 高钾
- ▶ 高尿酸
- ▶ 高磷
- ▶ 低钙

• TLS 症状:

- ▶ 恶心和呕吐、呼吸短促、心律不齐、尿液浑浊、嗜睡和/或关节不适。

• TLS 特征:

- ▶ 对于存在以下风险因素的患者, 考虑 TLS 预防:
 - ◇ 伯基特淋巴瘤和淋巴母细胞淋巴瘤的组织学; 偶见 DLBCL
 - ◇ 自发性 TLS
 - ◇ WBC 升高
 - ◇ 骨髓受累
 - ◇ 既存尿酸升高
 - ◇ 别嘌呤醇无效/不耐受
 - ◇ 肾脏疾病或肿瘤累及肾脏

• TLS 的治疗:

- ▶ TLS 最好在预期情况下进行管理, 并在化疗前开始治疗。
 - ▶ 治疗的核心包括:
 - ◇ 大量水化
 - ◇ 高尿酸血症的管理
 - ◇ 频繁监测电解质并积极纠正(至关重要)
 - ▶ 高尿酸血症的一线治疗和再治疗
 - ◇ 在使用拉布立海前需要进行葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G6PD) 检测。有 G6PD 病史的患者禁忌使用拉布立海。对于这些患者, 以别嘌呤醇代替拉布立海。
 - ◇ 低风险疾病:
在化学免疫治疗前 2-3 天开始使用别嘌呤醇或非布司他, 并持续 10-14 天
 - ◇ 中风险疾病: I/II 期且 LDH < 2X ULN: 别嘌呤醇或非布司他
或
如果存在肾功能不全以及尿酸、钾和/或磷酸盐 > 正常上限 (ULN), 使用拉布立海
 - ◇ 高风险疾病: III/IV 期和/或 LDH ≥ 2X ULN: 拉布立海
 - ▶ 拉布立海(剂量为 3 ~ 6 mg 通常有效)。^a 1 剂的拉布立海往往是足够的。重新给药应个体化)适用于具有以下任何风险因素的患者:
 - ◇ 大肿块患者迫切需要开始治疗
 - ◇ 充分水化可能存在困难或不可能的情况
 - ◇ 急性肾衰竭
- 如果 TLS 未经治疗, 其进展可能引起急性肾衰竭、心律失常、癫痫发作、肌肉失控和死亡。

^a 有数据支持固定剂量拉布立海对成人患者非常有效。

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

续



B 细胞淋巴瘤的支持治疗

对于其他免疫抑制情况, [请参见癌症相关感染防治 NCCN Guidelines。](#)

单克隆抗体治疗和病毒再激活**抗 CD20 抗体治疗****乙型肝炎病毒 (HBV):**

- 接受抗 CD20 抗体治疗的所有患者的乙肝表面抗原 (HBsAg) 和乙肝核心抗体 (HBcAb) 检测
 - ▶ 仅当其中一项筛查试验为阳性时, 通过 PCR 和表面抗体定量测定乙肝病毒载量
- 注: 接受静脉注射免疫球蛋白 (IVIG) 的患者可能因 IVIG 治疗而呈 HBcAb 阳性。
- 对于 HBsAg 阳性并接受抗淋巴瘤治疗的任何患者, 建议使用恩替卡韦进行预防性抗病毒治疗。如果存在活动性疾病 (PCR+), 则认为是治疗/管理, 而不是预防性治疗。在 HBcAb 阳性的情况下, 首选预防性抗病毒治疗; 然而, 如果同时存在高水平的乙肝表面抗体, 可通过连续乙肝病毒载量对这些患者进行监测。
 - ▶ 基于以下研究首选恩替卡韦: Huang YH, et al. J Clin Oncol 2013;31:2765-2772; Huang H, et al. JAMA 2014;312:2521-2530.
 - ▶ 由于存在发生耐药的风险, 避免使用拉米夫定。
 - ▶ 其他抗病毒药物 (包括阿德福韦、替比夫定和替诺福韦) 是有效的治疗药物及可接受的替代药物。
 - ▶ 治疗期间每月采用 PCR 监测乙肝病毒载量, 此后每 3 个月监测一次。
 - ◇ 如果病毒载量始终无法检出, 则认为治疗是预防性治疗。
 - ◇ 如果病毒载量未能下降或之前检测不到的 PCR 变为阳性, 请咨询肝病专家并停止抗 CD20 抗体治疗。
 - ▶ 肿瘤治疗结束后维持预防治疗长达 12 个月
 - ◇ 活动性 HBV 患者治疗期间, 咨询肝病专家。

丙型肝炎病毒 (HCV):

- 来自大型流行病学研究、分子生物学研究和临床观察的新证据支持 HCV 与 B 细胞 NHL 的相关性。最近批准的直接抗病毒药物 (DAA) 用于基因 1 型 HCV 慢性携带者, 显示了较高的持续病毒应答率。
 - ▶ 低度恶性 B 细胞 NHL
 - ◇ 根据美国肝病研究协会, 无症状的基因 1 型 HCV 患者应考虑联合 DAA 治疗, 因为该治疗可导致淋巴瘤消退。
 - ▶ 侵袭性 B 细胞 NHL
 - ◇ 根据 B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines, 患者最初应接受化学免疫治疗方案治疗。
 - ◇ 在化学免疫治疗期间和之后, 应密切监测肝功能检查和血清 HCV RNA 水平, 以检测肝毒性状况。
 - ◇ 淋巴瘤治疗完成后完全缓解的患者应考虑抗病毒治疗。

**抗 CD20 抗体治疗和维布妥昔单抗
进行性多灶性白质脑病 (PML)**

- 由 JC 病毒引起, 通常是致命的。
 - ▶ 通过脑脊液 PCR 和某些情况下的脑活检进行诊断。
- 无已知的有效治疗。
- 临床适应症可能包括行为改变, 如意识模糊、头晕或失去平衡、说话或行走困难和视力问题。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



B 细胞淋巴瘤支持治疗^b

单克隆抗体治疗的罕见并发症

- 可发生罕见的并发症, 如皮肤黏膜反应, 包括副肿瘤性天疱疮、Stevens-Johnson 综合征、苔藓样皮炎、水疱大疱性皮炎和中毒性表皮坏死松解症。建议皮肤科专家会诊。
- 对于选定的抗 CD20 单克隆抗体 (利妥昔单抗、奥妥珠单抗或奥法妥木单抗) 发生罕见并发症的患者, 不建议使用相同的单克隆抗体进行再激发。利妥昔单抗不耐受患者 (包括那些出现严重超敏反应而需要停用选定的抗 CD20 单克隆抗体的患者), 无论组织学如何, 可使用替代抗 CD20 单克隆抗体 (奥妥珠单抗)。^c 尚不清楚使用替代抗 CD20 单克隆抗体是否会产生相同的复发风险。

利妥昔单抗快速输注

- 如果既往利妥昔单抗周期未发生输注反应, 可使用 90 min 以上快速输注。

利妥昔单抗相关中性粒细胞减少症

- 通常在末次暴露后数周至数月延迟发作
- 在高达 10% 的患者中发生
- 可能很严重, 但通常不会出现感染
- 最初可观察到自发恢复, 但如果病程延长, 则需要短疗程 G-CSF
- IVIG 在 G-CSF 难治患者中取得了成功

甲氨蝶呤相关肾功能不全

- 如果有显著的肾功能不全和甲氨蝶呤水平 > 10 μM 超过 42 至 48 小时, 考虑使用羧肽酶。亚叶酸仍是治疗甲氨蝶呤毒性的组成成分, 应在羧肽酶给药后继续使用至少 2 天。但是, 请注意亚叶酸是羧肽酶的底物, 因此不应在羧肽酶给药前后 2 小时内给药。

免疫接种

- [请参见生存 NCCN Guidelines - 免疫接种的一般原则](#)
- [新冠疫苗接种: 见 NCCN: 癌症与新冠疫苗接种。](#)

预防肺孢子虫肺炎 (PJP) 和水痘-带状疱疹病毒 (VZV)

- [请参见癌症相关感染防治 NCCN Guidelines](#)

低丙种球蛋白血症

- 接受抗 CD20 单克隆抗体和抗 CD19 的 CAR T 细胞治疗的患者可能出现低丙种球蛋白血症。反复感染的患者可从 IVIG 替代治疗中获益。

^b 利妥昔单抗特异性支持治疗措施包括利妥昔单抗以及利妥昔单抗生物仿制药。

^c Castillo JJ, et al. Br J Haematol 2016;174:645-648; Chen LY, et al. Br J Haematol 2019;184:462-465; Ghione P, et al. J Clin Oncol 2020;38:Abstract 8062.

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



B 细胞淋巴瘤的支持治疗

骨骼健康:对于接受含类固醇方案患者的建议^{d,e,f,g}
(除了筛选的标准建议)

• 评价

- ▶ 维生素 D, 25-OH 水平
- ▶ 治疗后骨密度 (BMD) 评价 (治疗后 1 年)
 - ◇ 化疗诱导过早绝经女性的风险最大
 - 如果骨质减少 (T 评分在 -1.1 和 -2.4 之间):
 - ◇ 使用骨折风险评估工具 (FRAX) 确定是否有必要进行药物治疗 (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>)
 - 推荐药物治疗的阈值是任何严重骨质疏松性骨折的风险为 20% 或髌部骨折的风险为 3%
 - 如果 T 评分为 -2 至 -2.4 (任何部位) 或有持续的糖皮质激素暴露, 只要风险因素持续存在, 每 1-2 年重复 BMD 评价一次。^h
 - 如果 T 评分为 -1.5 至 -1.9 (任何部位) 且无风险因素, 在 5 年内重复 BMD 评价一次^e

• 治疗

- ▶ 如果维生素 D 25-OH 缺乏, 则补充
 - ◇ 在目前 1,25-二羟维生素 D 升高的淋巴瘤患者中, 不应积极替代缺乏的 25(OH)D 水平。
- ▶ 食物中的钙摄入量 (必要时加补充剂) 应与美国国家医学院的建议相称, 但由于 1,25-二羟维生素 D 生成过多导致淋巴瘤诱导的高钙尿/高钙血症的情况除外。
 - ◇ 在接受含皮质类固醇化疗方案的患者中, 充分的钙摄入至关重要, 因为皮质类固醇可阻断钙吸收并增加骨折风险。ⁱ
- ▶ 骨质疏松性骨密度、有髌部或椎体骨折史或有无症状椎体压缩畸形 (如 CT 扫描或其他成像所示) 的患者应根据美国国家骨质疏松基金会 (NOF) 指南开始治疗; 建议转诊至具有骨骼健康专业知识的内分泌科医生。
 - ◇ 在适合的过早绝经女性中, 可以考虑激素替代治疗 (HRT) 直至预期的自然绝经时间, 或考虑雷洛昔芬。
 - ◇ 双膦酸盐类应作为一线药物治疗用于骨质疏松症。
 - ◇ 在无法耐受双膦酸盐治疗或双膦酸盐治疗后症状未改善的患者中, 地舒单抗是预防骨质疏松性骨折的有效替代药物。
 - 特立帕肽禁用于有放疗史的患者; 此外, 对于近期有癌症史的患者存在理论问题。

^d Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2014;161:711-723.

^e MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008;148:197-213.

^f Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-765. [published correction appears in *N Engl J Med*. 2009; 361(19):1914].

^g Paccou L, Merlusca I, Henry-Desailly A, et al. Alterations in bone mineral density and bone turnover markers in newly diagnosed adults with lymphoma receiving chemotherapy: a 1-year prospective pilot study. *Ann Oncol* 2014; 25:481-486.

^h https://www.uptodate.com/contents/screening-for-osteoporosis?source=see_link.

ⁱ Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20:1487-1494.

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

续



B 细胞淋巴瘤的支持治疗

对青少年和青年 (AYA) B 细胞淋巴瘤患者的特殊考虑

- 请参见[青少年和青年 \(AYA\) 肿瘤学 NCCN Guidelines](#), 以了解全面初步评价以及对于 AYA 患者生育力/生育力保留和社会心理评估的更多详情。
- 不建议对 18 岁以上的 AYA 患者使用右丙亚胺作为保心药与一线治疗联合使用。
- 应考虑放射治疗 (RT) 的毒性, 特别是对有纵膈疾病的年轻女性。
- 较年轻的 AYA 患者可能有资格参加儿科临床试验。[请参见儿童侵袭性成熟 B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines](#)。

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

**LUGANO 非霍奇金淋巴瘤缓解标准**
PET 应使用对比增强诊断 CT 进行, 并且可以同时或在单独的程序中进行。

缓解	部位	PET-CT (代谢缓解)	CT (放射学缓解) ^d
完全缓解	淋巴结和淋巴外部位	在 5 分量表 (5-PS) 上取得 1、2、3 分 ^a , 有或无残余肿块 ^{b,c}	所有以下情况: 靶淋巴结/淋巴结肿块必须消退至 ≤ 1.5 cm 病灶最长横径 (LDI); 无淋巴外疾病部位
	不可测量病灶	不适用	不存在
	器官增大	不适用	恢复正常
	新病灶	无	无
	骨髓	骨髓中无 FDG 高摄取疾病证据	形态正常; 如果不确定且流式细胞术 IHC 阴性
部分缓解	淋巴结和淋巴外部位	4 分或 5 分 ^b , 与基线相比摄取减少。无新的进展性病变。中期时, 这些结果表明疾病缓解。治疗结束时, 这些结果可能提示残留病变。	所有以下情况: 6 个可测量的靶淋巴结和结外部位的 SPD 减少 ≥ 50% 当病灶太小而无法在 CT 上测量时, 指定 5 mm x 5 mm 为默认值。 当不再可见时, 为 0 x 0 mm 对于 > 5 mm x 5 mm 但小于正常值的淋巴结, 使用实际测量值进行计算
	不可测量病灶	不适用	无/正常, 消退, 但未增加
	器官增大	不适用	脾脏长度较正常值必须缩小 > 50%
	新病灶	无	无
	骨髓	残留摄取高于正常骨髓更新, 但与基线相比降低 (允许与化疗反应性变化一致的弥漫性摄取)。如果淋巴结缓解内容物中的骨髓存在持续性局灶性变化, 考虑通过活检或间隔扫描进行进一步评价。	不适用

经许可转载。© 2014 美国临床肿瘤学会。保留所有权利。Cheson B, Fisher R, Barrington S, et al. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32:3059-3068.

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

续

NHODG-C
1/3

LUGANO 非霍奇金淋巴瘤缓解标准
PET 应使用对比增强诊断 CT 进行, 并且可以同时或在单独的程序中进行。

缓解	部位	PET-CT (代谢缓解)	CT (放射学缓解) ^d
无缓解或疾病稳定	靶淋巴结/淋巴结肿块, 结外病灶	4 分或 5 分 ^b , 治疗中期或结束时 FDG 摄取与基线相比无显著变化。无新的或进展性病变。	6 个优势的可测量的淋巴结和结外部位的 SPD 较基线减少 < 50%; 不符合疾病进展的标准
	不可测量病灶	不适用	没有与进展相符的增加
	器官增大	不适用	没有与进展相符的增加
	新病灶	无	无
	骨髓	与基线相比无变化	不适用
疾病进展	单个靶淋巴结/淋巴结肿块, 结外病灶	4 分或 5 分 ^b , 摄取强度较基线增加和/或在中期或治疗结束评估时出现与淋巴瘤相符的新 FDG 高摄取病灶 ^e	要求至少有以下一项 PPD 进展: 单个淋巴结/病灶必须为异常: LD _i > 1.5 cm 且从 PPD 最低值增加 ≥ 50%, 且 LD _i 或 SD _i 从最低值增加: 0.5 cm (对于 ≤ 2 cm 的病灶) 1.0 cm (对于 > 2 cm 的病灶) 在脾肿大的情况下, 脾脏长度的增加较之前的增加必须超过基线的 50%。如果之前没有脾肿大, 则必须较基线增加至少 2 cm 新的或复发性脾肿大
	不可测量病灶	无	既存不可测量病灶的新进展或明显进展
	新病灶	与淋巴瘤而非其他病因(如感染、炎症)相符的新 FDG 高摄取病灶如果不确定新病灶的病因, 可考虑活检或间隔扫描 ^e	先前消退的病灶重新生长; 任何轴线上的新淋巴结 > 1.5 cm 任何轴线上的新结外部位 > 1.0 cm; 如果在任何轴线上 < 1 cm, 其必须是明确存在的且必须由淋巴瘤引起明确由淋巴瘤引起的任何大小的可评估病变
	骨髓	新的或复发的 FDG 高摄取病灶	新的或复发的受累

经许可转载。© 2014 美国临床肿瘤学会。保留所有权利。Cheson B, Fisher R, Barrington S, et al. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32:3059-3068.

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

续

NHODG-C
2/3



LUGANO 非霍奇金淋巴瘤缓解标准

脚注

- ^a 许多患者评分为 3 表明标准治疗的预后良好,尤其是在中期扫描时。然而,在涉及 PET 的试验中,如果研究剂量递减,最好将 3 分视为不充分缓解(以避免治疗不足)。
- ^b 见 PET 五分法 (5-PS)。
- ^c 人们认识到,在生理性摄取较高或脾或骨髓内有活化(如化疗或骨髓集落刺激因子)的韦氏环或结外部位,摄取可能大于正常纵隔和/或肝脏。在这种情况下,如果初始受累部位的摄取不大于周围正常组织,即使组织具有高生理摄取,也可推断 CMR。
- ^d FDG 高摄取淋巴瘤应通过 PET-CT 评估缓解。通常可以单独使用 CT 随访的疾病包括 CLL/SLL 和边缘区淋巴瘤。
- ^e 可能观察到与感染或炎症相关的 PET 扫描假阳性。受累部位活检仍然是治疗结束时确认新发或持续性疾病的金标准。

PET 五分法 (5-PS)

- 1 无高于背景的摄取
 - 2 摄取 \leq 纵隔
 - 3 摄取 $>$ 纵隔但 \leq 肝脏
 - 4 摄取稍 $>$ 肝脏
 - 5 摄取显著高于肝脏和/或新病灶
- X 新的摄取区域不太可能与淋巴瘤相关

SPD - 多发病灶垂直直径乘积之和

LDi - 病灶最长横径

SDi - 垂直于 LDi 的最短轴

PPD - LDi 与垂直直径的交叉乘积

测量的显性病灶 – 最多选择 6 个最大的优势淋巴结、淋巴结肿块和结外病灶,以 2 个直径可明确测量。淋巴结最好来自身体的不同区域,并应包括(如适用)纵隔和腹膜后区域。非淋巴结病变包括实体器官病变,如肝、脾、肾、肺等,胃肠道受累,触诊时发现的皮肤病变。

不可测量病灶 – 任何未被选择为测量的疾病、显性疾病和真正可评估的疾病均应视为未测量。这些部位包括未被选作显性、可测量或不符合可测量性要求但仍被视为异常的任何淋巴结、淋巴结肿块和结外部位。以及真正可评估的疾病,即难以通过测量进行定量随访的任何疑似疾病部位,包括胸腔积液、腹水、骨病变、软脑膜疾病、腹部肿块和其他无法通过影像学检查证实和随访的病变。

经许可转载。© 2014 美国临床肿瘤学会。保留所有权利。Cheson B, Fisher R, Barrington S, et al. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32:3059-3068.

注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



放射治疗原则

一般原则^a

- 用光子、电子或质子治疗是适当的；选择取决于临床情况。
- 先进的放射治疗技术如 IMRT/VMAT、¹⁻⁴ 质子治疗、^{3,5-9} 屏气¹⁰⁻¹² 呼吸门控¹³ 和/或图像引导治疗¹² 在特定情况下可提供显著的临床相关优势，以避免危险器官 (OAR)，如心脏 (包括冠状动脉和瓣膜)、肺、¹⁴⁻¹⁵ 肾、肝、脊髓、食管、骨髓、乳房、胃、肌肉/软组织和唾液腺，并降低晚期正常组织毒性的风险，同时仍能达到局部肿瘤控制的主要目标。
- 减少正常组织的使用剂量可降低晚期并发症的风险。对于接受根治性放疗或治疗后预期寿命较长的患者，实现高度适形的剂量分布尤其重要。
- 对于纵隔和腹部淋巴瘤，如门控或屏气技术等呼吸运动管理可能是有利的。在许多疾病表现中，屏气技术已被证明可减少心脏和肺部的入射剂量。¹⁰⁻¹² 同样，对于腹部淋巴瘤，可通过运动管理技术减少肝脏和肾脏的辐射暴露。
- 由于这些技术的优势包括紧密适形的剂量和紧邻正常组织的陡峭梯度，靶区确定和治疗输送验证需要仔细监测，以避免肿瘤方位误判和随后肿瘤控制下降的风险。可能需要图像引导来提供这种保证。
- 检验这些概念的随机研究不太可能进行，因为这些技术旨在减少晚期效应，而后者需要 10 年以上的时间才能发生。有鉴于此，应考虑在不影响靶区覆盖的情况下以具有临床意义的方式最佳地降低 OAR 剂量的方式和技术。
- [请参见霍奇金淋巴瘤 NCCN Guidelines - 辐射剂量限制。](#)

^a 见参考文献 [NHODG-D 4 of 4](#)。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



放射治疗原则^a

体积¹⁶

• 淋巴结疾病的 ISRT

- ▶ ISRT 是 NHL 体积定义和治疗计划的推荐方法。ISRT 计划需要基于 CT 的治疗计划,并结合体积测定,包括大体肿瘤体积 (GTV)、临床靶体积 (CTV) 和计划治疗体积 (PTV)。结合其他成像检查(如 PET 和 MRI)通常可增强治疗体积确定。
- ▶ 化疗前或活检前 GTV 为确定 CTV 提供依据。对可疑亚临床疾病的关注和原始成像准确性或定位的不确定性可能导致 CTV 扩大,并使用临床判断单独确定。此外,当化疗后疾病消退时,邻近未受累器官(例如肺、骨、肌肉、肾)从 CTV 中排除。
- ▶ 对于仅接受 RT 治疗的早期惰性 NHL,应考虑更大的治疗体积,以包括邻近淋巴结或邻近区域的潜在显微镜下疾病。例如,单独采用放疗治疗滤泡性淋巴瘤的 CTV 定义将大于疾病分布相似的 DLBCL,因为后者采用了联合治疗模式。
- ▶ 通过 4D-CT 或 x 线透视(内靶体积,ITV)确定的呼吸引起的靶区运动也应影响最终 CTV。
- ▶ PTV 是 CTV 的额外扩展,仅考虑了摆位变化(请参见 ICRU 定义)。质子 RT 计划一般不使用 PTV,而是使用稳健性评价,以确保对 CTV 的覆盖。
- ▶ 应概述 OAR,以便进行剂量体积分析和优化治疗计划决策。
- ▶ 治疗计划可采用常规、三维适形、IMRT/VMAT 或质子治疗技术设计,采用覆盖靶区和避开正常组织的临床治疗计划考虑。

• 结外疾病的 ISRT¹⁷

- ▶ 与 ISRT 淋巴结部位的原则相似(请参见上文)。
- ▶ 对于 MALT 淋巴瘤,CTV 由整个受累器官(例如胃、唾液腺、甲状腺)组成。如果疾病在影像上可良好地得到定位(例如,眼眶和乳房),ISRT 可能适合部分器官。
- ▶ 对于大多数 NHL 亚型,不应针对未受累的淋巴结。

^a 见参考文献 [NHODG-D 4 of 4](#)。

注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

**放射治疗原则^a****一般剂量指南:**• **根治性 RT (每日 1.5–2.0 Gy 治疗分次)**▶ **滤泡性淋巴瘤 (FL): 24–30 Gy^{18,19}**▶ **边缘区淋巴瘤 (MZL): 24–30 Gy¹⁸**

◊ 胃 MZL 或 MALT (黏膜相关淋巴组织) 淋巴瘤最常接受 30 Gy, 分 20 次 (1.5 Gy/fx) 治疗, 以尽可能减少急性 GI 毒性; 但是, 24 Gy 也是适当的

◊ 眼眶和唾液腺 MZL - 可考虑将 4 Gy 分 2 次于某些患者 (即老年人或干燥综合征患者), 对他们而言, 晚期器官毒性风险的增加超过了根治剂量方案 (24 Gy) 的记录疗效。在使用这种低剂量方案时, 必须仔细开展定期随访, 可视情况进行体检和影像学检查。对于未完全缓解或复发的疾病, 建议使用根治剂量。^{20,21}▶ **套细胞淋巴瘤 (MCL): 24–36 Gy**▶ **弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)/高级别 B 细胞淋巴瘤 (HGBL)/原发性纵隔 B 细胞淋巴瘤 (PMBL)/灰区淋巴瘤**◊ **化疗后巩固治疗**

– CR (Deauville 1-3) - 30–36 Gy

– PR (Deauville 4)- 36–50 Gy

◊ **难治性疾病 (Deauville 4-5) - 40–55 Gy**◊ **放射治疗作为主要治疗 (无化学免疫治疗): 40–55 Gy**◊ **联合造血干细胞移植: 20–36 Gy, 取决于疾病部位和既往 RT 暴露²²**◊ **预防性睾丸照射 (25–30 Gy)**• **姑息性 RT**▶ **FL/MZL/MCL/SLL: 2 Gy X 2 次或 4 Gy X 1 次 (可根据需要重复); 在一些情况下, 剂量高达 30 Gy 可能是适当的**▶ **DLBCL/HGBCL/PMBL/灰区淋巴瘤和伯基特淋巴瘤: (通常适合较高剂量/分次)**◊ **20–30 Gy, 分 5–10 次。根据临床情况, 标准大分割姑息治疗方案如 20 Gy 分 5 次和 30 Gy 分 10 次是适当的。**▶ **AIDS 相关 B 细胞淋巴瘤和 PTLD: 根据基础组织学亚型和治疗目的进行治疗 (治愈性 vs. 姑息性)**^a 见参考文献 [NHODG-D 4 of 4](#)。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

放射治疗原则
参考文献

- 1 Besson N, Pernin V, Zefkili S, et al. Evolution of radiation techniques in the treatment of mediastinal lymphoma: from 3D conformal radiotherapy (3DCRT) to intensity-modulated RT (IMRT) using helical tomotherapy (HT): a single-centre experience and review of the literature. *Br J Radiol* 2016;89:20150409.
- 2 Filippi AR, Ragona R, Piva C, et al. Optimized volumetric modulated arc therapy versus 3D-CRT for early stage mediastinal Hodgkin lymphoma without axillary involvement: A comparison of second cancers and heart disease risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:161-168.
- 3 Horn S, Fournier-Bidoz N, Pernin V, et al. Comparison of passive-beam proton therapy, helical tomotherapy and 3D conformal radiation therapy in Hodgkin's lymphoma female patients receiving involved-field or involved site radiation therapy. *Cancer Radiother* 2016;20:98-103.
- 4 Voong KR, McSpadden K, Pinnix CC, et al. Dosimetric advantages of a "butterfly" technique for intensity-modulated radiation therapy for young female patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma. *Radiation Oncology* 2014;9:94.
- 5 Ho CK, Flampouri S, Hoppe BS. Proton therapy in the management of lymphoma. *Cancer J* 2014;20:387-92.
- 6 Andolino DL, Hoene T, Xiao L, et al. Dosimetric comparison of involved-field three-dimensional conformal photon radiotherapy and breast-sparing proton therapy for the treatment of Hodgkin's lymphoma in female pediatric patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e667-71.
- 7 Hoppe BS, Flampouri S, Zaiden R, et al. Involved-node proton therapy in combined modality therapy for Hodgkin lymphoma: results of a phase 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89;2014:1053-1059.
- 8 Hoppe BS, Hill-Kayser CE, Tseng YD, et al. Consolidative proton therapy after chemotherapy for patients with Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2017;28:2179-2184.
- 9 Tseng YD, Cutter DJ, Plastaras JP, et al. Evidence-based review on the use of proton therapy in lymphoma from the Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG) Lymphoma Subcommittee. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:825-842.
- 10 Aznar MC, Maraldo MV, Schut DA, et al. Minimizing late effects for patients with mediastinal Hodgkin lymphoma: deep inspiration breath-hold, IMRT, or both? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:169-74.
- 11 Boda-Heggemann J, Knopf AC, Simeonova-Chergou A, et al. Deep inspiration breath hold-based radiation therapy: A clinical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94:478-92.
- 12 Petersen PM, Aznar MC, Berthelsen AK, et al. Prospective phase II trial of image-guided radiotherapy in Hodgkin lymphoma: benefit of deep inspiration breath-hold. *Acta Oncol* 2015;54:60-66.
- 13 Claude L, Malet C, Pommier P, et al. Active breathing control for Hodgkin's disease in childhood and adolescence: feasibility, advantages, and limits. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1470-1475.
- 14 Nanda R, Flampouri S, Mendenhall NP, et al. Pulmonary Toxicity Following Proton Therapy for Thoracic Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:494-497.
- 15 Pinnix CC, Smith GL, Milgrom S, et al. Predictors of radiation pneumonitis in patients receiving intensity modulated radiation therapy for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:175-182.
- 16 Illidge T, Specht L, Yahalom J, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:49-58.
- 17 Yahalom J, Illidge T, Specht L, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:11-31.
- 18 Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:457-463.
- 19 Lowry L, Smith P, Qian W, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: A randomised phase III trial. *Radiother Oncol* 2011;100:86-92.
- 20 Fasola CE, Jones JC, Huang DD, et al. Low-dose radiation therapy (2 Gy x 2) in the treatment of orbital lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:930-935.
- 21 Pinnix CC, Dabaja BS, Milgrom SA, et al. Ultra-low-dose radiotherapy for definitive management of ocular adnexal B-cell lymphoma. *Head Neck* 2017;39:1095-1100.
- 22 Ng AK, Yahalom J, Goda JS, et al. Role of radiation therapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:652-669.

注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



使用小分子抑制剂的特殊考虑¹

阿可替尼	NHODG-E 1/5
Copanlisib	NHODG-E 2/5
伊布替尼	NHODG-E 3/5
维奈托克	NHODG-E 4/5
泽布替尼	NHODG-E 5/5

注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



使用小分子抑制剂的特殊考虑^a

阿可替尼

用量

- 阿可替尼的推荐剂量为 100 mg 口服, 约每 12 小时一次

毒性

- 在接受阿可替尼治疗的 2% 患者中观察到 ≥ 3 级出血事件。其机制尚不十分清楚。在接受抗血小板或抗凝治疗的患者中, 阿可替尼可能增加出血风险。II 期 ACE-LY-004 研究排除了合并使用华法林或等效维生素 K 拮抗剂的患者。应监测患者的出血体征。根据手术类型和出血风险, 考虑术前和术后停用阿可替尼 3-7 天的获益-风险。
- 3% 的患者报告了任何级别的房颤和房扑, 1% 的患者报告了 3 级房颤。应监测房颤和房扑, 并在适当时进行管理。
- 感染
 - 对于感染风险增加的患者, 考虑根据标准治疗对单纯疱疹病毒、PJP 和其他感染进行预防性治疗。[请参见癌症相关感染防治 NCCN Guidelines。](#)

与 CYP3A 抑制剂和诱导剂联合给药

- 避免同时使用强效 CYP3A 抑制剂或诱导剂。
- 对于短期使用的强效 CYP3A 抑制剂, 在抑制剂使用期间中断阿可替尼使用。
- 与 CYP3A 中效抑制剂合并使用时, 将阿可替尼的剂量降低至 100 mg, 每日一次。
- 如果无法避免与强效 CYP3A 诱导剂合并使用, 则将阿可替尼的剂量增加至 200 mg, 每日两次。

与胃酸减少剂联合给药

- 同时使用阿可替尼和酸抑制疗法可能会降低阿可替尼的浓度, 影响疗效。建议患者将抗酸剂和阿可替尼的服用至少分开 2 小时, 并在服用 H₂ 受体拮抗剂前 2 小时服用阿可替尼。避免与质子泵抑制剂 (PPI) 同时使用。如果无法避免阿可替尼与 PPI 的同时使用, 则考虑替代疗法或增加疗效监测。

^a 完整处方信息和不良反应监测请参见药品说明书, 可通过以下网址获取 www.fda.gov。

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



使用小分子抑制剂的特殊考虑^a

Copanlisib

用量

- copanlisib 的推荐剂量为 60 mg, 在 28 天治疗周期的第 1、8 和 15 天以间歇方案(给药 3 周, 停药 1 周)通过 1 小时 IV 输注给药。

毒性

- 感染: 治疗前和治疗期间, 监测患者是否出现感染的体征和症状。在 ≥ 3 级感染时应暂停 copanlisib 给药, 直至消退。
[请参见癌症相关感染防治 NCCN Guidelines。](#)
- PJP: 对于有风险的患者, 在开始 copanlisib 治疗前应考虑 PJP 预防治疗。疑似任何级别 PJP 感染患者应暂停 copanlisib 给药。如果确诊, 治疗感染直至消退, 然后以既往剂量重新开始 copanlisib 治疗, 并伴随 PJP 预防治疗。
- 中性粒细胞减少: 在 copanlisib 治疗期间, 至少每周监测一次血细胞计数。根据中性粒细胞减少的严重程度和持续性, 中断 copanlisib 治疗、降低剂量或停用 copanlisib。
- 高血糖症: 糖尿病患者仅应在充分控制血糖后接受 copanlisib 治疗, 并接受密切监测。根据高血糖症的严重程度和持续性, 中断 copanlisib 治疗、降低剂量或停用 copanlisib。
- 高血压: 开始每次 copanlisib 输注前应达到最佳血压控制。输注前后监测血压。根据高血压的严重程度和持续性, 中断 copanlisib 治疗、降低剂量或停用 copanlisib。

与 CYP3A 抑制剂和诱导剂联合给药

- 避免同时使用强效 CYP3A 抑制剂或诱导剂。
- 如果无法避免与强效 CYP3A 抑制剂合并使用, 将 copanlisib 剂量减至 45 mg。

^a 完整处方信息和不良反应监测请参见药品说明书, 可通过以下网址获取 www.fda.gov。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

使用小分子抑制剂的特殊考虑^a

伊布替尼

用量

- MCL、DLBCL:伊布替尼的推荐剂量为 560 mg 口服, 每日一次, 连续给药, 应持续至疾病进展。

淋巴细胞增多症

- MCL:在开始伊布替尼治疗时, 33% 的患者发生淋巴细胞绝对计数一过性增加。孤立性淋巴细胞增多症发生在伊布替尼治疗的前几周, 中位 8 周内消退。

毒性

- 在接受伊布替尼治疗的 6% 患者中观察到 > 2 级出血事件;其机制尚不十分清楚。在需要抗血小板或抗凝治疗的患者中考虑伊布替尼的获益-风险。临床试验排除了同时接受华法林治疗的患者。应在小手术前后 3 天以及大手术前后 7 天停用伊布替尼。伊布替尼不应与华法林合并给药。
- 6%–9% 报告新发房颤, 与伊布替尼给药相关。
 - ▶ 考虑非华法林抗凝治疗。
 - ▶ 仔细监测。
 - ▶ 考虑转换为替代治疗。
 - ▶ 医学上无法控制的复发性房颤患者应改为替代药物。
 - ▶ 与伊布替尼相关的高血压很少被报告为停药的基础, 应酌情使用抗高血压药物进行处理。仅当出现无法控制的高血压时, 才应停用伊布替尼。
- 感染
 - ▶ 对于感染风险增加的患者, 考虑根据标准治疗对单纯疱疹病毒、PJP 和其他感染进行预防性治疗。[请参见癌症相关感染防治 NCCN Guidelines。](#)

与 CYP3A 抑制剂和诱导剂联合给药

- 避免同时使用强效和中效 CYP3A 抑制剂。考虑 CYP3A 抑制较低的替代药物。
 - ▶ 对于短期使用的强效 CYP3A 抑制剂 (如抗真菌药和抗生素治疗 7 天或以下;如酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、克拉霉素、泰利霉素), 考虑在抑制剂使用期间中断伊布替尼治疗。避免长期使用所需的强效 CYP3A 抑制剂。
 - ▶ 如果必须使用 CYP3A 中效抑制剂, 则将伊布替尼剂量降低至 140 mg。
 - ▶ 应更密切地监测合并使用强效或中效 CYP3A4 抑制剂的患者是否出现伊布替尼毒性体征。
- 避免同时使用强效 CYP3A 诱导剂 (例如卡马西平、利福平、苯妥英、圣约翰草)。考虑使用 CYP3A 诱导作用较低的替代药物。

^a 完整处方信息和不良反应监测请参见药品说明书, 可通过以下网址获取 www.fda.gov。

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



使用小分子抑制剂的特殊考虑^a

维奈托克

用量

- 维奈托克的推荐单药剂量为 400 mg (反应不足时采用较高剂量)。
- 开始维奈托克 20 mg 治疗 1 周, 并在 5 周内逐渐递增至目标剂量 400 mg 口服, 每日一次, 以降低 TLS 的风险。
- TLS: 见肿瘤溶解综合征 ([NHODG-B 1/5](#))

毒性

- 根据标准指南, 考虑使用中性粒细胞生长因子治疗中性粒细胞减少。

与 CYP3A 抑制剂和诱导剂联合给药

- 避免同时使用强效 CYP3A 抑制剂或诱导剂。

^a 完整处方信息和不良反应监测请参见药品说明书, 可通过以下网址获取 www.fda.gov。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



使用小分子抑制剂的特殊考虑^a

泽布替尼

用量

- 根据处方建议, 泽布替尼的推荐剂量为 160 mg 口服, 每日两次或 320 mg 口服, 每日一次。

毒性

- 出血: 在接受泽布替尼单药治疗的患者中, 2% 的患者报告了 ≥ 3 级的出血事件, 包括颅内出血和胃肠道出血、血尿和血胸。50% 接受泽布替尼单药治疗的患者发生了任何级别的出血事件, 包括紫癜和瘀点。根据手术类型和出血风险, 考虑术前和术后停用泽布替尼 3-7 天的获益-风险。

血细胞减少

- 接受泽布替尼单药治疗的患者报告了 3 级或 4 级血细胞减少, 包括基于实验室测量的中性粒细胞减少 (27%)、血小板减少 (10%) 和贫血 (8%)。

心律失常

- 在接受泽布替尼单药治疗的患者中, 2% 的患者发生了房颤和房扑。存在心脏风险因素、高血压和急性感染的患者的风险可能增加。0.6% 接受泽布替尼单药治疗的患者报告了 ≥ 3 级事件。

感染

- 对于感染风险增加的患者, 考虑根据标准治疗对单纯疱疹病毒、PJP 和其他感染进行预防性治疗。

与 CYP3A 抑制剂和诱导剂联合给药

- 调整与强效 CYP3A 抑制剂合并使用时的剂量。根据不良反应的建议中断给药。
- 调整与中效 CYP3A 抑制剂合并使用时的剂量。根据不良反应的建议调整剂量。
- 避免与中效或强效 CYP3A 诱导剂合并使用。

^a 完整处方信息和不良反应监测请参见药品说明书, 可通过以下网址获取 www.fda.gov。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。

嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞疗法患者治疗指南

Axicabtagene ciloleucel	NHODG-F 1/4
Brexucabtagene autoleucel	NHODG-F 2/4
Lisocabtagene maraleucel	NHODG-F 3/4
Tisagenlecleucel	NHODG-F 4/4

^a 阿基仑赛的处方信息可见于: <https://www.fda.gov/media/108377/download>

注:除非另有说明,否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞疗法患者治疗指南

阿基仑赛^a

- 患者选择
 - ▶ 阿基仑赛适用于经两线或两线以上全身治疗后的复发性或难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者, 包括 DLBCL (非特指型); 原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤; 高级别 B 细胞淋巴瘤; 以及起源于滤泡性淋巴瘤的 DLBCL。阿基仑赛也适用于治疗一线化学免疫治疗难治的或在一线化学免疫治疗后 12 个月内复发的大 B 细胞淋巴瘤 (原发难治性疾病) 成人患者。阿基仑赛还适用于两线或两线以上系统治疗后复发性或难治性滤泡性淋巴瘤患者。
 - ▶ 分发和给予阿基仑赛的医疗保健机构必须入组, 并符合风险评价和缓解策略 (REMS) 要求。有关阿基仑赛, 请参见 REMS。
- 细胞因子释放综合征 (CRS) 管理 - 请参见[免疫治疗相关毒性管理 NCCN Guidelines](#) 中的 CAR T 细胞相关毒性
- 神经毒性管理 - 请参见[免疫治疗相关毒性管理 NCCN Guidelines](#) 中的 CAR T 细胞相关毒性。
- 长期血细胞减少
 - ▶ 清淋化疗和阿基仑赛输注后, 患者可能会出现血细胞减少症, 持续数周。
- 低丙种球蛋白血症
 - ▶ 接受阿基仑赛治疗的患者可能发生 B 细胞再生障碍和低丙种球蛋白血症。

^a 阿基仑赛的处方信息可见于: <https://www.fda.gov/media/108377/download>

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞疗法患者治疗指南

Brexucabtagene autoleucl^b

• 患者选择

- ▶ brexucabtagene autoleucl 适用于治疗仅在化学免疫治疗和 BTK 抑制剂治疗后复发或难治的 MCL 成人患者。
- ▶ 分发和给予 brexucabtagene autoleucl 的医疗保健机构必须入组, 并符合 REMS 要求。[有关 brexucabtagene autoleucl, 请参见 REMS。](#)

- CRS 管理 - 请参见[免疫治疗相关毒性管理 NCCN Guidelines](#) 中的 CAR T 细胞相关毒性。
- 神经毒性管理 - 请参见[免疫治疗相关毒性管理 NCCN Guidelines](#) 中的 CAR T 细胞相关毒性。
- 超敏反应: 由于二甲亚砜 (DMSO) 或 brexucabtagene autoleucl 中残留的庆大霉素而可能发生严重超敏反应, 包括过敏反应。
- 严重感染: 在 brexucabtagene autoleucl 输注后, 患者曾发生严重的或危及生命的感染。输注前和输注后, 监测患者是否出现感染的体征和症状, 并进行适当治疗。根据当地指南给予预防性抗菌素。
- 长期血细胞减少
 - ▶ 清淋化疗和 brexucabtagene autoleucl 输注后, 患者可能会出现血细胞减少症, 持续数周。
- 低丙种球蛋白血症
 - ▶ 接受 brexucabtagene autoleucl 治疗的患者可能发生 B 细胞再生障碍和低丙种球蛋白血症。
- 可能出现继发性恶性肿瘤。应对继发性恶性肿瘤进行终身监测。

^b brexucabtagene autoleucl 的处方信息可见于: <https://www.fda.gov/media/140409/download>

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞疗法患者治疗指南

Lisocabtagene maraleucel^c

- 患者选择
 - ▶ lisocabtagene maraleucel 适用于治疗经两线或两线以上全身治疗后复发或难治的大 B 细胞淋巴瘤成人患者, 包括非特指型弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) (包括由惰性淋巴瘤引起的 DLBCL)、高级别 B 细胞淋巴瘤、原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤和 3B 级滤泡性淋巴瘤
 - ◇ 一线化疗免疫治疗的难治性疾病或一线化疗免疫治疗后12个月内复发; 或
 - ◇ 一线化疗免疫治疗的难治性疾病或一线化疗免疫治疗后复发, 且因合并症或年龄而不符合造血细胞移植 (HCT) 条件; 或
 - ◇ 经两种或两种以上的全身治疗后复发或难治性疾病
 - ▶ 分发和给予 lisocabtagene maraleucel 的医疗保健机构必须入组, 并符合 REMS 要求。[有关 lisocabtagene maraleucel, 请参见 REMS。](#)
- CRS 管理 - 请参见[免疫治疗相关毒性管理 NCCN Guidelines](#) 中的 CAR T 细胞相关毒性。
- 神经毒性管理 - 请参见[免疫治疗相关毒性管理 NCCN Guidelines](#) 中的 CAR T 细胞相关毒性。
- 长期血细胞减少
 - ▶ 清淋化疗和 lisocabtagene maraleucel 输注后, 患者可能会出现血细胞减少症, 持续数周。
- 低丙种球蛋白血症
 - ▶ 输注 lisocabtagene maraleucel 后完全缓解的患者可能发生 B 细胞再生障碍和低丙种球蛋白血症。

^c lisocabtagene maraleucel 的处方信息可见于: <https://www.fda.gov/media/145711/download>

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞疗法患者治疗指南

Tisagenlecleucel^d

- 患者选择
 - ▶ tisagenlecleucel 适用于经两线或两线以上全身治疗后的复发性或难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者的治疗, 包括 DLBCL (非特指型) 和高级别 B 细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤引起的 DLBCL。
 - ▶ 分发和给予 tisagenlecleucel 的医疗保健机构必须入组, 并符合 REMS 要求。[有关 tisagenlecleucel, 请参见 REMS。](#)
- CRS 管理 - 请参见[免疫治疗相关毒性管理 NCCN Guidelines](#) 中的 CAR T 细胞相关毒性。
- 神经毒性管理 - 请参见[免疫治疗相关毒性管理 NCCN Guidelines](#) 中的 CAR T 细胞相关毒性。
- 长期血细胞减少
 - ▶ 清淋化疗和 tisagenlecleucel 输注后, 患者可能会出现血细胞减少症, 持续数周。
- 低丙种球蛋白血症
 - ▶ 输注 tisagenlecleucel 后完全缓解的患者可能发生 B 细胞再生障碍和低丙种球蛋白血症。

^d tisagenlecleucel 的处方信息可见于: <https://www.fda.gov/media/107296/download>

注:除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
临床试验:NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗。因此特别鼓励患者参与临床试验。



分类

表 1.

WHO 成熟 B 细胞、T 细胞和 NK 细胞肿瘤分类 (2017)

成熟 B 细胞肿瘤

- 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤
- 单克隆 B 细胞淋巴细胞增多
- B 细胞幼淋巴细胞白血病
- 脾边缘区淋巴瘤
- 毛细胞白血病
- 脾淋巴瘤/白血病, 未分类*
 - ▶ 脾弥漫性红髓小 B 细胞淋巴瘤*
 - ▶ 毛细胞白血病变异型*
- 淋巴浆细胞淋巴瘤
 - ▶ 华氏巨球蛋白血症
- 意义不明的单克隆丙种球蛋白病 (MGUS), IgM 型
- μ 重链病
- γ 重链病
- α 重链病
- 意义不明的单克隆丙种球蛋白病 (MGUS), IgG/A 型
- 浆细胞骨髓瘤
- 骨孤立性浆细胞瘤
- 骨外浆细胞瘤
- 单克隆免疫球蛋白沉积病
- 黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤 (MALT 淋巴瘤)
- 结内边缘区淋巴瘤
 - ▶ 儿童淋巴结边缘区淋巴瘤*
- 滤泡性淋巴瘤
 - ▶ 原位滤泡性肿瘤
 - ▶ 十二指肠型滤泡性淋巴瘤
- 儿童型滤泡性淋巴瘤
- 伴有 *IRF4* 重排的大 B 细胞淋巴瘤
- 原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤
- 套细胞淋巴瘤
 - ▶ 原位套细胞瘤形成
- 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) (非特指型)
 - ▶ 生发中心 B 细胞型
 - ▶ 活化 B 细胞型
- 富含 T 细胞/组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤
- 中枢神经系统 (CNS) 原发性 DLBCL
- 原发性皮肤 DLBCL, 腿型
- EBV 阳性 DLBCL (非特指型)
- *EBV* 阳性皮肤粘膜溃疡*
- 与慢性炎症相关的 DLBCL
- 淋巴瘤样肉芽肿病
- 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
- 浆母细胞性淋巴瘤
- 原发性渗出性淋巴瘤
- *HHV8* 阳性 DLBCL (非特指型)*
- 伯基特淋巴瘤
- 伯基特样淋巴瘤伴 *11q* 畸变*
- 高级别 B 细胞淋巴瘤, 伴 *MYC* 和 *BCL2* 和/或 *BCL6* 重排
- 高级别 B 细胞淋巴瘤 (非特指型)
- 特征介于 DLBCL 和经典型霍奇金淋巴瘤之间的不能分类的 B 细胞淋巴瘤

*临时实体以斜体列出

续

Swerdlow SH CE, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, ed. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon: IARC; 2017.



分期

Lugano 改良版 AnnArbor 分期系统* (用于原发性淋巴结淋巴瘤)

分期	受累	结外 (E) 状态
局限		
I 期	一个淋巴结或一组相邻淋巴结	无淋巴结受累的单个结外病变
II 期	膈肌同侧的两个或多个淋巴结组	淋巴结范围 I 期或 II 期, 伴有限的连续结外受累
II 期巨块型 **	II 同上, 巨块型病变	不适用
晚期		
III 期	膈膜两侧的淋巴结	不适用
IV 期	膈上淋巴结伴脾脏受累 其他非连续性淋巴结外受累	不适用

*通过 PET/CT 确定显影淋巴瘤的疾病程度, 通过 CT 确定非显影组织学。

注: 扁桃体、韦氏环和脾脏被视为淋巴结组织。

**II 期巨块型病变是否被视为局限性或晚期疾病可能由组织学和许多预后因素决定。

已从 Lugano 改良版 AnnArbor 分期系统中删除了 A 与 B 的分类。

经许可转载。© 2014 美国临床肿瘤学会。保留所有权利。Cheson B, Fisher R, Barrington S, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32:3059-3068.



NCCN 证据和共识分类	
1 类	基于高水平证据, NCCN 全部一致达成共识认为干预是适当的。
2A 类	基于较低水平的证据, NCCN 全部一致达成共识认为干预是适当的。
2B 类	基于较低水平的证据, NCCN 全部一致达成共识认为干预是适当的。
3 类	基于任何证据等级, NCCN 对干预是否适当存在重大分歧。

除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。

NCCN 偏好类别	
首选干预	基于优越的有效性、安全性和证据以及适当时的可负担性的干预措施。
其他推荐干预	可能在某种程度上不太有效、毒性更大, 或基于不太成熟的数据或者对于类似的结果来说, 价格要低得多。
某些情况下有用	可用于选定患者人群的其他干预措施(根据建议定义)。

认为所有建议均适当。



NCCN Guidelines 版本 5.2022

B 细胞淋巴瘤

讨论

概述.....	2
分类.....	2
诊断.....	3
检查.....	3
PET 扫描的作用.....	4
放射治疗原则.....	4
生物仿制药.....	5
支持治疗.....	6
滤泡性淋巴瘤.....	21
边缘区淋巴瘤.....	48
套细胞淋巴瘤.....	70
弥漫大 B 细胞淋巴瘤.....	89
高级别 B 细胞淋巴瘤伴 MYC 和 BCL-2 和/或 BCL6 基因易位.....	105
伯基特淋巴瘤.....	120
艾滋病相关 B 细胞淋巴瘤.....	128
移植后淋巴组织增殖性疾病 (PTLD).....	139

本部分讨论对应于 B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines。上次更新日期：
2019 年 12 月 18 日

概述

非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 是一组起源于 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞或自然杀伤 (NK) 细胞的异质性淋巴组织增生性疾病 (NK/T 细胞淋巴瘤非常罕见)。2019 年, 估计有 74,200 人将被诊断为 NHL, 约 19,970 人将死于该疾病。¹ NHL 是男女新发癌症病例的第七大疾病, 占新发癌症病例的 4%~5%, 占癌症相关死亡的 3%~4%。¹ 在前瞻性收集的国家癌症数据库数据中, 1998 年至 2011 年美国诊断的 NHL 主要亚型为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL; 32%)、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL; 19%)、滤泡性淋巴瘤 (FL; 17%)、边缘区淋巴瘤 (MZL; 8%)、套细胞淋巴瘤 (MCL; 4%) 和非特指型外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL-NOS; 2%)。²

1970 年至 1995 年间, NHL 的发病率急剧增加; 自 20 世纪 90 年代中期以来, 增加幅度有所缓和。这种增加部分归因于人类免疫缺陷病毒 (HIV) 的流行和获得性免疫缺陷病毒 (AIDS) 相关 NHL 的发生。然而, 在 60 岁和 70 岁的患者中观察到了大部分发生率的增加; 大部分发生率的增加与其他原因导致的死亡率大幅降低平行。在过去二十年中, NHL 患者的中位年龄有所增加。³ 因此, NHL 患者可能患有严重的合并症, 使治疗方案更加复杂。

National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) Guidelines (NCCN Guidelines®) 是由 NHL 专家多学科小组召集会议后制定的, 目的是为 NHL 最常见亚型的诊断检查、治疗和监测策略提供建议, 此外还包括一般关于 NHL 分类系统和支持治疗考虑的讨论。

这些 NCCN Guidelines 中涵盖的最常见 B 细胞淋巴瘤亚型如下所示:

- ◆ 滤泡性淋巴瘤 (FL)
- ◆ 边缘区淋巴瘤 (MZL)
 - 胃 MALT 淋巴瘤
 - 非胃 MALT 淋巴瘤
 - 淋巴结 MZL
 - 脾 MZL
- ◆ 套细胞淋巴瘤 (MCL)
- ◆ 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)
- ◆ 伯基特淋巴瘤 (BL)
- ◆ 艾滋病相关 B 细胞淋巴瘤
- ◆ 移植后淋巴增生性疾病
- ◆ 卡斯特曼病

分类

2001 年世界卫生组织 (WHO) 造血系统和淋巴系统肿瘤分类代表了血液系统恶性肿瘤分类的第一个国际共识。在考虑了起源细胞 (B、T 或 NK) 后, 该分类将淋巴瘤细分为来源于前体淋巴细胞的淋巴瘤和来源于成熟淋巴细胞的淋巴瘤。根据免疫表型、遗传和临床特征进一步细化分类, 以帮助定义淋巴瘤特定亚型的积极治疗。

通过细胞遗传学或荧光原位杂交 (FISH) 检测的遗传特征在定义特定 NHL 亚型方面越来越重要。此外, 通常需要检测病毒, 特别是 EB 病毒 (EBV)、HHV8 和 HTLV1, 以建立特异性诊断。2008 年和 2017 年修订了 WHO 分类, 根据 NHL 各种亚型不断演变的遗传和分子特征, 纳入了新的疾病实体, 并更好地定义了一些异质性和不明确的亚型。^{4,5}

2008 年和 2017 年 WHO 分类的修订在 B 细胞淋巴瘤的相应亚型下进行了讨论。

诊断

亚型的准确病理诊断是 B 细胞淋巴瘤治疗中最重要的第一步。每种亚型的基本病理学评价是相同的，尽管在某些情况下一些进一步的评价可能有助于明确特定的诊断；这些在个别指南的病理学评价中概述。

建议进行切取或切除淋巴结活检以确诊 B 细胞淋巴瘤。单纯细针穿刺 (FNA) 活检一般不宜用于淋巴瘤的初步诊断。^{6,7} 近年来的研究表明，FNA 与免疫组化 (IHC) 和流式细胞术联合应用时，其诊断准确性明显提高。⁸⁻¹⁰ 空芯针活检不是最佳的，但是在临床情况表明其是获得诊断组织的唯一安全方法的某些情况下，可以使用。在某些情况下，当淋巴结不易进行切除或切取活检时，结合空芯针活检（首选多次活检）和 FNA 活检以及适当的辅助技术（IHC、流式细胞术、核型和荧光原位杂交 [FISH] 进行主要易位和免疫球蛋白重链变量 [IGHV] 的分子分析和 T 细胞受体 [TCR] 基因重排）可能足以进行鉴别诊断。推荐对所有切片进行血液病理学审查（至少一个代表肿瘤的石蜡块）。如果会诊材料无诊断价值，应进行再活检。

IHC 对于鉴别 NHL 的各种亚型以确立正确的诊断至关重要。可通过流式细胞术和/或 IHC 进行；选择取决于抗原以及血液病理学家可用的专业知识和资源。在某些情况下，流式细胞术和 IHC 是补充性诊断工具。¹¹ 在某些情况下，可能需要进行细胞遗传学或分子遗传学分析，以确定某些 NHL 亚型的特异性染色体易位或确定克隆性。

NCCN Guidelines 专家组开发了一系列方案，用于使用免疫表型诊断成熟淋巴瘤。这些方案的开发旨在为外科病理学家提供指导，并帮助临床医生解释病理报告，它们应与临床和病理相关性结合使用。见方案中“免疫表型基因检测在成熟 B 细胞和 NK/T 细胞肿瘤鉴别诊断中的应用”。

检查

基本检查程序包括全面体格检查，特别注意淋巴结区域和肝脾大小、存在的症状、体能状态和实验室检查，包括全血细胞计数 (CBC)、血清乳酸脱氢酶 (LDH)、乙型肝炎病毒 (HBV) 检测（请参见下文）、生化全项以及口服和静脉注射造影剂进行的胸部/腹部/骨盆 CT 检查（除非患者同时患有肾功能不全）。当使用含蒽环类抗生素和蒽醌类抗生素方案时，建议进行放射性核素 (MUGA) 扫描或超声心动图检查。

在接受基于抗 CD20 单克隆抗体 (MAB) 方案治疗的患者中报告了 HBV 再激活（导致肝衰竭和死亡）。¹² 伴有淋巴系统恶性肿瘤的 HBV 携带者发生 HBV 再激活和疾病的风险较高，尤其是接受基于抗 CD20 MAB 方案治疗的患者。¹³ 该组检测包括乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 和乙型肝炎核心抗体 (HBcAb) 检测，作为所有将接受抗 CD20 MAB 为基础治疗方案的患者治疗开始前的基本检查的一部分。见支持治疗章节中的乙型肝炎病毒重新激活。

大型基于人群或多中心病例对照研究已证实丙型肝炎病毒 (HCV) 血清阳性与 B 细胞淋巴瘤的发生有很强的相关性。¹⁴⁻²¹ 在 DLBCL 和 MZL 患者中，HCV 血清阳性的患病率不断增加。^{14,15,19,20} 高危患者和脾 MZL 患者需要进行 HCV 检测。见支持治疗章节中的丙型肝炎病毒相关 B 细胞淋巴瘤。

可选的检查程序（取决于特定的淋巴瘤类型）包括 β2-微球蛋白、CT 或 PET/CT 扫描、内镜超声、头部 CT 或脑部 MRI 和腰椎穿刺以分析脑脊液 (CSF)。应在适当情况下讨论生育问题和精子库。²²

PET 扫描的作用

分期

PET 用于淋巴瘤的分期和再分期时具有较高的阳性率和特异性。²³ PET 在 DLBCL、FL 和淋巴结 MZL 诊断时几乎普遍呈阳性，但对结外 MZL 的敏感性较低。^{24,25} 然而，包括结节病、感染和炎症在内的许多良性疾病可导致 PET 扫描假阳性，使解释变得复杂。< 1 cm 的病灶不能通过 PET 扫描可靠地显示。尽管 PET 扫描可能在诊断时发现额外的疾病部位，但仅 15%-20% 的患者临床分期改变，仅 8% 的患者治疗发生变化。

PET 扫描现在几乎总是作为 PET/CT 联合扫描进行。与单独的全剂量诊断 CT 或 PET 相比，PET/CT 在分期和再分期方面具有明显的优势。^{26,27} 在一项回顾性研究中，发现低剂量非对比增强 CT 进行的 PET/CT 用于评价霍奇金淋巴瘤或高级别 NHL 患者的淋巴结和器官受累对比增强 CT 更敏感和更特异。²⁶ 一项前瞻性研究（47 例患者；既往接受过诊断性 CT 的患者被排除）的初步结果也显示用于评价淋巴瘤中的淋巴结和结外疾病的低剂量非对比增强 PET/CT 和全剂量对比增强 PET/CT 之间有良好的相关性。²⁷

PET/CT 应使用对比增强诊断 CT 进行，并推荐用于所有 FDG 高摄取淋巴瘤的初始分期和再分期。^{28,29} 在考虑放射治疗 (RT) 之前，PET/CT 对于分期尤为重要，基线 PET/CT 将有助于解释基于 5 分量表 (5-PS) 的治疗后缓解评价，如下所述。²⁹

缓解评估

国际工作组 (IWG) 于 1999 年首次发表了淋巴瘤缓解标准指南。³⁰ 这些缓解标准基于通过 CT 扫描测量的肿大淋巴结尺寸减小和通过骨髓穿刺和活检确定的骨髓受累程度。³⁰ 2007 年，国际协调项目对这些指南进行了修

订，将 IHC、流式细胞术和 PET 扫描纳入淋巴瘤缓解的定义中。³¹ 在修订的指南中，缓解分类为根据 PET 扫描结果的完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD) 和疾病复发或疾病进展 (PD)。基本消除了完全缓解不确定 (CRu) 的缓解类别。

2014 年，引入了修订的缓解标准，称为 Lugano 标准，根据 5-PS 使用 PET/CT 扫描进行缓解评估。^{28,29} 5-PS 基于受累部位相对于纵隔和肝脏的氟脱氧葡萄糖 (FDG) 摄取的目视评估。³²⁻³⁴ 1 分表示 FDG-亲和力无异常，而 2 分表示摄取低于纵隔。3 分表示摄取大于纵隔但小于肝脏，而 4 分和 5 分分别表示摄取大于肝脏，新发病灶大于肝脏。不同的临床试验认为 1 至 2 分或 1 至 3 分均为 PET 阴性，但现在广泛认为 1 至 3 分为 PET 阴性。评分 4 至 5 通常被认为是 PET 阳性。如果 FDG 亲和力从初始分期开始下降，中期或治疗结束再分期扫描的 4 分可能与 PR 一致，而 5 分表示 PD。

然而，PET/CT 在缓解评估中的应用仅限于 FDG 高摄取淋巴瘤，修订的缓解标准迄今仅在 DLBCL 和霍奇金淋巴瘤中得到验证。将修订的缓解标准应用于其他组织学需要验证，并应使用原始 IWG 指南。可能观察到与感染或炎症相关的 PET 扫描假阳性。受累部位活检仍然是治疗结束时确认新发或持续性疾病的金标准。

放射治疗原则

根据临床情况，RT 可以与光子、电子或质子一起输送。³⁵ 先进的 RT 技术强调了紧邻正常组织的严格适形剂量和陡峭梯度。因此，靶区定义和勾画以及治疗输送验证需要仔细监测，以避免肿瘤方位误判和随后肿瘤控制降低的风险。可能需要图像引导，以便于靶区定义。来自单机构研究的初步结果表明，采用先进的 RT 计划和输送技术，如 4D-CT 模拟、调强 RT (IMRT)、图像引导 RT、呼吸门控或深吸气屏气，可显著降低危及器官 (OAR；例如，肺、心脏、乳房、肾脏、脊髓、食

管、颈动脉、骨髓、胃、肌肉、软组织和唾液腺)的剂量。³⁶⁻³⁹ 这些技术在特定情况下提供了显著的临床相关优势,以避开 OAR 并降低正常组织损伤晚期并发症的风险。这对于接受根治性放疗或治疗后预期寿命较长的患者尤其重要。⁴⁰⁻⁴³ 在纵隔淋巴瘤中,治疗输送过程中使用 4D-CT 模拟和采取处理呼吸运动的策略如吸气屏气技术和图像引导 RT 也很重要。

检验这些概念的随机前瞻性研究不太可能进行,因为这些技术旨在减少晚期效应,晚期效应通常在治疗完成后 ≥ 10 年发生。因此,指南建议,应考虑在不影响靶区覆盖的情况下以具有临床意义的方式最佳地降低 OAR 剂量的 RT 输送技术。

推荐将受累部位放疗 (ISRT) 作为 NHL 的合适照射野,因为当化疗后淋巴结病消退时,它限制了邻近未受累器官(如肺、骨、肌肉或肾)的辐射暴露,从而将潜在的长期并发症降至最低。^{44,45} ISRT 针对发病时可检测到的最初累及的淋巴结和结外部位。^{44,45} 对于局限期惰性 NHL 应考虑较大的 RT 野,常单纯 RT 治疗。⁴⁴

ISRT 的治疗计划需要使用基于 CT 的模拟。结合其他成像技术(如 PET 和 MRI)通常可增强治疗计划。应概述 OAR,以优化治疗计划决策。治疗计划采用常规、三维适形或 IMRT 技术设计,使用靶区覆盖和 OAR 剂量降低的临床治疗计划考虑因素。⁴⁴

淋巴结和结外疾病的 ISRT 原则相似。活检、化疗或手术前通过放射学成像确定的大体肿瘤体积 (GTV) 为确定临床靶体积 (CTV) 提供了基础。⁴⁶ 通过 4D-CT 或 x 线透视确定的由呼吸引起的可能的靶区移动也会影响最终 CTV。疑似亚临床疾病的存在和原始成像准确性或定位的不确定性可能导致 CTV 扩大。计划治疗体积 (PTV) 是 CTV 的额外扩展,仅考虑了摆位变化。

在结外疾病的情况下,尤其是对于惰性淋巴瘤,在大多数情况下,整个器官包含 CTV (例如胃、唾液腺和甲状腺)。对于其他器官,包括眼眶、

乳腺、肺、骨、局限性皮肤,以及某些情况下化疗后放疗为实变时,可能适合部分器官放疗。对于大多数 NHL 亚型,未累及的淋巴结不需要放疗。

NHL 各亚型的一般剂量指南概述见方案的 *放射治疗原则* 章节。

生物仿制药

生物仿制药是一种与 FDA 批准的参比生物制品高度相似的生物制品,但临床非活性成分存在微小差异,安全性、纯度或效价无有临床意义的差异。⁴⁷

在适当患者人群中进行的药代动力学(药物暴露)和药效学(反应)研究对于证明生物仿制药的疗效和安全性至关重要。⁴⁸ 生物仿制药仅需开展一项临床试验,证明参比生物制品在最敏感适应症中的安全性和疗效等效。如果作用机制、药代动力学和药效学相似,则生物仿制药可获批用于与参比生物制品相同的所有适应症,并可替代参比生物制品。⁴⁸ 将一个适应症的临床和安全性数据外推至其他获批适应症是开发生物仿制药的关键概念,可能为肿瘤治疗提供实质性的成本节约,因为生物仿制药通常比其参比产品更经济实惠。仅当作用机制与关键试验中研究的作用机制相同时,才应考虑外推。

2018 年 11 月, FDA 批准利妥昔单抗-abbs 作为利妥昔单抗的首个生物仿制药,用于以下适应症: 1) 复发性或难治性、低度恶性或滤泡性、CD20 阳性 B 细胞 NHL 单药治疗; 2) 既往未经治疗的滤泡性、CD20 阳性、B 细胞 NHL 联合一线化疗,以及对利妥昔单抗产品联合化疗达到 CR 或 PR 的患者,作为单药维持治疗; 和 3) 一线环磷酰胺、长春新碱和泼尼松 (CVP) 化疗后作为单药治疗的非进展(包括 SD)、低度恶性、CD20 阳性、B 细胞 NHL。

2019 年 7 月, FDA 批准利妥昔单抗-pvvr 作为利妥昔单抗的第二种生物仿制药,用于与利妥昔单抗-abbs 相同的所有适应症。此外,利妥昔单抗

-pvvr 也获批用于既往未经治疗的 DLBCL，CD20 阳性 NHL 联合 CHOP 或其他蒽环类抗生素化疗方案。

这两种生物仿制药的获批是基于对证据的审查，这些证据包括广泛的结构和功能表征、动物研究数据、人体药代动力学数据、临床免疫原性数据以及证明利妥昔单抗-abbs 和利妥昔单抗-pvvr 的疗效和安全性特征与参比生物制品（利妥昔单抗）相当的其他临床数据。⁴⁹⁻⁵¹

在既往未接受过治疗的低负荷 FL 患者中开展的 2 项 III 期随机试验中评价了利妥昔单抗-abbs（作为单药治疗和与 CVP 化疗联合治疗）与利妥昔单抗-abbs 作为单药治疗的试验中接受随机分配，140 例患者入组评价利妥昔单抗-abbs 与 CVP 联合治疗的试验。^{49,50} 利妥昔单抗-abbs 的疗效和安全性特征与参比生物制品（利妥昔单抗）相当，但两项研究中利妥昔单抗-abbs 组 3 级中性粒细胞减少的发生率均较高。

一项在既往未经治疗的低负荷 FL 患者中开展的 III 期随机试验评价了利妥昔单抗-pvvr 单药治疗的疗效、药代动力学和安全性（394 例患者随机接受利妥昔单抗-pvvr 或参比生物制品）。长达 26 周，在疗效、安全性和免疫原性、药代动力学和药效学方面，利妥昔单抗-pvvr 与参比生物制品（利妥昔单抗）相当。⁵¹

利妥昔单抗-abbs 是 FDA 批准的生物仿制药，未外推至 NHL 参比生物制品（利妥昔单抗）的所有适应症。因此，最初专家组共识是，根据 FDA 批准，将利妥昔单抗-abbs 作为利妥昔单抗的适当替代品，仅用于惰性淋巴瘤（FL 和 MZL）患者。然而，利妥昔单抗-pvvr 已获批用于与参比生物制品（利妥昔单抗）相同的所有适应症，但利妥昔单抗-pvvr 的安全性和疗效仅在 FL 患者中确定。基于该批准，专家组共识是纳入 FDA 批准的生物仿制药（例如利妥昔单抗-abbs 或利妥昔单抗-pvvr）作为利妥昔单抗的适当替代品（用作单药或与化疗联合使用）治疗所有亚型的 B 细胞淋巴瘤。

只有当生物仿制药被指定为可互换药物时，生物仿制药和参比药品之间的交替使用才可接受，无需医疗保健提供者的干预，因为这种替代不会导致较高的毒性或疗效降低。⁴⁷ 但是，如果未将生物仿制药指定为可互换，则不建议在生物仿制药和参比药品之间交替使用。利妥昔单抗-abbs 和利妥昔单抗-pvvr 尚未被批准为可互换的生物制品。

因此，在单个疗程中，患者应在整个治疗过程中保持使用用于启动治疗的同一产品（利妥昔单抗或利妥昔单抗-abbs 或利妥昔单抗-pvvr）。

支持治疗

肿瘤溶解综合征

肿瘤溶解综合征 (TLS) 是抗癌治疗的潜在严重并发症，其特征是恶性肿瘤细胞经抗癌治疗崩解，细胞内内容物迅速释放到外周血中而引起的代谢和电解质异常。通常在化疗开始后 12 至 72 小时内观察到。⁵²

实验室 TLS 定义为血清尿酸、钾或磷水平升高 25% 或钙水平降低 25%。⁵³ 临床 TLS 是指具有需要干预的临床毒性的实验室 TLS。高钾血症、高尿酸血症、高磷血症和低钙血症是 TLS 相关的主要电解质异常。临床症状可能包括恶心和呕吐、腹泻、癫痫发作、呼吸短促、肾功能不全或心律失常。未经治疗的 TLS 可引起深刻的代谢变化，导致心律失常、癫痫发作、肌肉失控、急性肾衰竭，甚至死亡。TLS 管理的基石是水化和高尿酸血症的管理。别嘌醇、非布司他和拉布立海对高尿酸血症的治疗非常有效。

别嘌醇是黄嘌呤类似物，也是黄嘌呤氧化酶的竞争性抑制剂，从而阻断嘌呤代谢产物转化为尿酸，降低尿酸生成的形成。⁵⁴ 由于该药物抑制新的尿酸形成而不是减少现有的尿酸，在开始别嘌醇治疗后，尿酸水平升高需要数天才能恢复正常，这可能会延迟化学免疫治疗的开始。此外，别嘌醇可能导致黄嘌呤晶体在肾小管中蓄积，从而导致急性梗阻性尿路病。别嘌醇也会降低 6-巯基嘌呤和大剂量甲氨蝶呤的清除。

拉布立海是一种重组尿酸氧化酶，它催化尿酸氧化为易溶的无毒代谢产物，易于排泄。在儿童和成人血液系统恶性肿瘤患者中均显示其可安全高效地预防和治疗化疗引起的高尿酸血症。⁵⁵⁻⁵⁷ 在一项前瞻性、多中心、随机 III 期试验中，比较了拉布立海和别嘌醇在具有 TLS 高风险或潜在风险的血液系统恶性肿瘤成人患者中的疗效和安全性（275 例患者随机接受拉布立海单药治疗 [0.20 mg/kg/d IV，持续 1–5 天；n = 92]，拉布立海联合别嘌醇 [拉布立海 0.20 mg/kg/d IV，持续 1–3 天；别嘌醇 300 mg/日，口服，持续 3–5 天；n = 92]，或别嘌醇单药 [300 mg/日，口服，持续 1–5 天；n = 91]），在整个研究人群以及 TLS 高危患者中，拉布立海优于别嘌醇。⁵⁷ 治疗组间临床 TLS 的发生率相似，分别发生在 3%、3% 和 4% 的患者中。实验室 TLS 的发生率分别为 21%、27% 和 41%，拉布立海组观察到的发生率显著低于别嘌醇组（ $P = 0.003$ ）。高尿酸血症患者血尿酸控制的中位时间拉布立海为 4h，拉布立海联合别嘌醇为 4h，别嘌醇为 27h。尿酸应答率（定义为第 3–5 天所有测量的血浆尿酸水平 ≤ 7.5 mg/dL）拉布立海为 87%，拉布立海联合别嘌醇为 78%，别嘌醇为 66%。在整体研究人群中，拉布立海的缓解率优于别嘌醇（87% vs. 66%，如上所述； $P = 0.001$ ），且在高危 TLS 患者（89% vs. 68%； $P = 0.001$ ）和基线高尿酸血症患者（90% vs. 53%； $P = 0.015$ ）中亦是如此。拉布立海组 4% 的患者和联合治疗组 1% 的患者报告了对研究方案的潜在超敏反应；该试验未报告过敏反应或 4 级超敏反应。⁵⁷ 但拉布立海可诱发过敏反应。其他不良反应包括高铁血红蛋白血症和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G6PD) 缺乏症患者的严重溶血。

有数据表明，单次固定剂量（6 mg 或 3 mg）或单次基于体重剂量的拉布立海（0.05–0.15 mg/kg）对有高尿酸血症或 TLS 高危因素的成人患者有效。⁵⁸⁻⁶³ 在比较拉布立海单次给药（0.15 mg/kg，随后根据需要额外给药数天）与拉布立海（0.15 mg/kg/d）给药 5 天在 80 例 TLS 高风险或潜在风险成人患者中疗效的 II 期随机试验中，几乎所有接受治疗的患者（99%）在拉布立海首次给药后 4 小时内显示尿酸水平正常化；84% 的患者检测不到尿酸水平（ < 0.7 mg/dL）。⁶³ 高风险患者（n = 40）和潜在风险患者（n = 40）的

中位治疗前尿酸水平分别为 8.5 mg/dL 和 5.6 mg/dL。在单剂量拉布立海组中，85% 的患者有持续的尿酸反应，而 5 天拉布立海组中有 98% 的患者有持续的尿酸反应。在单次给药组的高危患者中，6 例患者接受了第二剂拉布立海以获得尿酸反应。

在 346 例 TLS 中度或高度风险的血液系统恶性肿瘤成人患者中实施的一项比较非布司他和别嘌醇的疗效和安全性的随机化试验中，固定剂量的非布司他与别嘌醇相比，在保持肾功能和安全性特征相似的情况下，获得了显著更优的血清尿酸控制效果。⁶⁴

TLS 最好在预期情况下并在化学免疫治疗前开始治疗以进行管理。伯基特淋巴瘤、淋巴瘤细胞性淋巴瘤和偶见 DLBCL 的组织学、骨髓受累、对化疗敏感的巨块型肿瘤、快速增生性或侵袭性血液恶性肿瘤、白细胞计数升高或治疗前 LDH 升高、既存尿酸升高、肾脏疾病或肿瘤累及肾脏被认为是发生 TLS 的风险因素。⁶⁵ 对于存在任何这些风险因素的患者，应考虑 TLS 预防。频繁监测电解质和积极纠正至关重要。NCCN Guidelines 推荐别嘌醇或非布司他（如果对别嘌醇不耐受）或拉布立海作为高尿酸血症的一线治疗和再治疗。别嘌醇应在化疗开始前 2-3 天开始，并持续 10-14 天。拉布立海推荐用于具有以下任何风险因素的患者：需要立即治疗的巨块型病变；无法充分水化的患者；或急性肾衰竭。在大多数情况下单次给药是足够的；应根据个体情况重复给药。

乙型肝炎病毒再激活

HBsAg 和 HBcAb 的检测可以确定个体的 HBV 状态。由于乙肝疫苗的广泛使用，HBsAb 阳性的价值有限；然而，在极少数情况下，HBsAb 水平有助于指导治疗。HBsAg 或 HBcAb 阳性的恶性肿瘤患者，采用细胞毒化疗有发生 HBV 再激活的危险；约 20% 至 50% HBsAg 阳性和 3% 至 45% HBcAb 阳性的患者发生 HBV 再激活。⁶⁶⁻⁷⁵ 慢性肝病可能出现

HBsAg 假阴性结果；因此，有需要化疗的肝炎病史的患者应通过病毒载量测量进行评估。⁷⁶ HBsAb 阳性通常等同于保护性免疫，尽管在 HBcAb 阳性个体中显著免疫抑制的情况下可能发生再激活的 HBV 疾病。^{73,77} 在接受含利妥昔单抗方案治疗的 B 细胞淋巴瘤患者中，在 HBcAb 阳性（伴或不伴 HBsAb 阳性）患者中观察到 HBV 再激活，即使在开始治疗前 HBsAg 阴性的患者中也是如此。^{68,74,75} 在一项对 FDA 关于淋巴增生性疾病患者 HBV 再激活安全性报告的荟萃分析和评价中，报告了 HBcAb 阳性与利妥昔单抗相关 HBV 再激活发生率增加相关。⁶⁷ 对于 HBV 初治患者（即 HBsAg、HBsAb 和 HBcAb 阴性），应强烈考虑接种 HBV 疫苗。^{73,78}

在接受免疫抑制治疗的血液系统恶性肿瘤患者中，HBV 再激活管理的推荐策略包括预先抗病毒预防或抢先治疗。抗病毒预防包括使用抗病毒治疗 HBsAg 阳性或 HBcAb 阳性患者，无论病毒载量为何或是否存在 HBV 再激活的临床表现。

抢先治疗包括使用高灵敏度的 HBV 定量测定法进行密切监测，并在基于 HBV DNA 载量升高的 HBV 再激活血清学证据时给予抗病毒治疗。⁷³

拉米夫定已被证明可降低 HBsAg 阳性的血液系统恶性肿瘤患者接受细胞毒性免疫抑制剂治疗后 HBV 再激活的风险。^{13,79-81} 在 30 例 HBsAg 阳性的淋巴瘤患者中进行的一项小型随机研究显示，拉米夫定抗病毒预防优于延迟抢先治疗。⁷⁹ 延迟治疗组 53% 的患者发生 HBV 再激活，而预防组无患者发生 HBV 再激活。对于接受免疫抑制方案治疗的 HBsAg 阳性淋巴瘤患者评价拉米夫定预防获益的一个临床试验荟萃分析显示，与未预防相比，预防引起 HBV 再激活显著降低，HBV 相关死亡有减少趋势。⁸¹

恩替卡韦已被证明在预防利妥昔单抗相关 HBV 再激活方面比拉米夫定更有效。^{82,83} 在一项随机对照试验中，恩替卡韦预防（化疗开始前至化疗完

成后 3 个月）在预防 HBV 再激活方面比对照组（HBV 再激活时开始恩替卡韦治疗，化疗后 HBsAg 逆转血清转化）更有效。⁸² 对照组化疗后第 6、12 和 18 个月的累积 HBV 再激活率分别为 8%、11% 和 26%，恩替卡韦预防治疗组分别为 0%、0% 和 4% ($P = 0.019$)。在另一项前瞻性研究中，比较了恩替卡韦 ($n = 61$) 和拉米夫定 ($n = 60$) 抗病毒预防治疗在接受 R-CHOP 化学免疫治疗的 HBsAg 阳性的新诊断 DLBCL 患者中的疗效，与拉米夫定相比，恩替卡韦与 HBV 再激活（7% vs. 30%， $P = 0.001$ ）、HBV 相关肝炎（0% vs. 13%， $P = 0.003$ ）和化疗中断（2% vs. 18%， $P = 0.002$ ）发生率的显著降低有关。⁸³

专家组建议对计划接受含抗 CD20 MAB 方案治疗的所有患者进行 HBsAg 和 HBcAb 检测。在 HBsAg 和/或 HBcAb 检测呈阳性的个体中，应获得 HBV DNA 的基线定量聚合酶链反应 (PCR) 结果，以确定病毒载量。然而，阴性基线 PCR 并不排除再激活的可能性。即使建议对乙型肝炎病毒 (HBV) 载量进行监测，接受静脉注射免疫球蛋白 (IVIG) 的患者仍可能因 IVIG 疗法而呈乙肝核心抗体 (HbcAb) 阳性。⁸⁴

建议对乙肝表面抗原 (HBsAg) 呈阳性且接受抗淋巴瘤疗法的患者使用恩替卡韦进行治疗。^{82,83} 同时，对于 HBsAg 呈阴性而 HBcAb 呈阳性的患者，恩替卡韦疗法也是首选方法；但是，如果此类患者同时存在高水平的乙型肝炎表面抗体 (HBsAb)，则可通过连续测量 HBV 载量对其进行监测，并在病毒载量增加时进行预防性抗病毒药物治疗。由于存在药物耐受性风险，应避免使用拉米夫定。⁸⁵⁻⁸⁷ 同时，已证明其他抗病毒药物（比如，阿德福韦、替比夫定和替诺福韦）对于感染慢性 HBV 的患者具有抗病毒功效，是可接受的替代药物。⁸⁸⁻⁹¹

预防性抗病毒治疗的最佳选择将由机构标准或肝病学或传染病顾问的建议决定。适当的预防持续时间仍不明确，但专家组建议监测和抗病毒预防应持续至肿瘤学治疗完成后 12 个月。⁷³ 治疗期间，应使用 PCR 每月监测一次病毒载量，然后在治疗完成后每 3 个月监测一次。如果病毒载量始终

检测不到，则应继续使用抗病毒药物进行预防性治疗。如果病毒载量未能下降或先前检测不到的 PCR 变为阳性，建议咨询肝病专家和停止抗 CD20 抗体治疗。

丙型肝炎病毒相关 B 细胞淋巴瘤

如前所述，大型基于人群或多中心病例对照研究已证实 HCV 血清阳性与 B 细胞淋巴瘤的发生密切相关。¹⁴⁻²¹ 在 DLBCL 和 MZL 患者中，HCV 血清阳性的患病率不断增加。^{14,15,19,20} 在 HCV 感染患者中进行的一项回顾性研究显示，与对含干扰素治疗产生持续病毒学应答 (SVR) 的患者相比，持续性 HCV 感染患者中发生恶性淋巴瘤的累积发生率显著更高（15 年发生率 3% vs. 0%； $P = 0.016$ ）。¹⁷ 基于多变量分析，持续性 HCV 感染仍然是与恶性淋巴瘤发生相关的显著独立因素。本研究提示，以干扰素为基础的治疗达到 SVR 可能降低 HCV 感染患者恶性淋巴瘤的发生率。¹⁷

一些已发表的报告表明，抗病毒药物（通常是干扰素联合或不联合利巴韦林）治疗导致 HCV 阳性患者的 NHL 消退，这为 HCV 感染参与淋巴组织增生性疾病的发病机制提供了额外的证据。⁹²⁻⁹⁸ 在一项化疗后达到 CR 的 NHL 患者（ $N = 343$ ；惰性和侵袭性组织学）回顾性研究中，接受抗病毒药物（干扰素和利巴韦林； $N = 25$ ）治疗的 HCV 阳性患者亚组与未接受抗病毒药物治疗（ $n = 44$ ）的 HCV 阳性患者相比，无病生存期显著延长；5 年随访时无复发生存的概率分别为 76% 和 55%。⁹⁷ 此外，抗病毒药物 SVR 患者（ $n = 0/8$ ）均未复发，而抗病毒药物无应答患者（ $n = 5/17$ ）为 29%。

在一项大型系列 HCV 阳性惰性 NHL 患者的多中心回顾性研究中，抗病毒治疗（干扰素或聚乙二醇干扰素，伴或不伴利巴韦林）导致 80% 接受一线抗病毒药物的患者（ $n = 100$ ）和 67% 在初始治疗失败后接受抗病毒药物作为二线治疗的患者（ $n = 34$ ）获得 HCV-RNA 清除。⁹⁸ 该分析中的患者不需要立即治疗其淋巴瘤。在一线背景中接受抗病毒治疗的患者的 ORR 为

77%（44% CR 和 33% PR），在二线背景中接受抗病毒治疗的患者的 ORR 为 85%（56% CR 和 29% PR）。在一线接受抗病毒药物治疗的患者组中，血液学缓解与 HCV-RNA 清除的实现显著相关。因此，在不需要立即采用化学免疫治疗方案进行抗肿瘤治疗的 HCV 阳性惰性 NHL 患者中，干扰素（伴或不伴利巴韦林）初始治疗似乎在低比例患者中诱导淋巴瘤消退。在抗肿瘤治疗获得缓解的 HCV 阳性 NHL 患者中，抗病毒药物后续治疗可能与疾病复发风险降低相关。

HCV 阳性患者 NHL 的最佳处理仍有待确定。如几份报告所示，惰性 NHL 患者可能从作为初始治疗的抗病毒治疗中获益。^{92,94,96,98,99} 在侵袭性 NHL 患者中，对 GELA 临床研究汇总数据的早期分析（利妥昔单抗时代之前）表明，DLBCL 患者的 HCV 血清阳性与生存结局显著降低相关，部分原因是 HCV 感染患者的重度肝毒性。¹⁰⁰ 利妥昔单抗时代的后续研究显示，HCV 血清阳性不能预测 DLBCL 患者 PFS 或 OS 方面的结局。^{101,102} 然而，HCV 阳性患者中化学免疫治疗的肝毒性发生率较高，证实了 GELA 研究的观察结果。

随着新型抗病毒药物的出现，尤其是针对 HCV 基因 1 型携带者的抗病毒药物的出现，慢性 HCV 感染的治疗得到了改善。直接抗病毒药物 (DAA) 联合标准抗病毒药物（聚乙二醇干扰素和利巴韦林）与单独标准治疗相比，在 HCV 基因 1 型慢性携带者中显示了显著更高的 SVR 率。¹⁰³⁻¹⁰⁶ Telaprevir 和 boceprevir 是最近被 FDA 批准用于治疗（联合聚乙二醇干扰素和利巴韦林）HCV 基因 1 型感染患者的 DAA。美国肝病研究协会 (AASLD) 更新的 HCV 感染管理指南建议，将 DAA 纳入 HCV 基因 1 型感染患者的标准抗病毒治疗。¹⁰⁷

专家组建议 HCV 阳性低度恶性 B 细胞 NHL 无症状患者初始抗病毒治疗。对于 HCV 基因 1 型的患者，根据 AASLD 指南，应考虑包括 DAA 的三联抗病毒治疗。HCV 阳性侵袭性 B 细胞 NHL 患者最初应根据 NHL 的 NCCN Guidelines 采用适当的化学免疫治疗方案。在化学免疫

治疗过程中和治疗后应密切监测肝功能和血清 HCV RNA 水平是否发生肝毒性。对于完成化学免疫治疗后达到 CR 的患者，应考虑抗病毒治疗。

进行性多灶性白质脑病

进行性多灶性白质脑病 (PML) 是一种罕见但严重且通常致命的 CNS 感染，由潜伏性 JC 多瘤病毒再激活引起。PML 通常发生在严重免疫功能低下的个体中，如 AIDS 患者和抗淋巴瘤治疗前或治疗期间 CD4 + T 细胞较低的患者。¹⁰⁸⁻¹¹⁰ 在接受利妥昔单抗或维布妥昔单抗治疗的 NHL 患者中报告了 PML (通常与化疗联合使用)。^{108,111} 在药物不良事件和报告研究项目的 57 例患者的报告中，52 例淋巴增生性疾病患者在接受利妥昔单抗和其他治疗 (包括造血干细胞移植或嘌呤类似物或烷化剂化疗) 后发生 PML。¹⁰⁸ 从利妥昔单抗末次给药至 PML 诊断的中位时间为 6 个月。PML 诊断后中位死亡时间为 2 个月，病死率为 90%。

根据神经系统体征和症状 (可能包括意识模糊、运动无力或运动协调性差、视觉变化和/或言语变化)，临床怀疑 PML。¹⁰⁸ PML 通常通过 CSF 的 PCR 诊断，或在某些情况下通过分析脑活检材料诊断。PML 目前尚无有效的治疗方法。应仔细监测患者是否出现任何神经系统症状。目前对于预测 PML 后续发展的治疗前评价尚未达成共识。

抗 CD20 单克隆抗体治疗不耐受的管理

接受抗 CD20 MAB 治疗的患者可能发生罕见并发症，如皮肤粘膜反应，包括副肿瘤性天疱疮、Stevens-Johnson 综合征、苔藓样皮炎、水疱大疱性皮炎和中毒性表皮坏死松解症。建议皮肤科医生进行专家会诊。

在发生上述选定抗 CD20 MAB (利妥昔单抗、奥妥珠单抗或奥法妥木单抗) 并发症的患者中，不建议使用相同的抗 CD20 MAB 进行再激发。有数据支持在利妥昔单抗不耐受的患者中使用 ofatumumab。^{112,113} 替代抗

CD20 MAB (奥妥珠单抗或奥法妥木单抗) 可用于不耐受患者利妥昔单抗，不考虑组织学。但是，目前尚不清楚这种替代是否会带来相同的复发风险。

FDA 批准利妥昔单抗和透明质酸酶皮下注射用于治疗既往未经治疗和复发性/难治性 FL 以及既往未经治疗的 DLBCL 患者，仅用于接受至少一剂完整剂量利妥昔单抗静脉给药的患者。FDA 的批准是基于两项大型 III 期随机试验的结果，证实了皮下注射利妥昔单抗 (1400 mg SC 剂量) 与静脉注射利妥昔单抗 (375 mg/m²) 与化疗 (CHOP 或 CVP) 联合用于既往未经治疗的 FL 患者时 (SABRINA 研究)¹¹⁴ 或 DLBCL (MabEase 研究) 的非劣效性。¹¹⁵

指南建议，在患者通过静脉输注接受首次全剂量利妥昔单抗后，可使用利妥昔单抗和透明质酸酶皮下注射替代静脉利妥昔单抗。在完全静脉注射剂量的利妥昔单抗成功使用而没有经历严重的不良反应之前，不建议改用皮下注射利妥昔单抗。对于与 ibritumomab tiuxetan 联合使用的利妥昔单抗静脉给药，也不建议用皮下利妥昔单抗替代。

接受含类固醇方案患者的骨骼健康管理

含类固醇的全身治疗方案与 NHL 患者骨折和治疗诱导的骨丢失风险增加相关。¹¹⁶⁻¹¹⁸ 在化疗诱导过早绝经的年轻女性和接受化疗的老年患者中，治疗诱导的骨丢失风险较高。^{119,120} 此外，新诊断的 NHL 患者也存在低骨密度 (BMD) 的风险，在以激素为基础的全身治疗过程中可能恶化。¹²¹

对于接受基于类固醇的全身治疗的患者，建议使用骨折风险评估工具评价维生素 D 水平和治疗后 BMD 评价。^{122,123} 对于有骨质疏松性 BMD、有髌关节或椎体骨折史或无症状椎体压缩畸形 (如影像学检查所见) 的患者，根据国家骨质疏松基金会指南，建议转诊至具有骨健康和开始治疗专业知识的内分泌科医生。¹²⁴



NCCN Guidelines 版本 5.2022

B 细胞淋巴瘤

皮质类固醇可阻断钙吸收并增加骨折风险，因此，充分的钙摄入至关重要。对于适当的过早绝经女性，可以考虑雷洛昔芬或激素替代治疗直至预期的自然绝经时间。已证实使用双膦酸盐（帕米膦酸盐和唑来膦酸）可有效稳定 NHL 患者的 BMD，防止骨丢失，降低新发椎体骨折的风险。^{125,126} 双膦酸盐应作为骨质疏松症的一线药物治疗。对于无法耐受双膦酸盐治疗或双膦酸盐治疗后症状未改善的患者，Denosumab 是预防骨质疏松性骨折的有效替代治疗选择。¹²⁷

参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:7-34. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620402>.
2. Al-Hamadani M, Habermann TM, Cerhan JR, et al. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. *Am J Hematol* 2015;90:790-795. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26096944>.
3. Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1240-1251. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10922409>.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition, Lyon, France: IARC; 2008.
5. Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017.
6. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22:3046-3052. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284254>.
7. 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 cytology and flow cytometry. *Am J Clin Pathol* 2000;113:688-699. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10800402>.
8. 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 cytology and flow cytometry. *Mod Pathol* 2001;14:472-481. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11353059>.
9. Jeffers MD, Milton J, Herriot R, McKean M. Fine needle aspiration cytology in the investigation on non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pathol* 1998;51:189-196. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9659258>.
10. Zeppa P, Marino G, Troncone G, et al. Fine-needle cytology and flow cytometry immunophenotyping and subclassification of non-Hodgkin lymphoma: a critical review of 307 cases with technical suggestions. *Cancer* 2004;102:55-65. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14968418>.
11. Dunphy CH. Applications of flow cytometry and immunohistochemistry to diagnostic hematopathology. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:1004-1022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15335254>.
12. Kusumoto S, Arcaini L, Hong X, et al. Risk of HBV reactivation in patients with B-cell lymphomas receiving obinutuzumab or rituximab immunochemotherapy. *Blood* 2019;133:137-146. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30341058>.
13. Yeo W, Chan PKS, Ho WM, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:927-934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990649>.
14. Engels EA, Chatterjee N, Cerhan JR, et al. Hepatitis C virus infection and non-Hodgkin lymphoma: results of the NCI-SEER multi-center case-control study. *Int J Cancer* 2004;111:76-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15185346>.
15. Nieters A, Kallinowski B, Brennan P, et al. Hepatitis C and risk of lymphoma: results of the European multicenter case-control study EPILYMPH. *Gastroenterology* 2006;131:1879-1886. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17087949>.
16. Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, et al. Prevalence of HCV infection in nongastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Ann Oncol* 2007;18:346-350. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071937>.

17. Kawamura Y, Ikeda K, Arase Y, et al. Viral elimination reduces incidence of malignant lymphoma in patients with hepatitis C. *Am J Med* 2007;120:1034-1041. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18060923>.
18. Schollkopf C, Smedby KE, Hjalgrim H, et al. Hepatitis C infection and risk of malignant lymphoma. *Int J Cancer* 2008;122:1885-1890. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18271005>.
19. de Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM, et al. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:451-458. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18387498>.
20. Spinelli JJ, Lai AS, Krajden M, et al. Hepatitis C virus and risk of non-Hodgkin lymphoma in British Columbia, Canada. *Int J Cancer* 2008;122:630-633. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17935132>.
21. Arcaini L, Merli M, Volpetti S, et al. Indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: clinical and virological features and role of antiviral therapy. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:638185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22956970>.
22. Howell SJ, Shalet SM. Fertility preservation and management of gonadal failure associated with lymphoma therapy. *Curr Oncol Rep* 2002;4:443-452. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12162920>.
23. Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer* 2005;104:1066-1074. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16047335>.
24. Trotman J, Fournier M, Lamy T, et al. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. *J Clin Oncol* 2011;29:3194-3200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21747087>.
25. Hoffmann M, Kletter K, Becherer A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) for staging and follow-up of marginal zone B-cell lymphoma. *Oncology* 2003;64:336-340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12759529>.
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;232:823-829. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15273335>.
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;47:1643-1648. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17015900>.
28. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014;32:3048-3058. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113771>.
29. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-3068. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113753>.
30. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1244. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561185>.
31. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-586. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17242396>.

32. Barrington SF, Qian W, Somer EJ, et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2010;37:1824-1833. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20505930>.
33. Meignan M, Gallamini A, Haioun C, Polliack A. Report on the Second International Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8-9 April 2010. *Leuk Lymphoma* 2010;51:2171-2180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21077737>.
34. Meignan M, Gallamini A, Itti E, et al. Report on the Third International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 26-27 September 2011 and Menton 2011 consensus. *Leuk Lymphoma* 2012;53:1876-1881. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22432519>.
35. Tseng YD, Cutter DJ, Plastaras JP, et al. Evidence-based review on the use of proton therapy in lymphoma from the Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG) Lymphoma Subcommittee. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:825-842. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28943076>.
36. Jang JW, Brown JG, Mauch PM, Ng AK. Four-dimensional versus 3-dimensional computed tomographic planning for gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *Pract Radiat Oncol* 2013;3:124-129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674315>.
37. Xu LM, Li YX, Fang H, et al. Dosimetric evaluation and treatment outcome of intensity modulated radiation therapy after doxorubicin-based chemotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:1289-1295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23245279>.
38. Besson N, Pernin V, Zefkili S, Kirova YM. Evolution of radiation techniques in the treatment of mediastinal lymphoma: from 3D conformal radiotherapy (3DCRT) to intensity-modulated RT (IMRT) using helical tomotherapy (HT): a single-centre experience and review of the literature. *Br J Radiol* 2016;89:20150409. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26744079>.
39. Boda-Heggemann J, Knopf AC, Simeonova-Chergou A, et al. Deep Inspiration Breath Hold-Based Radiation Therapy: A Clinical Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94:478-492. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867877>.
40. Girinsky T, Pichenot C, Beaudre A, et al. Is intensity-modulated radiotherapy better than conventional radiation treatment and three-dimensional conformal radiotherapy for mediastinal masses in patients with Hodgkin's disease, and is there a role for beam orientation optimization and dose constraints assigned to virtual volumes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:218-226. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16169675>.
41. Nieder C, Schill S, Kneschaurek P, Molls M. Influence of different treatment techniques on radiation dose to the LAD coronary artery. *Radiat Oncol* 2007;2:20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17547777>.
42. Filippi AR, Ragona R, Fusella M, et al. Changes in breast cancer risk associated with different volumes, doses, and techniques in female Hodgkin lymphoma patients treated with supra-diaphragmatic radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2013;3:216-222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674367>.
43. Charpentier AM, Conrad T, Sykes J, et al. Active breathing control for patients receiving mediastinal radiation therapy for lymphoma: Impact on normal tissue dose. *Pract Radiat Oncol* 2014;4:174-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24766684>.
44. Illidge T, Specht L, Yahalom J, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:49-58. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24725689>.
45. Yahalom J, Illidge T, Specht L, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:11-31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25863750>.

46. Hoskin PJ, Diez P, Williams M, et al. Recommendations for the use of radiotherapy in nodal lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25:49-58. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22889569>.
47. U.S. Food and Drug Administration: Biosimilar and Interchangeable Products. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm580419.htm>.
48. U.S. Food and Drug Administration: Biosimilar Development, Review, and Approval. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm580429.htm>.
49. Kim WS, Buske C, Ogura M, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of the biosimilar CT-P10 compared with rituximab in patients with previously untreated advanced-stage follicular lymphoma: a randomised, double-blind, parallel-group, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e362-e373. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28712940>.
50. Ogura M, Sancho JM, Cho SG, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of the biosimilar CT-P10 in comparison with rituximab in patients with previously untreated low-tumour-burden follicular lymphoma: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2018;5:e543-e553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30389036>.
51. Sharman J, Liberati AM, Santucci Silva R, et al. A randomized, double-blind efficacy and safety study of PF-05280586 (a potential rituximab biosimilar) compared with rituximab reference product (MabThera) in subjects with previously untreated CD20-positive, low tumor burden follicular lymphoma (LTB-FL) [abstract]. *Blood* 2018;132:Abstract 394. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/394.abstract.
52. Coiffier B, Altman A, Pui C, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008;26:2767-2778. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18509186>.
53. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127:3-11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15384972>.
54. Krakoff IH, Meyer RL. Prevention of hyperuricemia in leukemia and lymphoma: use of allopurinol, a xanthine oxidase inhibitor. *JAMA* 1965;193:1-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14297704>.
55. Bosly A, Sonet A, Pinkerton CR, et al. Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer: report of an international compassionate use study. *Cancer* 2003;98:1048-1054. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12942574>.
56. Coiffier B, Mounier N, Bologna S, et al. Efficacy and safety of rasburicase (recombinant urate oxidase) for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of the GRAAL1 (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma) study. *J Clin Oncol* 2003;21:4402-4406. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581437>.
57. Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone—results of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol* 2010;28:4207-4213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20713865>.
58. McDonnell AM, Lenz KL, Frei-Lahr DA, et al. Single-dose rasburicase 6 mg in the management of tumor lysis syndrome in adults. *Pharmacotherapy* 2006;26:806-812. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16716134>.
59. Campara M, Shord SS, Haaf CM. Single-dose rasburicase for tumour lysis syndrome in adults: weight-based approach. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:207-213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19250141>.
60. Trifilio SM, Pi J, Zook J, et al. Effectiveness of a single 3-mg rasburicase dose for the management of hyperuricemia in patients with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:800-805. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818444>.

61. Vines AN, Shanholtz CB, Thompson JL. Fixed-dose rasburicase 6 mg for hyperuricemia and tumor lysis syndrome in high-risk cancer patients. *Ann Pharmacother* 2010;44:1529-1537. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20841516>.
62. Knoebel RW, Lo M, Crank CW. Evaluation of a low, weight-based dose of rasburicase in adult patients for the treatment or prophylaxis of tumor lysis syndrome. *J Oncol Pharm Pract* 2011;17:147-154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20332174>.
63. Vadhan-Raj S, Fayad LE, Fanale MA, et al. A randomized trial of a single-dose rasburicase versus five-daily doses in patients at risk for tumor lysis syndrome. *Ann Oncol* 2012;23:1640-1645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22015451>.
64. Spina M, Nagy Z, Ribera JM, et al. FLORENCE: a randomized, double-blind, phase III pivotal study of febuxostat versus allopurinol for the prevention of tumor lysis syndrome (TLS) in patients with hematologic malignancies at intermediate to high TLS risk. *Ann Oncol* 2015;26:2155-2161. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26216382>.
65. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* 2010;149:578-586. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20331465>.
66. Borentain P, Colson P, Coso D, et al. Clinical and virological factors associated with hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative and anti-HBc antibodies-positive patients undergoing chemotherapy and/or autologous stem cell transplantation for cancer. *J Viral Hepat* 2010;17:807-815. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20002298>.
67. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol* 2011;22:1170-1180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115603>.
68. Fukushima N, Mizuta T, Tanaka M, et al. Retrospective and prospective studies of hepatitis B virus reactivation in malignant lymphoma with occult HBV carrier. *Ann Oncol* 2009;20:2013-2017. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561036>.
69. Ji D, Cao J, Hong X, et al. Low incidence of hepatitis B virus reactivation during chemotherapy among diffuse large B-cell lymphoma patients who are HBsAg-negative/ HBcAb-positive: a multicenter retrospective study. *Eur J Haematol* 2010;85:243-250. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20491883>.
70. Koo YX, Tan DS, Tan IB, et al. Hepatitis B virus reactivation and role of antiviral prophylaxis in lymphoma patients with past hepatitis B virus infection who are receiving chemoimmunotherapy. *Cancer* 2010;116:115-121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19899164>.
71. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007;136:699-712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17338776>.
72. Lau GK, Leung YH, Fong DY, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2002;99:2324-2330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11895763>.
73. Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009;113:3147-3153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19144986>.
74. Matsue K, Kimura S, Takanashi Y, et al. Reactivation of hepatitis B virus after rituximab-containing treatment in patients with CD20-positive B-cell lymphoma. *Cancer* 2010;116:4769-4776. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20597091>.

75. Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009;27:605-611. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075267>.
76. Brechot C, Degos F, Lugassy C, et al. Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1985;312:270-276. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2981408>.
77. Dhedin N, Douvin C, Kuentz M, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation* 1998;66:616-619. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9753342>.
78. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17256718>.
79. Lau GKK, Yiu HHY, Fong DYT, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003;125:1742-1749. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14724827>.
80. Tsutsumi Y, Tanaka J, Kawamura T, et al. Possible efficacy of lamivudine treatment to prevent hepatitis B virus reactivation due to rituximab therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2004;83:58-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14513286>.
81. Ziakas PD, Karsaliakos P, Mylonakis E. Effect of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in lymphoma: a meta-analysis of published clinical trials and a decision tree addressing prolonged prophylaxis and maintenance. *Haematologica* 2009;94:998-1005. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19454492>.
82. Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol* 2013;31:2765-2772. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775967>.
83. Huang H, Li X, Zhu J, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2521-2530. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25514302>.
84. Arnold DM, Crowther MA, Meyer RM, et al. Misleading hepatitis B test results due to intravenous immunoglobulin administration: implications for a clinical trial of rituximab in immune thrombocytopenia. *Transfusion* 2010;50:2577-2581. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20576011>.
85. Law JK, Ali JA, Harrigan PR, et al. Fatal postlymphoma chemotherapy hepatitis B reactivation secondary to the emergence of a YMDD mutant strain with lamivudine resistance in a noncirrhotic patient. *Am J Hematol* 2006;81:969-972. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16937392>.
86. Picardi M, Pane F, Quintarelli C, et al. Hepatitis B virus reactivation after fludarabine-based regimens for indolent non-Hodgkin's lymphomas: high prevalence of acquired viral genomic mutations. *Haematologica* 2003;88:1296-1303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14607759>.
87. Schnepf N, Sellier P, Bendenoun M, et al. Reactivation of lamivudine-resistant occult hepatitis B in an HIV-infected patient undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Virol* 2007;39:48-50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17368969>.
88. Peters MG, Hann HW, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004;126:91-101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14699491>.
89. Chan HL, Heathcote EJ, Marcellin P, et al. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:745-754. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17909201>.

90. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 359:2442-2455. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19052126>.
91. Leung N, Peng C-Y, Hann H-W, et al. Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: A randomized international study of entecavir versus adefovir. *Hepatology* 2009;49:72-79. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19065670>.
92. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:89-94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12110736>.
93. Kelaidi C, Rollot F, Park S, et al. Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphomas. *Leukemia* 2004;18:1711-1716. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284859>.
94. Tursi A, Brandimarte G, Torello M. Disappearance of gastric mucosa-associated lymphoid tissue in hepatitis C virus-positive patients after anti-hepatitis C virus therapy. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:360-363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15087696>.
95. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Systematic review: regression of lymphoproliferative disorders after treatment for hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:653-662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15771751>.
96. Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. *J Clin Oncol* 2005;23:468-473. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15659492>.
97. La Mura V, De Renzo A, Perna F, et al. Antiviral therapy after complete response to chemotherapy could be efficacious in HCV-positive non-Hodgkin's lymphoma. *J Hepatol* 2008;49:557-563. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18678434>.
98. Arcaini L, Vallisa D, Rattotti S, et al. Antiviral treatment in patients with indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: a study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol* 2014;25:1404-1410. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799461>.
99. Pellicelli AM, Marignani M, Zoli V, et al. Hepatitis C virus-related B cell subtypes in non Hodgkin's lymphoma. *World J Hepatol* 2011;3:278-284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22125661>.
100. Besson C, Canioni D, Lepage E, et al. Characteristics and outcome of diffuse large B-cell lymphoma in hepatitis C virus-positive patients in LNH 93 and LNH 98 Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte programs. *J Clin Oncol* 2006;24:953-960. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418500>.
101. Ennishi D, Maeda Y, Niitsu N, et al. Hepatic toxicity and prognosis in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis. *Blood* 2010;116:5119-5125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823454>.
102. Nishikawa H, Tsudo M, Osaki Y. Clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma with hepatitis C virus infection in the rituximab era: a single center experience. *Oncol Rep* 2012;28:835-840. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22736295>.
103. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-1217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21449784>.
104. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-2416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21696307>.
105. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009;360:1827-1838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403902>.

106. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-1206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21449783>.
107. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:1433-1444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21898493>.
108. Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009;113:4834-4840. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264918>.
109. Hopfinger G, Plessl A, Grisold W, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab in a patient with relapsed follicular lymphoma and low IgG levels and a low CD4+ lymphocyte count. *Leuk Lymphoma* 2008;49:2367-2369. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19052987>.
110. Yokoyama H, Watanabe T, Maruyama D, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with B-cell lymphoma during rituximab-containing chemotherapy: case report and review of the literature. *Int J Hematol* 2008;88:443-447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18855101>.
111. Carson KR, Newsome SD, Kim EJ, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with brentuximab vedotin therapy: a report of 5 cases from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR) project. *Cancer* 2014;120:2464-2471. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24771533>.
112. Castillo JJ, Kanan S, Meid K, et al. Rituximab intolerance in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2016;174:645-648. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26523929>.
113. Chen LY, Shah R, Cwynarski K, et al. Ofatumumab is a feasible alternative anti-CD20 therapy in patients intolerant of rituximab. *Br J Haematol* 2019;184:462-465. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29363752>.
114. Davies A, Merli F, Mihajljevic B, et al. Efficacy and safety of subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab for first-line treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e272-e282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28476440>.
115. Lugtenburg P, Avivi I, Berenschot H, et al. Efficacy and safety of subcutaneous and intravenous rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in first-line diffuse large B-cell lymphoma: the randomized MabEase study. *Haematologica* 2017;102:1913-1922. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28935843>.
116. Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. *J Clin Oncol* 2000;18:1570-1593. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10735906>.
117. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. June, 2000. *J Bone Miner Res* 2005;20:1487-1494; discussion 1486. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16149171>.
118. Svendsen P, Shekhrjka N, Nielsen KL, et al. R-CHOP(-like) treatment of diffuse large B-cell lymphoma significantly reduces CT-assessed vertebral bone density: a single center study of 111 patients. *Leuk Lymphoma* 2017;58:1105-1113. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27736260>.
119. Ratcliffe MA, Lanham SA, Reid DM, Dawson AA. Bone mineral density (BMD) in patients with lymphoma: the effects of chemotherapy, intermittent corticosteroids and premature menopause. *Hematol Oncol* 1992;10:181-187. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1398514>.
120. Cabanillas ME, Lu H, Fang S, Du XL. Elderly patients with non-Hodgkin lymphoma who receive chemotherapy are at higher risk for osteoporosis and fractures. *Leuk Lymphoma* 2007;48:1514-1521. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17701582>.



NCCN Guidelines 版本 5.2022

B 细胞淋巴瘤

121. Paccou J, Merlusca L, Henry-Desailly I, et al. Alterations in bone mineral density and bone turnover markers in newly diagnosed adults with lymphoma receiving chemotherapy: a 1-year prospective pilot study. *Ann Oncol* 2014;25:481-486. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24401926>.

122. Shaikh AJ, Memon WA. Bone health in survivors of lymphoma, treated with high dose steroids - is there a need for clearer guidelines on bone care? *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12:1105-1106. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21790261>.

123. Ottanelli S. Prevention and treatment of bone fragility in cancer patient. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2015;12:116-129. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26604936>.

124. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2359-2381. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25182228>.

125. Kim SH, Lim SK, Hahn JS. Effect of pamidronate on new vertebral fractures and bone mineral density in patients with malignant lymphoma receiving chemotherapy. *Am J Med* 2004;116:524-528. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15063813>.

126. Westin JR, Thompson MA, Cataldo VD, et al. Zoledronic acid for prevention of bone loss in patients receiving primary therapy for lymphomas: a prospective, randomized controlled phase III trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:99-105. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23276888>.

127. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-765. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671655>.

本部分讨论对应于 B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines。上次更新日期：
2021 年 9 月 21 日

滤泡性淋巴瘤

概述

滤泡性淋巴瘤 (FL) 是最常见的惰性非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 亚型，并占有 NHL 初诊病例的 22% 左右。¹ 约 90% 的患者有 t(14;18) 易位，是 *BCL2* 基因与 *IGH* 基因融合导致 *BCL2* 表达失调的位点。根据中心母细胞数量进行的病理学分级被认为是结局的临床预测因素。FL1 和 FL2 患者的临床结局无差异，认为该分类不可靠。因此，在 WHO 分类中，FL1 和 FL2 归为单一等级 (FL1-2)。WHO 分类要求将 FL3 分为 3A (仍存在中心细胞) 或 3B (中心母细胞片)。² 因此，根据中心母细胞的数量将 FL 分为三级 (FL1-2、FL3A 和 FL3B)。

FL1-2 应根据 FL 的治疗建议进行管理。然而，关于 FL 3 级的管理存在争议。FL3A 和 FL3B 患者的生存结局无差异。然而，弥漫性成分 > 50% 的 FL3 的生存结局劣于弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)。³ 伴有 *BCL2* 易位的 FL3B 似乎具有与 FL1-3A 相似的临床病程，而伴有 *BCL6* 细胞遗传学异常的 FL3B 被认为在遗传学上更类似于生发中心型，并与更具侵袭性的临床病程相关。⁴ 由于 FL3B 罕见，大多数研究中 FL3 的临床行为主要基于 FL3A 病例。一些人可能将 FL3A 视为 FL，其他人可能将其视为 DLBCL。FL3B 通常根据 DLBCL 的治疗建议进行治疗。任何级别 FL 中的任何 DLBCL 区域均应诊断为 DLBCL 并按 DLBCL 治疗。

以弥散型为主的 FL 的特征是无 t(14;18) 易位、存在 1p36 缺失、频繁腹股沟淋巴结受累，CD23 表达均匀，临床分期低。^{5,6} 1p36 缺失的 FL 通常为 1-2 级，预后良好。应根据 FL 的治疗建议进行管理。

大 B 细胞淋巴瘤 (LBCL) 伴 *IRF4* 重排最常发生在儿童和年轻成人中，在 2017 年 WHO 分类中被认为是一种新的独特的暂时性实体。² 这些淋巴瘤的特征是 *IRF4/MUM1* 的强表达，并且可能具有类似 FL3B 或 DLBCL 的滤泡性、滤泡性和弥漫性或纯弥漫性生长模式。⁷ 患者通常表现为韦氏环受累和/或颈部淋巴结和局部侵袭性疾病，对化疗联合或不联合放射治疗 (RT) 反应良好。LBCL 与 *IRF4* 重排应根据 DLBCL 的治疗建议进行管理。

在 2017 年 WHO 分类中，儿童型 FL (PTFL) 被认为是一种明确的疾病，因为它是一种生物学和临床上不同的惰性淋巴瘤，也可发生在成人中。² PTFL 一般表现为缺乏 *BCL2* 重排和 t(14,18)，构成了成人常规 FL 病例的遗传标志，*BCL6* 重排在 PTFL 中也通常不存在。⁸⁻¹¹ *MAP2K1* 和 *TNFRSF14* 突变是 PTFL 中最常见的基因改变。¹²⁻¹⁴ 在 MS-18 上讨论了成人 PTFL 的诊断和处理。

在 2017 年 WHO 分类中，原位 FL (形态反应性淋巴结生发中心存在 FL 样 B 细胞) 已被重新命名为原位滤泡性瘤变 (ISFN)。² 以保留淋巴结结构为特征，偶然发现受累滤泡中 *BCL2* (限于生发中心) 和 CD10 局灶性强阳性染色，通过荧光原位杂交 (FISH) 检测 t(14; 18)。¹⁵⁻¹⁷ ISFN 已在既往 FL 或并发 FL 的患者 (在其他研究中心) 以及无已知 FL 病史的个体中报告，一般人群中 ISFN 的患病率报告为 2%。^{15,16,18} 尽管不常见 (5%–6%)，但在报告 ISFN 的患者中已报告发生或进展为显性淋巴瘤。^{19,20} 在无已知 FL 的患者中，ISFN 恶性肿瘤的意义或可能性仍不清楚。这些病例可能代表具有 t(14;18) 的循环 B 细胞的组织对应，或可能代表具有 t(14;18) 但无导致明显淋巴瘤的其他基因异常的极早期病变。^{19,21} WHO 分类建议，在这种情况下不能做出 FL 的诊断，但报告应建议评价其他部位是否存在 FL，以及可能需要密切随访。

胃肠道 FL（原发性肠 FL）是最近描述的实体，常见于小肠，绝大多数病例发生在十二指肠。其形态、免疫表型和遗传学特征与淋巴结 FL 相似。但临床上多数患者为惰性、局限性病变。即使未接受治疗，生存率似乎也极佳。在许多其他结外部位，形态学、免疫表型和遗传学特征与淋巴结 FL 相似。患者通常有局限性疾病，全身复发罕见。

诊断

需要采用免疫组化 (IHC) 和/或流式细胞仪进行细胞表面标志物分析的免疫表型分析来确立诊断。FL 具有特征性的免疫表型，其中包括 CD20 +、CD10 +、BCL2 +、CD23 +/-、CD43 -、CD5 -、CCND1 -、BCL6 +。偶发 FL 病例可能为 CD10 - 或 BCL2 -。基于组织学基础，诊断很容易确立，但鼓励进行免疫表型分析，以区分 FL 与结节性套细胞淋巴瘤 (MCL) 或小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL)。分子遗传学分析检测 *BCL2* 重排；核型或 FISH 鉴定 t(14;18) 和 *BCL6*、*1p36*、和 *IRF4/MUM1* 基因重排；Ki-67 的 IHC 和 FL 3 级的 *IRF4/MUM1*，*cyclin D1* 在某些情况下可能有用。具有高增殖指数 (Ki-67 免疫染色确定 $\geq 30\%$) 的低分级 FL 已被证明与侵袭性临床行为相关。^{22,23} 然而，没有证据表明高 Ki-67 应该指导治疗的选择。

滤泡性淋巴瘤国际预后指数 (FLIPI) 是一种预后评分系统，将患者分为三个不同的预后组。FLIPI1 是基于年龄、Ann Arbor 分期、淋巴结受累部位数量、血红蛋白水平和血清乳酸脱氢酶 (LDH) 水平。²⁴ FLIPI1 是在利妥昔单抗前时代开发的，但在现代化学免疫治疗时代也被证明保留了其预后意义。²⁵ FLIPI-2 是基于前瞻性收集利妥昔单抗时代治疗的新诊断 FL 患者的数据而开发的，基于年龄、血红蛋白水平、最大受累淋巴结最长直径、 β -2 微球蛋白水平和骨髓受累情况。²⁶ FLIPI-2 高度预测治疗结果，并将患者分为 3 个不同的危险组，低危、中危和高危患者的 5 年无进展生存率 (PFS) 分别为 79%、51% 和 20% ($P < 0.00001$)。FLIPI-2 还定义了接受含利妥昔单抗方案治疗的患者亚组中的不同风险组，低危、中危和高危患

者的 5 年 PFS 率分别为 98%、88% 和 77% ($P < 0.0001$)。²⁶ 因此，FLIPI-2 可能有助于评估接受基于利妥昔单抗方案积极治疗的患者的预后。已经开发了一种更简单的仅包含基线血清 β 2-微球蛋白和 LDH 水平的预后指数，其更易于应用，并且似乎与 FLIPI-1 和 FLIPI-2 指数一样可预测结局。²⁷

这些指数评分可预测预后，但是尚未确定其作为选择治疗方案的手段。

检查

初步检查应包括全面体格检查，注意淋巴结区域，并评价体能状态和全身症状。实验室评估应包括 CBC + 分类计数、生化全项，以及血清 LDH 水平测量。由于乙型肝炎病毒 (HBV) 再激活风险增加，建议所有将接受基于抗 CD20 单克隆抗体 (MAB) 治疗方案的患者在开始治疗前进行 HBV 检测。测定尿酸、血清 β -2 微球蛋白（计算 FLIPI-2 所必需的）和丙型肝炎检测可能对某些病例有用。

骨髓活检和穿刺对于记录临床 I-II 期疾病至关重要。应获得足够的骨髓病理（标本 ≥ 1.6 cm）进行初始分期评价，同时进行骨髓穿刺。^{28,29} 然而，在影像学临床 III 期疾病的低负荷惰性淋巴瘤患者中，如果观察是初始选择，则可推迟初始分期骨髓评价，因为其不会改变临床建议。如果考虑放射免疫治疗，建议进行双侧组织活检；在这种情况下，病理学家应提供总体细胞成分百分比和骨髓中涉及的细胞成分百分比。

建议将胸部/腹部/盆腔 CT 和/或全身 PET/CT 扫描作为初始诊断检查的一部分。如果计划对 I-II 期疾病进行 RT，则 PET/CT 扫描至关重要。颈部 CT 扫描也可协助明确局部病变的范围。对于考虑接受含蒽环类抗生素治疗方案的患者，建议进行放射性核素 (MUGA) 扫描或超声心动图检查。

PET/CT 在 FL 中的作用

诊断和检查

PET/CT 扫描在检测惰性淋巴瘤患者的疾病方面比单独 CT 扫描更准确，几项研究报道了 PET/CT 扫描对惰性淋巴瘤的敏感性 (94%–98%) 和特异性 (88%–100%) 较高。³⁰⁻³³

PET 扫描也可用于识别隐匿性疾病部位和检测 FL 向 DLBCL 的组织学转化。^{31,34,35} 据报道，惰性淋巴瘤转化病例的 PET 标准氟脱氧葡萄糖 (FDG) 摄取值 (SUV) 高于非转化病例。³¹ PET 扫描不能取代组织学确诊；然而，如果存在 FDG 亲和力不一致的高部位，这些部位代表最可能的组织学转化部位。PET 扫描的高 SUV 应提高对 DLBCL 组织学转化的怀疑，并可用于指导组织学确认的最佳活检部位。³⁵

治疗后缓解评价

治疗后 PET 扫描的预后效用（与 PET 阳性相比，PET 阴性的 PFS 更长）也已在几项研究中得到证实。^{33,36-41}

在接受 RCHOP 治疗的 FL 患者中进行的一项回顾性研究中，发现 PET/CT 成像在检测分期时的淋巴结和结外病灶以及评估治疗反应方面比 CT 成像更准确。³⁸ 治疗后 PET/CT 阴性与更有利的 PFS 结局相关；与阳性病例中位 17 个月相比，PET/CT 阴性病例中位 PFS 为 48 个月 ($P < 0.001$)。³⁸

基于从 FL 患者的 PRIMA 试验中获得的数据，对诱导后 PET/CT 扫描的预后价值进行探索性回顾分析。³⁹ 在诱导后 PET/CT 扫描的患者中 ($n = 122$)，PET/CT 扫描阳性的患者与 PET 阴性的患者相比，PFS 率显著降低（42 个月时 33% vs. 71%； $P < 0.001$ ）。中位 PFS 分别为 21 个月和未达到。在随机接受观察的患者中，PET/CT 阳性患者的 42 个月

PFS 率为 29%，而 PET/CT 阴性病例为 68%；中位 PFS 分别为 30 个月和 52 个月。在随机接受利妥昔单抗维持治疗的患者 ($n = 47$) 中，与 PET/CT 阴性相比，PET/CT 阳性的 PFS 结局较差（但无统计学显著性）（41 个月时为 56% vs. 77%）；PET/CT 阳性或 PET/CT 阴性亚组均尚未达到中位 PFS。在本探索性分析中，PET/CT 状态也与 OS 结局相关。诱导治疗后 PET/CT 阳性的患者与 PET/CT 阴性的患者相比，OS 显著降低（42 个月时 79% vs. 97%； $P = 0.001$ ）。

在一项前瞻性研究中还评价了 PET 成像在接受 6 个周期 RCHOP 一线治疗 ($n = 121$ ；未给予利妥昔单抗维持治疗) 的高肿瘤负荷 FL 患者中的预后价值。⁴⁰ 在 4 个 RCHOP 周期后（中期 PET）和治疗结束时（最终 PET）进行 PET 扫描，所有扫描均由中心审查。阳性 PET 定义为 Deauville 评分 ≥ 4 。在接受中期 PET 扫描的患者 ($n = 111$) 中，76% 有 PET 阴性缓解。在最终进行 PET 的患者 ($n = 106$) 中，78% 为 PET 阴性缓解。⁴⁰ 治疗结束时，根据国际工作组 (IWG) 缓解标准达到 CR 的几乎所有患者 (98%) 也达到 PET 阴性缓解。中期 PET 与显著更高的 2 年 PFS 相关（PET 阴性 86% vs. PET 阳性 61%； $P = 0.0046$ ），但在 OS 方面无显著差异。最终 PET 阴性与显著更高的 2 年 PFS (87% vs. 51%； $P < 0.001$) 以及更高的 OS (100% vs. 88%； $P = 0.013$) 相关。⁴⁰

这些研究表明，治疗后影像学检查可能作为 FL 患者生存结局的预测因素发挥作用。治疗结束 PET/CT 扫描目前被认为是惰性淋巴瘤患者治疗后缓解评估的标准部分。有必要进行进一步的前瞻性研究，以确定中期 PET 扫描是否在指导诱导后治疗干预中发挥作用。

监测

关于随访影像学监测检测惰性 NHL 患者复发的潜在作用的数据很少。在一项早期回顾性研究中，对诱导后达到 CR 的 I 期至 III 期 FL 患者在常规随访期间进行临床、实验室和影像学检查评价 ($n = 257$)。⁴² 患者在随访

期间接受了腹部和/或盆腔 CT 扫描。在治疗的前 5 年，通常每 3 至 6 个月进行一次随访，此后每年进行一次。中位随访 80 个月。在 78 例患者中检测到复发，大多数复发 (77%) 发生在治疗的前 5 年内。⁴² 其中 11 例复发仅用腹部和/或盆腔 CT 扫描检出。因此，在该分析中，通过 CT 扫描常规监测确定 4% 的初始 CR 患者复发。⁴²

在一项前瞻性研究中还评价了监测 PET 扫描在诱导后达到 CR 的淋巴瘤（霍奇金淋巴瘤和 NHL）患者中的作用。⁴³ 诱导完成后的前 2 年内，每 6 个月进行一次 PET 扫描，此后每年进行一次。在惰性 NHL 患者队列中 (n=78)，随访 PET 扫描检测到 10% 的患者在 6 个月时真正复发，12 个月时为 12%，18 个月时为 9%，24 个月时为 9%，36 个月时为 8%，48 个月时为 6%。在 13 例 PET 阳性而 CT 扫描无相应异常的患者中，8 例患者活检证实复发。在 47 例 PET 阳性复发的患者中，38 例患者在 CT 上被检出，30 例患者在 PET 的同时被临床检出。尚不清楚在一部分患者中早期检测到复发是否转化为结局改善。

在没有证据表明早期 PET 检测复发可改善生存结局的情况下，不建议将 PET 扫描用于治疗后达到 CR 患者的常规监测。

I-II 期 FL

RT 是 I-II 期疾病患者的有效治疗选择，长期疾病控制率 > 90%，10 年 PFS 和 OS 率范围分别为 40% 至 59% 和 58% 至 86%。⁴⁴⁻⁴⁸ 15 年 PFS 结局受到疾病分期（I 期 66% vs. II 期 26%）和最大肿瘤大小（< 3 cm 肿瘤 49% vs. ≥ 3 cm 肿瘤 29%）的影响。扩展野 RT 与累及野 RT 相比，OS 率无显著差异（分别为 49% vs. 40%），照射野缩小（仅累及淋巴结 RT）不影响 PFS 或 OS 结局。^{47,48} 国际淋巴瘤放射肿瘤学组最近进行的一项多中心回顾性研究也将单纯 RT (≥24 Gy) 确定为未经治疗的 I 至 II 期 FL 患者的潜在治愈性治疗选择（512 例患者通过 PET/CT 进行分期；410 例患者为 I 期疾病）。⁴⁹

中位随访 52 个月后，整个研究人群的 5 年无进展生存率 (FFP) 和 OS 率分别为 69% 和 96%。I 期 FL 患者的 5 年 FFP 率为 74%，而 II 期 FL 患者的 5 年 FFP 率为 49% ($P < 0.0001$)。

已证明在累及野 RT (IFRT) 中添加全身治疗（利妥昔单抗、化疗或化学免疫治疗）可改善无失败生存期 (FFS) 和 PFS，但不影响早期疾病患者的 OS。⁵⁰⁻⁵⁷

一项在早期 1-2 级 FL（伴或不伴化疗）患者中开展的 RT 研究的长期结局报告，中位 OS 为 19 年，15 年 OS 率为 62%。⁵² 本研究中 I 期患者居多 (74%)，24% 接受过化疗与放疗，这可能导致报告的 OS 率高于其他研究。在一项小型前瞻性随机研究中，在 I 期低度或中度恶性 NHL (n = 44)，在 RT 基础上加用辅助 CHOP 并不能改善早期低度恶性 NHL 患者亚组的无复发生存期 (RFS) 或 OS。⁵⁰ 一项多中心观察性研究 (n = 94) 结果显示，受累部位放疗 (ISRT) 加用利妥昔单抗可显著延长 I-II 期患者的 PFS。⁵⁶ 对于接受利妥昔单抗 + RT 和单纯 RT 治疗的患者，10 年 PFS 率分别为 65% 和 51% ($P < 0.05$)。然而，治疗组之间的 OS 率无显著差异。在 Trans-Tasman 放射肿瘤组 (TROG 99.03) 的 III 期随机试验中，在 150 例早期 FL 患者中评价了 IFRT vs. IFRT，随后 CVP（环磷酰胺、长春新碱和泼尼松）+ 利妥昔单抗 (RCVP)，中位随访 10 年，IFRT 随后 RCVP 与优于 IFRT 单药相关。⁵⁷ 10 年 PFS 率分别为 59% 和 41%。然而，治疗组之间的 10 年 OS 率无显著差异（分别为 95% 和 87%）。

在评价采用各种治疗方法（观察、RT、利妥昔单抗单药治疗、化学免疫治疗和与 RT 联合模式）的 I-II 期 FL 患者结局的回顾性研究中，未观察到各种治疗方法之间 OS 结局的差异。^{58,59} 仔细选择 I-II 期未接受即刻治疗的患者（要求腹部照射野大、高龄、担心口干或患者拒绝）与接受 RT 治疗的患者疗效相当。⁶⁰ 在 ISRT 的潜在毒性超过潜在临床获益的情况下，可能适合进行观察。

治疗 I 期 (< 7 cm) 或连续 II 期 (< 7 cm) FL

对于非巨块型患者，建议采用 ISRT (24–30 Gy)。ISRT 达到 CR 或 PR 的患者无需进一步治疗。建议在前 5 年内每 3 至 6 个月进行一次临床随访，包括完整的病史、体格检查和实验室评估，此后每年一次（或根据临床特征）。使用 CT 扫描进行影像学监测的频率不超过每 6 个月一次，直至治疗完成后的前 2 年，此后不超过每年一次。

ISRT 治疗无效的患者应按照 III 期或 IV 期疾病的描述进行管理。

治疗为 I 期 (≥7 cm) 或连续 II 期 (≥7 cm)，或非连续 II 期 FL

对于巨块型（I 期或连续 II 期）或非连续 II 期疾病患者，建议使用抗 CD20 单克隆抗体 (MAB) 联合或不联合化疗（伴或不伴 ISRT）。在 2B 类建议中增加了 ISRT。对于治疗完成后达到 CR 或 PR 的患者，建议进行临床随访，包括完整的病史和体格检查、实验室评估和影像学监测（如上所述）。

未缓解的患者应按照下文所述的 III 或 IV 期疾病进行管理。

III–IV 期 FL 的治疗

在利妥昔单抗治疗前时代进行的几项前瞻性随机试验，未能证明在晚期、低肿瘤负荷或无症状 FL 患者中，与观察等待相比的立即治疗生存获益。⁶¹⁻⁶³ 最近的研究结果表明，尽管与观察等待相比，利妥昔单抗单药立即治疗可使开始新治疗的中位时间显著延长，但未改善 OS。⁶⁴⁻⁶⁶

在对国际滤泡性淋巴瘤预后因素项目 F2 研究登记数据的分析中，对最初采用“观察等待”方法治疗的无症状、晚期、低肿瘤负荷 FL 患者队列 (n = 107) 的结局与低肿瘤负荷、无症状 FL 但最初采用含利妥昔单抗方案治疗的患者 (n = 242) 的结局进行了比较。⁶⁴ 比较的终点为无治疗失败

(FFTF)，FFTF 定义为从诊断至以下事件之一的的时间：治疗期间进展、开始二线治疗、复发或任何原因死亡。在“观察等待”队列中，开始一线治疗不视为 FFTF 事件。“观察等待”队列的 4 年 FFTF 率为 79%，与之相比，最初接受含利妥昔单抗方案治疗的患者队列为 69%；校正队列间基线疾病因素的差异后，差异无显著性。此外，5 年 OS 率相似（分别为 87% vs. 88%）。

在一项随机 III 期组间试验中，评价了晚期、无症状低肿瘤负荷 FL 患者立即接受利妥昔单抗治疗（有或无额外的利妥昔单抗维持治疗）与观察等待的作用（187 例患者被分配至观察等待组；192 例患者被分配至利妥昔单抗维持治疗组；84 例患者被分配至利妥昔单抗诱导治疗组，尽管该组提前关闭）。⁶⁵ 本试验的主要终点是从随机化至开始新治疗的时间。长期随访数据显示，观察等待组和利妥昔单抗维持组 3 年时不需要新治疗的患者百分比有显著差异（46% vs. 88%； $P < 0.0001$ ）或与利妥昔单抗诱导组有显著差异（46% vs. 78%； $P < 0.0001$ ），提示对无症状、晚期、低肿瘤负荷的 FL 患者应考虑利妥昔单抗单药治疗。然而，未观察到研究组之间的 OS 差异。3 组研究中位随访 50 个月后，观察等待组、利妥昔单抗维持组和诱导利妥昔单抗组的 3 年 OS 率分别为 94%、97% 和 96%。但是，考虑到试验的一个组涉及开始早期治疗，本试验选择的终点也存在相当大的争议；本研究更合理的终点可能是“至开始第二种治疗的时间。”

国家淋巴护理研究的近期报告比较了采用观察等待 (n = 386)、利妥昔单抗单药治疗 (n = 296) 或利妥昔单抗 + 化疗 (n = 1072) 作为初始管理策略的 II–IV 期 FL 患者的结局，结果也证实 3 种不同管理策略之间的 OS 无显著差异。⁶⁶ 中位随访 8 年，观察等待组、利妥昔单抗单药治疗组和利妥昔单抗联合化疗组的估计 8 年 OS 率分别为 74%、67% 和 72%。

总体而言，临床研究结果表明，不符合改良 GELF 标准的患者立即接受利妥昔单抗初始治疗不会改善 OS，在临床试验背景之外，观察仍然是晚期低肿瘤负荷 FL 患者的标准实践。⁶⁴⁻⁶⁶ 仅当患者存在治疗适应症时（基

于改良的 GELF 标准），才应开始治疗。用于确定治疗开始的改良标准包括：可归因于 FL 的症状（不限于 B 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（单个肿块 > 7 cm 或 3 个或 3 个以上肿块 > 3 cm），脾肿大；至少 6 个月内持续进展。一线治疗的建议方案讨论如下。一线治疗达到 CR 或 PR 的患者可进行观察，也采用可选的巩固或扩展治疗。选项请参见“[一线巩固治疗或扩展剂量](#)”。

NCCN B 细胞淋巴瘤专家组将所有治疗方案分为 3 类（基于证据、疗效、毒性、既存合并症和某些情况下获得某些药物的渠道），即首选治疗方案、其他推荐治疗方案、以及在某些情况下有用的治疗方案。

一线治疗：首选方案

抗 CD20 单克隆抗体（奥妥珠单抗或利妥昔单抗）的化学免疫治疗

根据 III 期随机试验的结果（讨论如下），苯达莫司汀、CHOP（环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松）或 CVP（环磷酰胺、长春新碱和泼尼松）联合奥妥珠单抗或利妥昔单抗和来那度胺 + 利妥昔单抗作为首选方案纳入。

比较化学免疫治疗方案的随机研究显示，在化学免疫治疗方案之间，OS 获益没有显著的统计学差异。⁶⁷⁻⁷²

意大利淋巴瘤小组进行的一项 III 期随机临床试验（FOLL-05 试验）在晚期 FL 患者 (n = 534) 中评估比较了 RCVP 和 RCHOP 与基于氟达拉滨的化学免疫疗法（RFM；利妥昔单抗、氟达拉滨、米托蒽醌）作为一线治疗方案的疗效。⁶⁷ 本研究的主要终点为 TTF。RCHOP 和 RFM 在 3 年 TTF 率和 PFS 率方面优于 RCVP。中位随访 34 个月后，随机接受 RCVP 患者的 3 年 TTF 率为 46%，比较而言，对于 RCHOP 和 RFM 分别为 62% ($P = 0.003$) 和 59% ($P = 0.006$)。3 年 PFS 率分别为 52%、68%、以及 63% ($P = 0.011$)。治疗组之间的 ORR、CR 率、或 3 年 OS 率并未观察到显著差异。本研究中所有

患者的 3 年 OS 率为 95%。⁶⁷ 然而，RFM 的毒性远大于 RCHOP 或 RCVP，其中 64% 的患者发生 3 级或 4 级中性粒细胞减少症，比较而言，接受 RCHOP 的患者有 50% 发生发生 3 级或 4 级中性粒细胞减少症，而接受 RCVP 的患者仅有 28% 发生发生 3 级或 4 级中性粒细胞减少症。此外，接受 RFM 的继发性恶性肿瘤发生率 (8%) 也高于 RCVP (2%) 或 RCHOP (3%)。

比较苯达莫司汀和利妥昔单抗 (BR) 与 RCHOP 作为惰性和 MCL 患者一线治疗的多中心随机 III 期研究 (StiL NHL1) 显示，在所有组织学亚型的 PFS 方面，BR 优于 RCHOP。^{68,69} 中位随访 45 个月，BR 和 RCHOP 中位 PFS 分别为 69 个月和 31 个月 ($P < 0.0001$)。⁶⁸ 治疗组之间的 ORR 相似 (BR 组为 93%；RCHOP 组为 91%)，但 BR 组的 CR 率显著更高 (40% vs. 30%； $P = 0.021$)。BR 与较不常见的 3 级或 4 级中性粒细胞减少 (29% vs. 69%) 或感染（任何等级；37% vs. 50%）相关，而与 RCHOP 相比，BR 的皮疹 (16% vs. 9%) 和过敏性皮肤反应 (15% vs. 6%) 更常见。继发性恶性肿瘤的发生率相似 (BR 为 8%，RCHOP 为 9%)。然而，即使在长期随访之后，治疗组之间的 OS 结局无显著差异；BR 和 RCHOP 的估计 10 年生存率分别为 71% 和 66%。⁶⁹

另一项多中心随机非盲 III 期研究 (BRIGHT) 评估了 BR 在既往未经治疗的惰性或套细胞淋巴瘤患者中 (419 例患者；154 例 FL 患者随机接受 BR，160 例患者随机接受 RCHOP 或 RCVP) 与 RCHOP 或 RCVP 相比的疗效及安全性，结果也表明，BR 在 CR 率和 PFS 方面不劣于 RCHOP 或 RCVP。^{70,71} 在 FL 患者亚组中，BR 和 RCHOP/RCVP 的 CR 率（由独立审查委员会评估）分别为 30% 和 25% ($P = 0.02$)。中位随访 5 年，惰性淋巴瘤患者亚组对应的 5 年 PFS 率分别为 70% 和 62% ($P = 0.05$)，且治疗组之间的 5 年 OS 率无显著差异（分别为 82% 和 85%； $P = 0.5461$ ）。⁷¹ 此外，接受 BR 治疗患者的机会性感染和继发性恶性肿瘤的发生率也略高。

III 期随机试验（GALLIUM 试验）比较了奥妥珠单抗与利妥昔单抗联合化疗（苯达莫司汀、CHOP 或 CVP）在治疗既往未接受治疗晚期 FL 患者方面的疗效和安全性（1202 例患者随机 [1:1] 接受奥妥珠单抗或利妥昔单抗联合化疗）。⁷² 化学免疫诱导治疗缓解的患者接受相同抗体维持治疗最长为 2 年。尽管如此，该试验的目的并非设计用于比较化疗方案。中位随访 34 个月后，中期分析显示，与基于利妥昔单抗的化学免疫治疗相比，基于奥妥珠单抗的化学免疫治疗与 PFS 显著延长以及进展和复发风险降低相关。估计的 3 年 PFS 率分别为 80% 和 73%。尽管如此，诱导治疗结束时，两组之间的缓解率无显著差异（基于奥妥珠单抗的化学免疫治疗为 88%，基于利妥昔单抗的化学免疫治疗为 87%）且两组中的 OS 相似。此外，奥妥珠单抗组的 3 至 5 级不良事件高于利妥昔单抗组（感染，20% vs. 16%；中性粒细胞减少，46% vs. 39%；输注相关反应，12% vs. 7%）且苯达莫司汀与较高的 3 至 5 级感染和继发性癌症发生率相关。苯达莫司汀（奥妥珠单抗组为 6%，利妥昔单抗组为 4%）的非复发相关致死性不良事件相比于 CHOP 或 CVP（与奥妥珠单抗或利妥昔单抗联合使用时，两种方案均为 2%）也更常见。

针对需要治疗的晚期 FL 患者，专家组认可采用抗 CD20 单克隆抗体（奥妥珠单抗或利妥昔单抗）的化学免疫治疗是合适的一线治疗方法。尽管如此，在缺乏相关随机试验数据可表明一种化学免疫治疗方案相对于另一方案具有显著 OS 获益的情况下，专家组得出结论，现有数据不足以将基于奥妥珠单抗的化学免疫治疗指定为优于基于利妥昔单抗的化学免疫治疗。专家组所达成的共识是将所有化学免疫治疗方案列为 2A 类推荐的首选方案。

应根据患者的年龄、疾病程度、是否存在合并症和治疗目标，对化疗免疫治疗方案实施高度个性化选择。在选择初始治疗时，应注意避免在随后可能成为 HDT/ASCR 候选者的患者中使用过度的骨髓毒性方案。化疗免疫治疗方案可能与 HBV 再激活风险相关，进而引起肝炎和肝衰竭。因此，在开始治疗前，应对所有患者开展 HBV 检测（包括

HBsAg 和 HBcAb 检测）；对于检测结果为阳性的患者，应对病毒载量进行常规监测。此外，应将经验性抗病毒治疗或前期预防的使用纳入治疗计划。在 GALLIUM 研究中，接受苯达莫司汀治疗患者的机会性感染及继发性恶性肿瘤的死亡风险增加，且在维持和随访阶段期间苯达莫司汀的重度感染率也高于 CHOP 或 CVP。⁷² 专家组建议，对于接受苯达莫司汀治疗的患者，应给予耶氏肺孢子虫肺炎 (PJP) 和水痘带状疱疹病毒 (VZV)。

来那度胺 + 利妥昔单抗

在 II 期研究中，来那度胺 + 利妥昔单抗在既往未经治疗 FL 患者中表现出活性，使得 ORR 达到 95%-98%，2 年 PFS 率为 86%-89%。^{73,74}

多中心、国际、随机 III 期研究 (RELEVANCE) 结果显示，来那度胺 + 利妥昔单抗与化疗 + 利妥昔单抗对既往未接受治疗晚期 FL 患者的疗效相似。⁷⁵ 在该研究中，1030 例患者随机接受来那度胺 + 利妥昔单抗 (n = 513) 或化疗 + 利妥昔单抗（研究者选择 3 种方案中的一种：RCHOP、RCVP 或 BR；n = 517），随后接受利妥昔单抗维持治疗。两个治疗组中，120 周时的 ORR（来那度胺 + 利妥昔单抗为 84%，化疗 + 利妥昔单抗为 89%）和 CR 率（分别为 48% 和 53%； $P = 0.13$ ），中期 3 年 PFS 率（分别为 77% 和 78%）均相似。相比于化疗 + 利妥昔单抗，更低比率的 3 级或 4 级中性粒细胞减少 (32% vs. 50%) 以及任何等级发热性中性粒细胞减少 (2% vs. 7%) 与来那度胺 + 利妥昔单抗相关联。来那度胺 + 利妥昔单抗的 3 级或 4 级皮肤反应更高 (7% vs. 1%)。

尽管在疗效方面，RELEVANCE 试验（被设计为优效性试验）未显示出来那度胺 + 利妥昔单抗优于化疗 + 利妥昔单抗，该试验证实了来那度胺 + 利妥昔单抗是既往未接受治疗 FL 患者化学免疫治疗的有效替代方案。⁷⁵ 基于该研究的结果，专家组所达成的共识为纳入来那度胺 + 利妥昔单抗作为 2A 类推荐的首选方案。

一线治疗：其他推荐方案

利妥昔单抗

已证实利妥昔单抗在低负荷 FL 患者中可诱导较高的完全分子学缓解率，也已证实既往未经治疗晚期 FL 患者中的单药活性。^{76,77} 在对 37 名未经治疗 FL（1 级）及可测量 III/IV 期疾病患者进行的 II 期研究中，利妥昔单抗的 ORR 为 72% (36% CR)，且中位病情进展时间为 2 年。

利妥昔单抗应被考虑作为低负荷疾病患者的一线治疗。

一线巩固治疗或扩展治疗

多项研究已报告指出，利妥昔单抗长期给药（或利妥昔单抗维持治疗）显著改善了对初始利妥昔单抗诱导治疗有应答化疗初治患者的无事件生存 (EFS)，但该获益并未转化为 OS 优势。⁷⁸⁻⁸¹

III 期随机试验（E4402 研究；RESORT）在对利妥昔单抗诱导治疗有应答的既往未治疗低负荷 FL 患者中，比较了利妥昔单抗维持治疗与利妥昔单抗再治疗。⁸² 在该研究中，289 例患者随机接受利妥昔单抗维持治疗或利妥昔单抗再治疗。接受利妥昔单抗再治疗的患者在每次疾病进展时均有资格接受再治疗，直至治疗失败。该试验的主要终点为 TTF。在中位随访 5 年时，接受利妥昔单抗维持治疗和利妥昔单抗再治疗的患者的 TTF 估计值相似（两个治疗组均为 4 年； $P = 0.54$ ）。对于接受利妥昔单抗维持治疗和利妥昔单抗再治疗的患者，3 年无细胞毒性治疗的比率分别为 95% 和 84% ($P = 0.03$)。这些结果表明，在低负荷 FL 患者中，利妥昔单抗再治疗提供的疾病控制与利妥昔单抗维持治疗相当。

III 期随机 PRIMA 试验评价了利妥昔单抗在对一线化学免疫治疗有应答 FL 患者中的维持作用。⁸³ 在该研究中，对一线化疗（RCVP、RCHOP 或 RFCM）有应答的 FL 患者被随机分配到观察组或利妥昔单抗维持治疗 2 年组 ($n = 1018$)。中位随访 36 个月后，利妥昔单抗维持治疗组 3 年 PFS

率为 75%，观察组为 58% ($P = 0.0001$)。随机化后 2 年，利妥昔单抗维持治疗组中 71% 的患者达到 CR/CRu，而观察组为 52%。尽管如此，两组之间的 OS 未见明显差异。基于多变量分析，采用 RCHOP 或 RFCM 诱导治疗是 PFS 改善的独立相关因素之一，表明 RCVP 诱导在该研究中获益不大。长期随访数据证实，与观察组相比，利妥昔单抗维持治疗与显著的 PFS 获益相关。⁸⁴ 第 10 年，利妥昔单抗维持治疗组的估计 PFS 率为 51%，观察组为 35%。两个治疗组中的 OS 估计值相同 (80%)。无论化学免疫治疗的缓解质量如何，利妥昔单抗维持治疗的 PFS 获益均具有显著性。

GALLIUM 试验（上文讨论）表明，与基于利妥昔单抗的化疗以及随后的利妥昔单抗维持治疗相比，基于奥妥珠单抗的化疗免疫治疗以及随后的奥妥珠单抗维持治疗可显著延长 PFS。⁷² 但两种治疗方法之间的 OS 无显著差异。

对于一线治疗达到 CR 或 PR 的患者，可选择予以观察，也可选择接受巩固或扩展治疗：

- 基于 PRIMA 研究，对于接受 RCVP 和 RCHOP 治疗的高肿瘤负荷患者，将利妥昔单抗维持治疗（每 8 周一次给药，最长 2 年）作为 1 类建议的一种选择。^{83,84} 尚无足够的证据支持在 BR 一线治疗后达到 CR 的患者中使用利妥昔单抗维持治疗。在一项多中心真实世界分析中，评价了利妥昔单抗维持治疗与 BR 一线治疗后观察结果的比较，利妥昔单抗维持治疗仅在达到 PR 的患者中与 PFS 的显著改善相关，而在达到 CR 的患者中与 PFS 的显著改善无关。⁸⁵
- 根据 GALLIUM 试验的结果，奥妥珠单抗维持治疗被纳入 2A 类推荐。⁷²
- 如果最初接受利妥昔单抗单药治疗，应考虑利妥昔单抗巩固治疗。

- 根据一线惰性试验 (FIT) 的结果，将 ibritumomab tiuxetan 纳入 2B 类建议中。⁸⁶ 由于该试验仅纳入少量 (14%) 接受利妥昔单抗联合化疗作为诱导治疗的患者，因此无法充分评价含利妥昔单抗方案后放射免疫治疗 (RIT) 巩固治疗的效果。

建议进行临床随访，包括完整的体格检查和实验室评估（前 5 年每 3–6 个月一次，随后每年一次 [或根据临床指征]）。治疗完成后前 2 年内，利用 CT 扫描进行影像学监测的频率不超过每 6 个月一次，此后不超过每年一次（或根据临床指征）。

二线与后续治疗

通常，一线治疗后疾病复发或疾病进展 (POD) 的患者将从第二个观察阶段中获益。除其他因素外，复发性/难治性或疾病进展的治疗注意事项和指征纳入改良的 GELF 标准，包括：可归因于 FL 的症状（不限于 B 症状）；危及终末器官功能；继发于淋巴瘤的显著血细胞减少；巨块型病变；脾肿大；至少 6 个月内持续进展。

疾病进展后应进行组织学证实，以排除转化，尤其是在 LDH 水平升高、某一部位不成比例生长、发生结外疾病或发生新的全身症状的情况下。高 SUV 部位，尤其是值超过 13 的情况下，应怀疑是否存在转化。³⁵ 尽管如此，阳性 PET/CT 扫描并不能取代活检；相反，应将 PET/CT 扫描结果用于指导对最佳活检部位进行组织学确认，以提高活检的诊断率。

诊断 POD ≤ 24 个月和化学免疫治疗初始治疗后 12 个月 (EFS12) 未达到 EFS 已被确定为不良生存的预后指标。⁸⁷⁻⁸⁹ 在国家淋巴护理研究中，RCHOP 一线治疗后，POD ≤ 2 年患者的 5 年 OS 率为 50%，与之相比，POD > 2 年患者为 90%。⁸⁷ 在一项基于人群的 FL 患者相较于年龄和性别匹配对照组（来自美国和法国数据集）的相对生存期分析中，初始治疗后达到 EFS12 的患者组与年龄和性别匹配的一般人群表现出相似的 OS 结果，而未能达到 EFS12 患者的后续 OS 更低。⁸⁸

对于首次复发且具有高肿瘤负荷或症状性疾病的 FL 患者，全身性治疗选择包括替代性非交叉耐药性抗 CD20 单克隆抗体 (mAb) 化学免疫治疗或来那度胺与利妥昔单抗的联合治疗。一线治疗的缓解持续时间是选择二线治疗的重要因素。利妥昔单抗单药治疗也适用于晚期复发的患者，特别是在疾病负荷较低的情况下。一线治疗后 ≤ 2 年的 POD 患者应考虑接受基于来那度胺的治疗方案、新方法（包括临床试验）治疗或转诊考虑 HDT/ASCR。⁹⁰⁻⁹²

首选方案

抗 CD20 单克隆抗体的化学免疫治疗

BR 方案在复发性或难治性惰性淋巴瘤患者中也显示出疗效，且毒性可接受。⁹³⁻⁹⁵ 在对 230 例复发性或难治性惰性淋巴瘤或 MCL 患者（114 例患者被分配至 BR 组，105 例患者被分配至氟达拉滨 + 利妥昔单抗 [FR] 组）进行的一项随机 III 期研究中，具体到 PFS 方面，BR 比 FR 更有效。⁹⁵ 中位随访 96 个月，BR 和 FR 的中位 PFS 分别为 34 个月和 12 个月。

还在复发性或难治性 FL 患者中评价了基于奥妥珠单抗的化学免疫治疗。⁹⁶⁻⁹⁸

在一项随机研究中证实了 CHOP + 奥妥珠单抗治疗复发性或难治性 FL 患者的安全性及疗效（56 例患者随机接受奥妥珠单抗联合 CHOP 或 FC [氟达拉滨和环磷酰胺] 的治疗）。⁹⁶ 接受 CHOP + 奥妥珠单抗和 FC + 奥妥珠单抗治疗患者的 ORR 分别为 96% 和 93%。相应的 CR 率分别为 39% 和 50%。在 CHOP + 奥妥珠单抗组中，25% 的利妥昔单抗难治性疾病患者达到 CR，在 FC + 奥妥珠单抗组中，达到 CR 的比率为 30%。所有利妥昔单抗难治性疾病患者至少达到 PR。FC + 奥妥珠单抗的不良事件多于 CHOP + 奥妥珠单抗。

III 期随机试验 (GADOLIN) 在利妥昔单抗难治性惰性淋巴瘤患者中比较了苯达莫司汀 + 奥妥珠单抗与苯达莫司汀单药治疗（413 例患者；335 例患者患有 FL；164 例患者随机接受苯达莫司汀 + 奥妥珠单抗治疗；171 例

患者随机接受苯达莫司汀单药治疗)。^{97,98} 苯达莫司汀 + 奥妥珠单抗组中无 POD 的患者接受奥妥珠单抗维持治疗。中位随访 32 个月后，与苯达莫司汀单药治疗相比，苯达莫司汀 + 奥妥珠单抗组的中位 PFS 显著延长 (25 个月 vs. 14 个月; $P < 0.001$)。¹⁰⁰ 苯达莫司汀 + 奥妥珠单抗组未达到中位 OS，而苯达莫司汀组为 54 个月。最常见的 ≥ 3 级不良事件为中性粒细胞减少 (苯达莫司汀 + 奥妥珠单抗组为 33%，苯达莫司汀单药治疗组为 26%)、血小板减少 (11% vs. 16%)、贫血 (8% vs. 10%) 和输注相关反应 (11% vs. 6%)。

考虑到 BR 作为一线治疗的患者机会性感染及继发性恶性肿瘤发生率增加的问题，^{71,72} 如果既往采用 BR 用作一线治疗，则不推荐作为二线治疗的选择。

利妥昔单抗

利妥昔单抗在复发性或难治性疾病患者中也表现出单药活性，缓解率为 48%。⁹⁹

来那度胺联 ± 利妥昔单抗

在一项复发性/难治性惰性 NHL 患者 ($n = 43$) 的 II 期试验中，单药来那度胺诱导的 ORR 为 23% (7% CR)。¹⁰⁰ 在 22 例 FL 患者亚组中，ORR 为 27%。中位缓解持续时间超过 16 个月，尚未达到。所有患者的中位 PFS 为 4 个月

在一项针对复发性 FL 患者 ($n = 91$) 的随机 II 期试验 (CALGB 50401 研究) 中，评价来那度胺单药治疗与来那度胺 + 利妥昔单抗的活性比较，接受来那度胺 + 利妥昔单抗治疗患者的 ORR 显著高于接受来那度胺单药治疗的患者 (76% vs. 53%; $P = 0.029$)。¹⁰¹ 中位随访 2.5 年，来那度胺 + 利妥昔单抗以及来那度胺单药治疗的中位疾病进展时间分别为 2 年和 1 年。两个治疗组中 ≥ 3 级不良事件的发生率相似 (来那度胺 + 利妥昔单抗组为 53%，来那度胺单药治疗为 58%)。尽管如此，来那度胺单药治疗失败

的患者更多，22% 的患者因不良事件而停止治疗。最常见的 3 级或 4 级毒性包括中性粒细胞减少 (20% vs. 16%)、疲乏 (13% vs. 9%) 和血栓形成 (4% vs. 16%)。

在多中心、双盲、随机 III 期研究 (AUGMENT; $n = 358$; 295 例 FL 患者) 中，来那度胺 + 利妥昔单抗在既往接受过治疗的惰性淋巴瘤 (MZL 除外) 所有组织学亚型中的 PFS 均优于利妥昔单抗单药治疗。¹⁰² 中位随访 28 个月，来那度胺 + 利妥昔单抗的中位 PFS 为 39 个月，相较于利妥昔单抗单药治疗的 14 个月 ($P < 0.0001$)。ORR 分别为 80% (35% CR) 和 55% (20% CR) ($P < 0.0001$)。来那度胺 + 利妥昔单抗以及利妥昔单抗单药治疗的估计 2 年 OS 率分别为 95% 和 86%。感染 (63% vs. 49%)、皮肤反应 (32% vs. 12%)、便秘 (26% vs. 14%)，血小板减少 (15% vs. 4%) 和肿瘤复发反应 (11% vs. 1%) 在来那度胺 + 利妥昔单抗组中更常见，中性粒细胞减少 (50% vs. 13%) 和白细胞减少 (7% vs. 2%) 是最常见的 3 级或 4 级毒性。

其他推荐方案

Ibritumomab tiuxetan

在一项针对 143 例复发性或难治性低度恶性、滤泡性或转化型淋巴瘤患者开展的随机 III 期研究中，⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan 的 ORR (80% vs. 56%) 和 CR 率 (30% vs. 16%) 在统计学和临床上显著高于利妥昔单抗单药治疗。¹⁰³ 中位随访 44 个月，接受 ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan 的患者相较于接受利妥昔单抗的患者，中位 TTP (15 个月 vs. 10 个月) 和缓解持续时间 (17 个月 vs. 11 个月) 更长。¹⁰⁴

磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制剂

Copanlisib (PI3K- α/δ)、度维利塞 (PI3K- γ/δ) 和艾达拉里斯 (PI3K- δ) 是 FDA 批准的针对复发/难治性 FL 的 PI3K 抑制剂。¹⁰⁵⁻¹⁰⁹ 艾达拉里斯和

copanlisib 也已被证明对一线治疗后 ≤ 2 年疾病复发的高危患者有效^{108,110} Umbralisib, 双 PI3K- δ /酪蛋白激酶-1- ϵ (CK1 ϵ) 抑制剂最近获得 FDA 批准用于治疗经过 3 线治疗后的复发/难治性 FL。¹¹¹

Copanlisib、度维利塞和艾代拉里斯是治疗 ≥ 2 线治疗后复发/难治性 FL 的可选药物。Umbralisib 是治疗 ≥ 3 线治疗以及老年或体弱患者复发/难治性 FL 的一种选择。下面讨论支持这一建议的临床试验证据。

艾代拉里斯

在对 125 例利妥昔单抗和烷化剂难治性惰性 NHL 患者开展的一项 II 期多中心、单臂研究中 (72 例患者患有 FL)，艾代拉里斯使 90% 的患者肿瘤缩小，ORR 为 57% (6% CR)。¹⁰⁵ 中位缓解持续时间和中位 PFS 分别为 13 个月和 11 个月。在 72 例 FL 患者的事后亚组分析中，ORR 为 56% (14% CR; 42% PR)，总体疾病控制率为 87%。¹⁰⁶ 12 个月时的 PFS 率和 24 个月时的估计 OS 率分别为 43% 和 70%。 ≥ 3 级或以上毒性包括中性粒细胞减少 (27%)、血小板减少 (6%)、丙氨酸转氨酶 (ALT) 升高 (13%)、腹泻 (13%) 和肺炎 (7%)。在事后分析中，12 个月内 POD 患者的中位 PFS 为 8 个月，而 12 个月至 24 个月内 POD 患者的中位 PFS 为 14 个月。¹¹⁰ 尽管如此，两组之间的 ORR 无显著差异 (12 个月内 POD 患者和 12 个月至 24 个月 POD 患者分别为 71% 和 45%; $P = 0.18$)。

Copanlisib

针对 142 例接受过 ≥ 2 线治疗后惰性 NHL 复发性/难治性患者开展了一项 II 期研究 (CHRONOS-1)，在由 104 例 FL 患者组成的亚组中，copanlisib 使得 ORR 达到 59% (14% CR; 44% PR)，中位缓解持续时间为 12 个月。中位 PFS 和 OS 分别为 11 个月和未达到。¹⁰⁷ 2 年随访数据也证实了这些结果。ORR 为 61% (20% CR; 39% PR)，中位 PFS 和 OS 分别为 13 个月和 43 个月。¹⁰⁸ 在 24 个月内的 98 例 FL 合并 POD 患者中，ORR 为 60% (CR 22%; PR 38%)，与 24 个月后 POD 患者 59% 的 ORR 相比，

差异无统计学意义；尽管如此，POD < 24 个月组的 CR 率 (22%) 高于 POD > 24 个月组 (18%)。¹⁰⁸ ≥ 3 级毒性包括中性粒细胞减少 (24%)、血小板减少 (7%)、高血糖症 (41%)、高血压 (24%)、肺炎 (15%)、以及腹泻 (5%)。

度维利塞

针对 129 例利妥昔单抗和化疗或放射免疫治疗 (RIT) 均难治的惰性 NHL 患者，开展了一项 II 期研究 (DYNAMO)，评价度维利塞的安全性和有效性，度维利塞使得 ORR 达到 47% (FL 患者亚组为 42%)。¹⁰⁹ 估计的中位缓解持续时间和中位 PFS 分别为 10 个月和 9.5 个月。 ≥ 3 级毒性包括中性粒细胞减少 (25%)、贫血 (15%)、血小板减少 (12%) 和腹泻 (15%)。

Umbralisib

在一项针对 208 例复发/难治性惰性 NHL 患者 (MZL, $n = 69$; FL, $n = 117$; SLL, $n = 22$) 的多中心 IIb 期研究 (UNITY-NHL) 中，经过 27.5 个月的中位随访，Umbralisib 在 FL 患者中的总有效率 (ORR) 为 45% (5% CR 和 40% PR)。¹¹¹ 所有患者至少接受过 ≥ 2 线或以上治疗，包括抗 CD20 单克隆抗体和烷化剂。中位无进展存活期 (PFS) 为 11 个月，估计 2 年 PFS 率为 18%。

在 PI3K 抑制剂中，每天服用一次剂量为 800 mg Umbralisib 的毒性特征相对较好，且与 TEAE 相关的治疗中断发生率较低相关。报告患者出现包括中性粒细胞减少、腹泻、丙氨酸转氨酶 (ALT) 升高和天冬氨酸转氨酶 (AST) 升高在内 ≥ 3 级的 TEAE，比例分别为 12%、10%、6.7% 和 7.2%。与其他 3 种可用的 PI3K 抑制剂相比，Umbralisib 具有更出色的毒性特征，同时，也与因 TEAE 而中断治疗的较低发生率相关。在 UNITY-NHL 试验中，15% 的患者出现了与 TEAE 相关的停药，而 copanlisib、度维利塞和艾代拉里斯的停药率分别为 21%、31% 和 28%。

Tazemetostat

作为一种 EZH2 抑制剂，tazemetostat 被 FDA 批准用于先前经过 ≥ 2 次全身治疗的 EZH2 突变阳性复发/难治性 FL 患者，以及无法获得满意替代治疗选择的复发/难治性 FL 患者。

在一项包含 99 例复发/难治性 FL 患者（45 例为 EZH2-突变 FL 患者；54 例 EZH2-野生型患者）的 II 期试验中，上述患者先前均结果过 ≥ 2 次包括 PI3K 抑制剂或免疫调节药物在内的全身治疗，tazemetostat EZH2-突变队列（平均随访 22 个月）的 ORR 达到 69%（13% CR；56% PR；29% 稳定疾病），EZH2-野生型队列的 ORR 达到 35%（4% CR；31% PR；33% 稳定疾病）。¹¹² 中位随访 36 个月，EZH2-突变和 EZH2-野生型队列的中位 PFS 分别为 14 个月和 11 个月。两队列中均未达到中位 OS。在所有亚组中，EZH2-突变 FL 患者的 ORR 均高于 EZH2-野生型 FL 患者：在诊断后 24 个月内 POD (POD 24: 63% vs. 25%)，双重难治性疾病（对利妥昔单抗治疗方案无客观应答，6 个月内复发，或对基于烷化剂的化疗无效；78% vs. 27%）和对利妥昔单抗无效（对利妥昔单抗治疗方案无客观应答，或在完成基于利妥昔单抗的治疗后 6 个月内出现疾病进展；59% vs. 31%）。值得注意的是，本研究的目的并非设计用于比较基于 EZH2 突变状态的结果。

Tazemetostat 具有良好的毒性特征，血小板减少（3%）、中性粒细胞减少（3%）和贫血（2%）是最常见的 ≥ 3 级不良事件，且只有 4% 的患者报告了严重 TEAE。

Tazemetostat 是 EZH2 突变复发性/难治性 FL 患者的三线治疗以及后续治疗的一种选择。采用石蜡包埋组织对接受 2 次先前治疗复发性/难治性 FL 患者的 EZH2 突变状态进行检测是可行的，且应通过批准的测序分析实施。对于无令人满意替代治疗方案的患者，也建议将 tazemetostat 作为复发性/难治性 FL（EZH2 野生型或未知型）的一种选择。

CAR T 细胞治疗

根据 ZUMA-5 试验结果（如下所述），阿基仑赛被 FDA 批准用于治疗接受过 ≥ 2 线全身治疗后的复发性/难治性 FL 患者。

ZUMA-5 是一项 II 期试验，旨在评估阿基仑赛对 146 例接受过 ≥ 2 线全身性治疗的复发性/难治性惰性淋巴瘤患者（FL, n=124; MZL, n = 22）的疗效。¹¹³ 在 104 例疗效可评估的惰性淋巴瘤患者中，采用阿基仑赛诱导治疗 ORR 达到 92% (76% CR)。84 例 FL 患者的 ORR 为 94% (80% CR)（中位年龄 61 岁；范围 34–79；38% 的患者患有 ECOG PS 1；86% 的患者患有 III/IV 期疾病）。¹¹³ 中位随访时间为 18 个月，研究中的所有患者均未达到 PFS 和 OS 的中位值。12 个月 PFS 和 OS 预计分别为 74% 和 93%。在一项最新的分析中，根据 POD24 的存在与否对 FL 患者进行分层，使用阿基仑赛治疗后，两个队列的 ORR 相似（92%），POD24 患者的 CR 率为 75%，而无 POD24 患者的 CR 率为 86%。¹¹⁴ 中位随访 23 个月，两组均未达到 PFS 和 OS 的中位值。有 POD24 和无 POD24 患者的 18 个月 PFS 估计发生率分别为 55% 和 84%。POD24 患者的相应 OS 率为 85%，无 POD24 患者的相应 OS 率为 94%。

中性粒细胞减少和贫血是最常见的 ≥ 3 级不良事件，患者中所报告的比例分别为 33%、27% 和 23%。患者报告的 ≥ 3 级细胞因子释放综合征 (CRS) 和神经系统事件分别为 6% 和 15%。值得注意的是，研究中发生了 3 例死亡，其中一例是由于与使用阿基仑赛诱导治疗相关的 CRS，另 2 例死亡是由于与所使用阿基仑赛诱导治疗无关的主动脉夹层和孢子菌感染。

阿基仑赛是合适的复发性/难治性 FL 患者的第三线和后续治疗的一种选择。

二线巩固或延长剂量

两项大型随机试验已证实，与二线治疗后的观察结果相比，利妥昔单抗维持治疗具有 PFS 优势。^{115,116}

GLSG 开展了一项前瞻性 III 期随机研究，在复发性或难治性 FL 患者亚组 (n = 81) 中，RFCM 二线治疗后利妥昔单抗维持治疗显著延长了缓解持续时间；与观察组的 26 个月相比，利妥昔单抗维持治疗未达到中位 PFS ($P = 0.035$)。¹¹⁵

对 CHOP 或 RCHOP 诱导治疗有反应的复发性或耐药性 FL 患者 (n = 334) 开展的一项 III 期随机组间试验 (EORTC 20981) 中，与单独观察组相比，利妥昔单抗维持治疗显著改善了中位 PFS (4 年 vs. 1 年； $P < 0.001$)。¹¹⁶ 无论采用何种诱导疗法 (CHOP 或 RCHOP)，均观察到 PFS 获益。中位随访 6 年，研究组之间的 5 年 OS 率无显著差异 (分别为 74% vs. 64%)。¹¹⁶

在 GADOLIN 研究 (上文讨论) 中，苯达莫司汀 + 奥妥珠单抗二线治疗后奥妥珠单抗维持治疗改善了利妥昔单抗难治性 FL 患者的 PFS。^{97,98}

在一项随机研究中，评估了利妥昔单抗维持治疗与利妥昔单抗再治疗对既往接受过化疗的惰性淋巴瘤患者进展时的益处 (n = 114)，与利妥昔单抗再治疗相比，利妥昔单抗维持治疗显著改善了 PFS (31 个月 vs. 7 个月； $P = 0.007$)。¹¹⁷ 尽管如此，两个治疗组的获益持续时间相似 (31 个月 vs. 27 个月)。因此，两种方法 (维持治疗或进展时利妥昔单抗再治疗) 均可能对该患者人群有益。

对于二线或后续治疗达到 CR 或 PR 的患者，可以选择进行观察，也可以选择接受巩固或延长治疗。

- 利妥昔单抗维持治疗 (每 12 周用药一次，最长 2 年) 被纳入到 1 类建议中。^{115,116} 尽管如此，专家组认识到，患者对利妥昔单抗一线维持治疗的反应可能会影响利妥昔单抗在二线维持治疗的疗效。POD 患者在利妥昔单抗一线维持治疗期间或治疗 6 个月内的 POD 发生率极低，利妥昔单抗维持治疗在二线治疗中的临床获益很可能非常小。

- 对于利妥昔单抗难治性疾病患者 (包括既往利妥昔单抗治疗期间或治疗后 6 个月内发生 POD)，首选奥妥珠单抗维持治疗 (1 g，每 8 周用药一次，共给药 12 次)。^{97,98}

HDT/ASCR 是出现第二次或第三次缓解患者的适当巩固治疗。HDT/ASCR 作为巩固治疗已被证明可延长复发性或难治性疾病患者的 OS 和 PFS。¹¹⁸⁻¹²² 异基因造血细胞移植 (HCT) 的复发率低于 HDT/ASCR，但与高移植相关死亡率 (TRM) 相关。¹²²⁻¹²⁴ 对于高度选择的患者也可考虑异基因 HCT。

建议进行临床随访，包括完整的体格检查和实验室评估 (前 5 年每 3 至 6 个月一次，随后每年一次 [或根据临床指征])。治疗完成后前 2 年内，利用 CT 扫描进行影像学监测的频率不超过每 6 个月一次，此后不超过每年一次 (或根据临床指征)。

老年或体弱患者的推荐治疗方案

如前所述，利妥昔单抗单药治疗已证实在既往未经治疗低负荷 FL 和晚期 FL 患者以及复发性/难治性疾病患者中的单药活性。^{76,77,99} 在一项针对 75 例新诊断 FL 患者开展的回顾性研究中，苯丁酸氮芥 + 利妥昔单抗使得 ORR 达到 97% (75% CR)。5 年 EFS 和 OS 率分别为 71% 和 98%。¹²⁵ 与基于环磷酰胺的联合化疗相比，环磷酰胺单药治疗的 OS 和 CR 率相似。¹²⁶

在针对 59 例 III 期或 IV 期 FL 患者 (年龄 > 50 岁；中位年龄 66 岁) 开展的国际性二期研究中，⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan 被用作一线治疗时，治疗后 6 个月的 ORR 为 87% (41% CR)。¹²⁷ 中位随访 31 个月后，中位 PFS 为 26 个月，尚未达到中位 OS。最常见的毒性包括 3 级或 4 级血小板减少 (48%；4 级占 7%) 和中性粒细胞减少 (32%；4 级占 17%)。未报告 3 级或 4 级非血液学毒性。20% 的患者发生 2 级感染，10% 的患者出现 2 级 GI 毒性。

对于不能耐受推荐用于一线治疗的任何化学免疫治疗方案的老年或体弱患者，利妥昔单抗单药治疗是未经治疗及复发性/难治性疾病的首选治疗选择。基于 **ibrutinomab tiuxetan** 和烷化剂化疗（环磷酰胺或苯丁酸氮芥）± 利妥昔单抗被纳入作为替代方案。**ibrutinomab tiuxetan** 被纳入 2B 类建议。入选的患者需要具备足够的骨髓细胞 (>15%)、<25% 的骨髓受累和血小板计数 > 100,000。对于既往接受过 ASCR 治疗的患者，强烈建议转诊至三级医疗中心。

组织学转化的滤泡性淋巴瘤

约 15% 的患者发生 FL 向 DLBCL 的组织学转化，估计年发生率为 2% 至 3%，通常与临床结局较差相关。¹²⁸⁻¹³⁰ 在针对法国和美国新诊断 FL 患者队列开展的汇总分析中，诊断后组织学转化的 FL (TFL) 是主要死亡原因（140 例死亡中的 77 例）。¹³¹ 近期有关评价利妥昔单抗时代 TFL 患者结局的研究报告了在一患者亚组中的生存期改善（例如，早期 FL 后的组织学转化以及组织学转化前既往未接受化疗或利妥昔单抗治疗的患者）。^{130,132,133}

风险因素

晚期 FL、诊断时 FLIPI 和 IPI 评分高危、LDH 升高和诊断时的 B 症状已被报告为 DLBCL 组织学转化的风险因素。^{128-130,132,134,135}

在一些研究中，相对于观察组，建议在诊断早期开始治疗，以降低转化风险。^{130,132,134}

尽管如此，在随机 III 期组间试验中，评价了利妥昔单抗立即治疗与观察组在晚期、无症状、低肿瘤负荷 FL 患者中的作用，该试验还探讨了早期利妥昔单抗强化治疗是否会改变组织学转化的风险。在中位随访近 4 年后，3 组之间未检测到转化时间或组织学转化发生率差异。⁶⁵

治疗选择

没有来自随机研究的数据支持 TFL 患者的最佳治疗，因为临床试验通常排除了该组患者。回顾性队列研究的结果表明，利妥昔单抗单药治疗或联合基于蒽环类抗生素的化疗与 OS 改善相关。^{130,132,135} RIT 也显示在 TFL 患者中诱导出高缓解率和持久缓解。^{104,136}

在报告 60 例活检证实 TFL 患者结局的系列中，RCHOP 是 TFL 最常见的治疗方法 (n = 35;59%)，中位 OS 为 50 个月。¹³⁰ 在中位随访 60 个月时，接受 RCHOP 治疗的 TFL 患者的 5 年 OS 率为 66%，这与验证队列中接受 RCHOP 治疗的原发性 DLBCL 患者的结局相似（5 年 OS 率为 73%）。在纳入 147 例经病理学证实和 232 例临床疑似 TFL 病例的国家淋巴瘤护理研究中，大多数患者接受了基于利妥昔单抗的治疗（26% 的患者接受利妥昔单抗单药治疗，35% 接受利妥昔单抗化疗）。¹³² 中位随访 7 年，中位 PFS 和 OS 分别为 12 个月和 60 个月，患者活检证实组织学转化为 DLBCL。在另一项研究中，利用 PRIMA 试验评价了一线化疗缓解后发生组织学转化的 FL 患者结局，大多数 TFL 患者接受推荐用于 DLBCL 的化疗方案，5 年 OS 率为 48%-50%。¹³⁵

仅在回顾性研究¹³⁷⁻¹⁴⁴中，利用某些系列报告开展移植患者的生存获益，评价了作为巩固治疗的 HDT/ASCR。^{140,142,144} 异基因 HCT 已被证明可使接受 HDT/ASCR 后疾病复发的选定患者获益，但也与显著 TRM 相关。^{140,141,143,145} 尽管如此，需要注意的是，HDT/ASCR 或异基因 HCT 在 TFL 患者中的疗效尚未在前瞻性对照研究中得到证实。

最低限度或无既往治疗后的组织学转化

对于无双重打击细胞遗传学的 TFL，建议采用基于蒽环类抗生素 ± ISRT 的化学免疫治疗（采用推荐用于 DLBCL 一线治疗的方案，除非有禁忌证）。^{4,5} 组织学转化为高级别 B 细胞淋巴瘤 (HGBL) 伴易位 MYC 和 BCL2 或 BCL6 也称为双重或三重打击淋巴瘤，发生率约为 24%，与无双

重打击细胞遗传学的 TFL 相比，生存率较低（2 年生存率分别为 50% 和 73%）。¹⁴⁶ TFL 伴双重打击细胞遗传学应采用更积极的化学免疫治疗方案进行管理，如 HGBL 伴易位 *MYC* 和 *BCL2* 和/或 *BCL6*。

对于初始治疗达到 CR 或 PR 的患者，纳入 HDT/ASCR 巩固治疗 ± ISRT（如果之前未给予）或观察作为治疗选择。^{140,142,144} 如果转化与广泛 FL 同时存在，对于达到 CR 的患者，应考虑利妥昔单抗维持治疗。对于达到 PR 的患者，如果继续移植，应考虑其他诱导 CR 的全身治疗 ± ISRT。对于 PET-阳性 PR 患者，在进行附加治疗前，应强烈考虑重复活检，因为 PET 阳性可能代表治疗后炎症。

只有在特定的患者中才应考虑异基因 HCT。

纳入 ibritumomab tiuxetan RIT 或 ISRT（用于既往未接受放疗的局部残留病灶和/或残留 FDG 高摄取病灶）作为获得 PR 患者的替代治疗选择。^{104,136} 对于无应答或疾病进展的患者，建议使用 ibritumomab tiuxetan RIT 或最佳支持治疗。^{104,136} 基于 FDA 批准，嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞疗法（阿基仑赛或 tisagenlecleucel）被纳入作为既往接受过 ≥ 2 种化学免疫治疗方案治疗惰性或转化疾病的患者的选择。¹⁴⁷⁻¹⁴⁹

多线既往治疗后的组织学转化

入组适当的临床试验是首选。在无适当临床试验的情况下，治疗选择包括化学免疫治疗 ± ISRT（推荐用于 DLBCL 二线治疗的方案）、ibritumomab tiuxetan RIT、ISRT 或最佳支持治疗。^{135,104,136} 基于 FDA 批准，纳入 CAR T 细胞疗法（阿基仑赛或 tisagenlecleucel）作为既往接受过 ≥ 2 种化学免疫治疗方案治疗惰性或转化疾病患者的选择。¹⁴⁷⁻¹⁴⁹

HDT/ASCR 巩固治疗 ± ISRT（如之前未给予）或观察作为治疗选择纳入达到 CR 的患者。^{140,142,144} 只有在特定的患者中才应考虑异基因 HCT。

对于 TFL 初始治疗达到 PR 的患者，治疗选择包括 DLBCL 二线治疗方案、异基因 HCT ± ISRT（仅在临床试验背景下）、CAR T 细胞治疗（对于既往接受过 ≥ 2 种化学免疫治疗方案治疗的惰性或转化疾病患者，使用阿基仑赛或 tisagenlecleucel）（如果既往未接受过治疗）或 ISRT 治疗局部残留疾病和/或既往未接受过放疗的残留 FDG 高摄取疾病。尽管如此，需要注意的是，有关接受过 CAR T 细胞治疗的患者，移植疗效数据不可用。CAR T 细胞治疗后不推荐 HDT/ASCR。可以考虑行异基因 HCT，但仍有待研究。

如果患者为附加治疗的候选者，则无缓解或疾病进展的患者可接受任何治疗选择（既往未接受）。

成人儿童型滤泡性淋巴瘤

PPTFL 一般表现为缺乏 *BCL2* 重排和 t(14,18)，以及 *BCL6* 重排在 PTFL 中也通常不存在。^{8-11,150} 大约 40% 至 50% 的病例可观察到 *BCL2* 表达，大多数病例可见 *BCL6* 表达。⁸⁻¹¹

组织学上，PTFL 与具有“星空”模式、结构消失、无弥散区域、高组织学分级（3 级）和高增殖指数的大扩张滤泡相关。⁹⁻¹¹ 在 *BCL2* 阴性的局限性疾病年轻患者中，可考虑 PTFL 的诊断。*BCL6* 重排的分析可能有助于评估 PTFL 的诊断。

在无 *BCL2* 重排但具有高增殖指数的成年患者中，与具有 *BCL2* 重排和/或低增殖指数的 PTFL 相比，PTFL 具有高度惰性的病程（I 期疾病，无疾病进展或复发）（Ki-67 < 30%；III 或 IV 期疾病，大多数患者经历疾病进展或复发）。¹⁰

无 *BCL2* 重排的 PTFL 通常与良好的预后相关，疾病进展或复发罕见，主要通过切除（首选）或 ISRT 进行管理。RCHOP 推荐用于不适合切除或 ISRT 的广泛局部疾病患者。¹⁵¹



NCCN Guidelines 版本 5.2022

B 细胞淋巴瘤

对于接受 ISRT 或 RCHOP 治疗的患者，建议利用 PET/C 进行再分期。ISRT 或 RCHOP 切除或 CR 后无需进一步治疗。无数据支持维持治疗。如果患者预后极佳，则无需影像学监测。对于疗效不佳 (< CR) 的患者，应按照进展性 FL 的描述进行管理。

参考文献

- Al-Hamadani M, Habermann TM, Cerhan JR, et al. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. *Am J Hematol* 2015;90:790-795. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26096944>.
- Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017.
- Hans CP, Weisenburger DD, Vose JM, et al. A significant diffuse component predicts for inferior survival in grade 3 follicular lymphoma, but cytologic subtypes do not predict survival. *Blood* 2003;101:2363-2367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12424193>.
- Katzenberger T, Ott G, Klein T, et al. Cytogenetic alterations affecting BCL6 are predominantly found in follicular lymphomas grade 3B with a diffuse large B-cell component. *Am J Pathol* 2004;165:481-490. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15277222>.
- Katzenberger T, Kalla J, Leich E, et al. A distinctive subtype of t(14;18)-negative nodal follicular non-Hodgkin lymphoma characterized by a predominantly diffuse growth pattern and deletions in the chromosomal region 1p36. *Blood* 2009;113:1053-1061. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18978208>.
- Siddiqi IN, Friedman J, Barry-Holson KQ, et al. Characterization of a variant of t(14;18) negative nodal diffuse follicular lymphoma with CD23 expression, 1p36/TNFRSF14 abnormalities, and STAT6 mutations. *Mod Pathol* 2016;29:570-581. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26965583>.
- Salaverria I, Philipp C, Oschlies I, et al. Translocations activating IRF4 identify a subtype of germinal center-derived B-cell lymphoma affecting predominantly children and young adults. *Blood* 2011;118:139-147. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21487109>.
- Lorsbach RB, Shay-Seymore D, Moore J, et al. Clinicopathologic analysis of follicular lymphoma occurring in children. *Blood* 2002;99:1959-1964. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11877266>.
- Oschlies I, Salaverria I, Mahn F, et al. Pediatric follicular lymphoma--a clinico-pathological study of a population-based series of patients treated within the Non-Hodgkin's Lymphoma--Berlin-Frankfurt-Munster (NHL-BFM) multicenter trials. *Haematologica* 2010;95:253-259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19679882>.
- Louissaint A, Jr., Ackerman AM, Dias-Santagata D, et al. Pediatric-type nodal follicular lymphoma: an indolent clonal proliferation in children and adults with high proliferation index and no BCL2 rearrangement. *Blood* 2012;120:2395-2404. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22855608>.
- Liu Q, Salaverria I, Pittaluga S, et al. Follicular lymphomas in children and young adults: a comparison of the pediatric variant with usual follicular lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2013;37:333-343. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23108024>.
- Louissaint A, Jr., Schafernak KT, Geyer JT, et al. Pediatric-type nodal follicular lymphoma: a biologically distinct lymphoma with frequent MAPK pathway mutations. *Blood* 2016;128:1093-1100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27325104>.
- Schmidt J, Gong S, Marafioti T, et al. Genome-wide analysis of pediatric-type follicular lymphoma reveals low genetic complexity and recurrent alterations of TNFRSF14 gene. *Blood* 2016;128:1101-1111. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27257180>.
- Schmidt J, Ramis-Zaldivar JE, Nadeu F, et al. Mutations of MAP2K1 are frequent in pediatric-type follicular lymphoma and result in ERK pathway activation. *Blood* 2017;130:323-327. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28533310>.
- Cong P, Raffeld M, Teruya-Feldstein J, et al. In situ localization of follicular lymphoma: description and analysis by laser capture microdissection. *Blood* 2002;99:3376-3382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11964306>.

16. Sotomayor EA, Shah IM, Sanger WG, Mark HF. In situ follicular lymphoma with a 14;18 translocation diagnosed by a multimodal approach. *Exp Mol Pathol* 2007;83:254-258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482162>.
17. Carbone A, Gloghini A, Santoro A. In situ follicular lymphoma: pathologic characteristics and diagnostic features. *Hematol Oncol* 2012;30:1-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21560142>.
18. Henopp T, Quintanilla-Martinez L, Fend F, Adam P. Prevalence of follicular lymphoma in situ in consecutively analysed reactive lymph nodes. *Histopathology* 2011;59:139-142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21771030>.
19. Jegalian AG, Eberle FC, Pack SD, et al. Follicular lymphoma in situ: clinical implications and comparisons with partial involvement by follicular lymphoma. *Blood* 2011;118:2976-2984. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768298>.
20. Pillai RK, Surti U, Swerdlow SH. Follicular lymphoma-like B-cells of uncertain significance (in situ follicular lymphoma) may infrequently progress, but precedes follicular lymphoma, is associated with other overt lymphomas and mimics follicular lymphoma in flow cytometric studies. *Haematologica* 2013;98:1571-1580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23831923>.
21. Bonzheim I, Salaverria I, Haake A, et al. A unique case of follicular lymphoma provides insights to the clonal evolution from follicular lymphoma in situ to manifest follicular lymphoma. *Blood* 2011;118:3442-3444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940830>.
22. Wang SA, Wang L, Hochberg EP, et al. Low histologic grade follicular lymphoma with high proliferation index: morphologic and clinical features. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1490-1496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16224216>.
23. Koster A, Tromp HA, Raemaekers JM, et al. The prognostic significance of the intra-follicular tumor cell proliferative rate in follicular lymphoma. *Haematologica* 2007;92:184-190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296567>.
24. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104:1258-1265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126323>.
25. Nooka AK, Nabhan C, Zhou X, et al. Examination of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in the National LymphoCare study (NLCS): a prospective US patient cohort treated predominantly in community practices. *Ann Oncol* 2013;24:441-448. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23041589>.
26. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 2009;27:4555-4562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652063>.
27. Press OW, Unger JM, Rimsza LM, et al. A comparative analysis of prognostic factor models for follicular lymphoma based on a phase III trial of CHOP-rituximab versus CHOP + 131iodine--tositumomab. *Clin Cancer Res* 2013;19:6624-6632. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24130072>.
28. Bain BJ. Bone marrow trephine biopsy. *J Clin Pathol* 2001;54:737-742. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11577117>.
29. Bishop PW, McNally K, Harris M. Audit of bone marrow trephines. *J Clin Pathol* 1992;45:1105-1108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1479037>.
30. Blum RH, Seymour JF, Wirth A, et al. Frequent impact of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the staging and management of patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2003;4:43-49. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837154>.
31. Karam M, Novak L, Cyriac J, et al. Role of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer* 2006;107:175-183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16721817>.

32. Wohrer S, Jaeger U, Kletter K, et al. 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) visualizes follicular lymphoma irrespective of grading. *Ann Oncol* 2006;17:780-784. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16497824>.
33. Bishu S, Quigley JM, Bishu SR, et al. Predictive value and diagnostic accuracy of F-18-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography treated grade 1 and 2 follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007;48:1548-1555. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17701586>.
34. Schoder H, Noy A, Gonen M, et al. Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:4643-4651. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837966>.
35. Noy A, Schoder H, Gonen M, et al. The majority of transformed lymphomas have high standardized uptake values (SUVs) on positron emission tomography (PET) scanning similar to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Ann Oncol* 2009;20:508-512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139176>.
36. Zinzani PL, Musuraca G, Alinari L, et al. Predictive role of positron emission tomography in the outcome of patients with follicular lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007;7:291-295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17324337>.
37. Janikova A, Bolcak K, Pavlik T, et al. Value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of follicular lymphoma: the end of a dilemma? *Clin Lymphoma Myeloma* 2008;8:287-293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18854283>.
38. Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, et al. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:2307-2314. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20717826>.
39. Trotman J, Fournier M, Lamy T, et al. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. *J Clin Oncol* 2011;29:3194-3200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21747087>.
40. Dupuis J, Berrilo-Riedinger A, Julian A, et al. Impact of [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Response Evaluation in Patients With High-Tumor Burden Follicular Lymphoma Treated With Immunochemotherapy: A Prospective Study From the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol* 2012;30:4317-4322. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109699>.
41. Luminari S, Biasoli I, Versari A, et al. The prognostic role of post-induction FDG-PET in patients with follicular lymphoma: a subset analysis from the FOLL05 trial of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Ann Oncol* 2014;25:442-447. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24412823>.
42. Oh YK, Ha CS, Samuels BI, et al. Stages I-III follicular lymphoma: role of CT of the abdomen and pelvis in follow-up studies. *Radiology* 1999;210:483-486. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10207433>.
43. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, et al. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:1781-1787. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19273712>.
44. Vaughan Hudson B, Vaughan Hudson G, MacLennan KA, et al. Clinical stage 1 non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of patients treated by the British National Lymphoma Investigation with radiotherapy alone as initial therapy. *Br J Cancer* 1994;69:1088-1093. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8198975>.
45. Kamath SS, Marcus RB, Jr., Lynch JW, Mendenhall NP. The impact of radiotherapy dose and other treatment-related and clinical factors on in-field control in stage I and II non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:563-568. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10348285>.
46. Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 1996;14:1282-1290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648385>.
47. Wilder RB, Jones D, Tucker SL, et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1219-1227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11728680>.

48. Campbell BA, Voss N, Woods R, et al. Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma: involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy. *Cancer* 2010;116:3797-3806. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564082>.
49. Brady JL, Binkley MS, Hajj C, et al. Definitive radiotherapy for localized follicular lymphoma staged by (18)F-FDG PET-CT: a collaborative study by ILROG. *Blood* 2019;133:237-245. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30446493>.
50. Yahalom J, Varsos G, Fuks Z, et al. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy after radiation therapy in stage I low-grade and intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. Results of a prospective randomized study. *Cancer* 1993;71:2342-2350. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8453557>.
51. Seymour JF, Pro B, Fuller LM, et al. Long-term follow-up of a prospective study of combined modality therapy for stage I-II indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21:2115-2122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12775737>.
52. Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:928-934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16243446>.
53. Witzens-Harig M, Hensel M, Unterhalt M, Herfarth K. Treatment of limited stage follicular lymphoma with Rituximab immunotherapy and involved field radiotherapy in a prospective multicenter Phase II trial-MIR trial. *BMC Cancer* 2011;11:87. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21352561>.
54. Janikova A, Bortlicek Z, Campr V, et al. Radiotherapy with rituximab may be better than radiotherapy alone in first-line treatment of early-stage follicular lymphoma: is it time to change the standard strategy? *Leuk Lymphoma* 2015;56:2350-2356. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25426666>.
55. Sancho JM, Garcia O, Mercadal S, et al. The long term follow-up of early stage follicular lymphoma treated with radiotherapy, chemotherapy or combined modality treatment. *Leuk Res* 2015;39:853-858. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26122511>.
56. Ruella M, Filippi AR, Bruna R, et al. Addition of Rituximab to Involved-Field Radiation Therapy Prolongs Progression-free Survival in Stage I-II Follicular Lymphoma: Results of a Multicenter Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94:783-791. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26972651>.
57. MacManus M, Fisher R, Roos D, et al. Randomized Trial of Systemic Therapy After Involved-Field Radiotherapy in Patients With Early-Stage Follicular Lymphoma: TROG 99.03. *J Clin Oncol* 2018;36:2918-2925. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29975623>.
58. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2012;30:3368-3375. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22915662>.
59. Michallet AS, Lebras LL, Bauwens DD, et al. Early stage follicular lymphoma: what is the clinical impact of the first-line treatment strategy? *J Hematol Oncol* 2013;6:45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816219>.
60. Advani R, Rosenberg S, Horning S. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1454-1459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15024027>.
61. Young RC, Longo DL, Glatstein E, et al. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol* 1988;25:11-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2456618>.
62. Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol* 1997;15:1110-1117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060552>.

63. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:516-522. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12932382>.
64. Solal-Celigny P, Bellei M, Marcheselli L, et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *J Clin Oncol* 2012;30:3848-3853. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23008294>.
65. Ardeschna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2014;15:424-435. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24602760>.
66. Nastoupil LJ, Sinha R, Byrtek M, et al. Outcomes following watchful waiting for stage II-IV follicular lymphoma patients in the modern era. *Br J Haematol* 2016;172:724-734. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26729445>.
67. Federico M, Luminari S, Dondi A, et al. R-CVP Versus R-CHOP Versus R-FM for the Initial Treatment of Patients With Advanced-Stage Follicular Lymphoma: Results of the FOLL05 Trial Conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 2013;31:1506-1513. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23530110>.
68. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381:1203-1210. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23433739>.
69. Rummel MJ, Maschmeyer G, Ganser A, et al. Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent lymphomas: Nine-year updated results from the StiL NHL1 study [abstract]. *J Clin Oncol* 2017;35 (15_suppl):Abstract 7501. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7501.
70. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGTH study. *Blood* 2014;123:2944-2952. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24591201>.
71. Flinn I, Jagt Rvd, Chang JE, et al. First-line treatment of iNHL or MCL patients with BR or R-CHOP/R-CVP: Results of the BRIGTH 5-year follow-up study [abstract]. *J Clin Oncol* 2017;35:Abstract 7500. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7500.
72. Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:1331-1344. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28976863>.
73. Fowler NH, Davis RE, Rawal S, et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1311-1318. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439689>.
74. Martin P, Jung SH, Pitcher B, et al. A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): CALGB 50803 (Alliance). *Ann Oncol* 2017;28:2806-2812. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28945884>.
75. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med* 2018;379:934-947. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30184451>.
76. Colombat P, Salles G, Brousse N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: Clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001;97:101-106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11133748>.
77. Witzig TE, Vukov AM, Habermann TM, et al. Rituximab therapy for patients with newly diagnosed, advanced-stage, follicular grade I non-Hodgkin's lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol* 2005;23:1103-1108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15657404>.

78. Ghilmini M, Schmitz SH, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103:4416-4423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14976046>.
79. Martinelli G, Hsu Schmitz SF, Utiger U, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol* 2010;28:4480-4484. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20697092>.
80. Taverna C, Martinelli G, Hitz F, et al. Rituximab Maintenance for a Maximum of 5 Years After Single-Agent Rituximab Induction in Follicular Lymphoma: Results of the Randomized Controlled Phase III Trial SAKK 35/03. *J Clin Oncol* 2016;34:495-500. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712227>.
81. Barta SK, Li H, Hochster HS, et al. Randomized phase 3 study in low-grade lymphoma comparing maintenance anti-CD20 antibody with observation after induction therapy: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1496). *Cancer* 2016;122:2996-3004. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27351685>.
82. Kahl BS, Hong F, Williams ME, et al. Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. *J Clin Oncol* 2014;32:3096-3102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25154829>.
83. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:42-51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21176949>.
84. Salles GA, Seymour JF, Feugier P, et al. Long Term Follow-up of the PRIMA Study: Half of Patients Receiving Rituximab Maintenance Remain Progression Free at 10 Years [abstract]. *Blood* 2017;130 (Suppl 1):Abstract 486. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/486.abstract.
85. Hill BT, Nastoupil L, Winter AM, et al. Maintenance Rituximab or Observation after Frontline Treatment with Bendamustine-Rituximab (BR) for Follicular Lymphoma: A Real World Analysis Across 13 US Cancer Centers [abstract]. *Blood* 2017;130:Abstract 2779. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/2779.abstract.
86. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. 90Yttrium-Ibritumomab Tiuxetan Consolidation of First Remission in Advanced-Stage Follicular Non-Hodgkin Lymphoma: Updated Results After a Median Follow-Up of 7.3 Years From the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent Trial. *J Clin Oncol* 2013;31:1977-1983. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23547079>.
87. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2015;33:2516-2522. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26124482>.
88. Maurer MJ, Bachy E, Ghesquieres H, et al. Early event status informs subsequent outcome in newly diagnosed follicular lymphoma. *Am J Hematol* 2016;91:1096-1101. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465588>.
89. Casulo C, Le-Rademacher J, Dixon J, et al. Validation of POD24 As a Robust Early Clinical Endpoint of Poor Survival in Follicular Lymphoma: Results from the Follicular Lymphoma Analysis of Surrogacy Hypothesis (FLASH) Investigation Using Individual Data from 5,453 Patients on 13 Clinical Trials [abstract]. *Blood* 2017;130:Abstract 412. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/412.abstract.
90. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1163-1171. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29242111>.

91. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1172-1179. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29605716>.
92. Smith SM, Godfrey J, Ahn KW, et al. Autologous transplantation versus allogeneic transplantation in patients with follicular lymphoma experiencing early treatment failure. *Cancer* 2018;124:2541-2551. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29645093>.
93. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3383-3389. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908650>.
94. Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4473-4479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18626004>.
95. Rummel M, Kaiser U, Balsler C, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:57-66. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26655425>.
96. Radford J, Davies A, Cartron G, et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (BO21000). *Blood* 2013;122:1137-1143. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23843495>.
97. Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27345636>.
98. Cheson BD, Chua N, Mayer J, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol* 2018;36:2259-2266. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29584548>.
99. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825-2833. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704735>.
100. Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5404-5409. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805688>.
101. Leonard JP, Jung SH, Johnson J, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:3635-3640. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26304886>.
102. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1188-1199. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30897038>.
103. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-2463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12011122>.
104. Gordon LI, Witzig T, Molina A, et al. Yttrium 90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy produces high response rates and durable remissions in patients with previously treated B-cell lymphoma. *Clin Lymphoma* 2004;5:98-101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15453924>.

105. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008-1018. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24450858>.
106. Salles G, Schuster SJ, de Vos S, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica* 2017;102:e156-e159. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27979923>.
107. Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibition by Copanlisib in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35:3898-3905. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28976790>.
108. Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Long-Term Efficacy and Safety from the Copanlisib CHRONOS-1 Study in Patients with Relapsed or Refractory Indolent B-Cell Lymphoma [abstract]. *Blood* 2018;132:Abstract 1595. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/1595.abstract.
109. Flinn IW, Miller CB, Ardeshta KM, et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:912-922. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30742566>.
110. Gopal AK, Kahl BS, Flowers CR, et al. Idelalisib is effective in patients with high-risk follicular lymphoma and early relapse after initial chemoimmunotherapy. *Blood* 2017;129:3037-3039. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28325864>.
111. Fowler NH, Samaniego F, Jurczak W, et al. Umbralisib, a Dual PI3Kdelta/CK1epsilon Inhibitor in Patients With Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* 2021;39:1609-1618. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33683917>.
112. Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1433-1442. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33035457>.
113. Jacobson C, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Primary Analysis of Zuma-5: A Phase 2 Study of Axicabtagene Ciloleucef (Axi-Cel) in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) [abstract]. *Blood* 2020;136:40-41. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-136834>.
114. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal A, et al. Outcomes in ZUMA-5 with axicabtagene ciloleucef (axi-cel) in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL) who had the high-risk feature of progression within 24 months from initiation of first anti-CD20- containing chemoimmunotherapy (POD24) [abstract]. *J Clin Oncol* 2021;39:Abstract 7515. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.7515.
115. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006;108:4003-4008. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16946304>.
116. van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28:2853-2858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439641>.
117. Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, et al. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma--a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2005;23:1088-1095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15657401>.
118. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3918-3927. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14517188>.

119. Rohatiner AZS, Nadler L, Davies AJ, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2007;25:2554-2559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17515573>.
120. Sebban C, Brice P, Delarue R, et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol* 2008;26:3614-3620. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559872>.
121. Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica* 2011;96:1128-1135. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21486862>.
122. Evens AM, Vanderplas A, LaCasce AS, et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. *Cancer* 2013;119:3662-3671. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23921646>.
123. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:667-678. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12692607>.
124. van Besien K, Loberiza FR, Bajorunaite R, et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood* 2003;102:3521-3529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893748>.
125. Martinelli G, Montoro J, Vanazzi A, et al. Chlorambucil-rituximab as first-line therapy in patients affected by follicular non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective single-centre study. *Hematol Oncol* 2015;33:129-135. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25047267>.
126. Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G, et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2003;21:5-15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506163>.
127. Scholz CW, Pinto A, Linkesch W, et al. (90)Yttrium-ibritumomab-tiuxetan as first-line treatment for follicular lymphoma: 30 months of follow-up data from an international multicenter phase II clinical trial. *J Clin Oncol* 2013;31:308-313. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233718>.
128. Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5165-5169. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838711>.
129. Conconi A, Ponzio C, Lobetti-Bodoni C, et al. Incidence, risk factors and outcome of histological transformation in follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2012;157:188-196. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22348437>.
130. Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, et al. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/MayoClinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. *J Clin Oncol* 2013;31:3272-3278. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897955>.
131. Sarkozy C, Maurer MJ, Link BK, et al. Cause of Death in Follicular Lymphoma in the First Decade of the Rituximab Era: A Pooled Analysis of French and US Cohorts. *J Clin Oncol* 2019;37:144-152. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30481079>.
132. Wagner-Johnston ND, Link BK, Byrtek M, et al. Outcomes of transformed follicular lymphoma in the modern era: a report from the National LymphoCare Study (NLCS). *Blood* 2015;126:851-857. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26105149>.
133. Gleeson M, Hawkes EA, Peckitt C, et al. Outcomes for transformed follicular lymphoma in the rituximab era: the Royal Marsden experience 2003-2013. *Leuk Lymphoma* 2017;58:1805-1813. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27931133>.

134. Montoto S, Davies AJ, Matthews J, et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:2426-2433. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17485708>.
135. Sarkozy C, Trneny M, Xerri L, et al. Risk Factors and Outcomes for Patients With Follicular Lymphoma Who Had Histologic Transformation After Response to First-Line Immunochemotherapy in the PRIMA Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2575-2582. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27298402>.
136. Mei M, Wondergem MJ, Palmer JM, et al. Autologous transplantation for transformed non-Hodgkin lymphoma using an yttrium-90 ibritumomab tiuxetan conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:2072-2075. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25079874>.
137. Smith SD, Bolwell BJ, Advani AS, et al. High rate of survival in transformed lymphoma after autologous stem cell transplant: pathologic analysis and comparison with de novo diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1625-1631. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19672775>.
138. Ban-Hoefen M, Kelly JL, Bernstein SH, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplant for transformed non-Hodgkin lymphoma in the rituximab era. *Leuk Lymphoma* 2012;53:830-835. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22023518>.
139. Reddy N, Oluwole O, Greer JP, et al. Superior long-term outcome of patients with early transformation of non-Hodgkin lymphoma undergoing stem cell transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12:406-411. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22981964>.
140. Ban-Hoefen M, Vanderplas A, Crosby-Thompson AL, et al. Transformed non-Hodgkin lymphoma in the rituximab era: analysis of the NCCN outcomes database. *Br J Haematol* 2013;163:487-495. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24111533>.
141. Villa D, Crump M, Panzarella T, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed follicular lymphoma: a report of the Canadian blood and marrow transplant group. *J Clin Oncol* 2013;31:1164-1171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401459>.
142. Villa D, Crump M, Keating A, et al. Outcome of patients with transformed indolent non-Hodgkin lymphoma referred for autologous stem-cell transplantation. *Ann Oncol* 2013;24:1603-1609. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425946>.
143. Wirk B, Fenske TS, Hamadani M, et al. Outcomes of hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma transformed from follicular lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:951-959. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24641828>.
144. Madsen C, Pedersen MB, Vase MO, et al. Outcome determinants for transformed indolent lymphomas treated with or without autologous stem-cell transplantation. *Ann Oncol* 2015;26:393-399. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25411416>.
145. Clavert A, Le Gouill S, Brissot E, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplant for relapsed or transformed aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2010;51:1502-1508. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20583964>.
146. Kridel R, Mottok A, Farinha P, et al. Cell of origin of transformed follicular lymphoma. *Blood* 2015;126:2118-2127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26307535>.
147. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:2531-2544. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29226797>.
148. Neelapu SS, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. 2-Year Follow-up and High-Risk Subset Analysis of Zuma-1, the Pivotal Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients with Refractory Large B Cell Lymphoma. *Blood* 2018;132:2967. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/2967.abstract.



NCCN Guidelines 版本 5.2022

B 细胞淋巴瘤

149. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380:45-56. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30501490>.

150. Harris NL, Swerdlow SH, Jaffe ES, et al. Follicular lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th)*. Lyon: IARC; 2008:220-226.

151. Kumar R, Galardy PJ, Dogan A, et al. Rituximab in combination with multiagent chemotherapy for pediatric follicular lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:317-320. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21462303>.

本部分讨论对应于 B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines。上次更新日期：
2021 年 9 月 21 日

边缘区淋巴瘤

边缘区淋巴瘤 (MZL) 起源于粘膜相关淋巴组织 (MALT)、脾脏和淋巴结中发现的淋巴滤泡边缘区。¹ 结外 MZL MALT (MALT 淋巴瘤)、淋巴结 MZL (NMZL) 和脾 MZL (SMZL) 是 MZL 的三种不同亚型。在评估美国 (2001–2009 年) 不同亚型 MZL 发生率 (IR) 的监测、流行病学和最终结果 (SEER) 数据库分析中, 分别在 4081 例 (IR = 5.7) 和 8821 例 (IR = 12.3) 个体中诊断出 NMZL 和结外 MZL。² 最常见的部位是胃 (IR = 3.8)、脾脏 (IR = 1.6)、眼附属器 (IR = 1.4)、肺、皮肤、唾液腺 (IR = 0.9–1.0)。

MZL 的病因与感染原或炎症引起的慢性免疫刺激相关。幽门螺杆菌 (*幽门螺杆菌*) 与胃 MALT 淋巴瘤和其他感染因子如鹦鹉热衣原体 (*鹦鹉热衣原体*)、空肠弯曲菌 (*空肠弯曲菌*) 和伯氏疏螺旋体 (*伯氏疏螺旋体*) 也与 MZL 的发病机制有关。³ MZL 还具有丙型肝炎病毒 (HCV) 感染率较高的特征, 在约 22%–35% 的 NMZL、SMZL 和非胃 MALT 淋巴瘤患者中报告了 HCV 血清阳性率。^{4,5}

MZL 还具有与华氏巨球蛋白血症/淋巴浆细胞淋巴瘤 (WM/LPL) 重叠的临床和病理学特征。⁶ 近年研究证实, 该 *MYD88* L265P 体细胞突变分析可用于区分 WM/LPL 与其他具有重叠临床和病理学特征的 B 细胞恶性肿瘤。^{7–10} 在对 123 例诊断为 MZL 和 WM/LPL 的患者进行的回顾性分析中, 发现 *MYD88* 存在于 67% 的 WM/LPL 患者 (18/27) 和 4% 的 SMZL 患者 (2/53)、7% 的 MALT 淋巴瘤患者 (2/28) 和 0% 的 NMZL 患者中。⁸ 免疫球蛋白重链变量 (IGHV) 基因测序可明确区分 SMZL 和 WM/LPL。SMZL 的特征是过度表达 *IGHV1-2* 低突变率或中等突变率的基因重排, 而 WM/LPL 表现为过度表达的 *IGHV3-23* 重排和高突变率。⁸ 在选定的情

况下, 当存在浆细胞分化时, *MYD88* 应考虑突变分析以区分 MZL 和 WM/LPL。^{7–10}

NCCN Guidelines 为 MALT 淋巴瘤、NMZL 和 SMZL 的诊断、检查和治疗提供了建议。

文献检索标准和指南更新方法

在更新本版 B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines® 之前, 使用以下检索词对 PubMed 数据库进行电子检索, 以获得自上一指南更新以来发表的 MZL 中的关键文献: MALT 淋巴瘤、胃 MALT 淋巴瘤、非胃 MALT 淋巴瘤、淋巴结边缘区淋巴瘤和脾边缘区淋巴瘤。选择 PubMed 数据库是因为它仍然是最广泛使用的医学文献资源, 并且可索引同行评审的生物医学文献。¹¹

通过选择以英文发表的人体研究, 缩小了检索结果的范围。结果局限于以下文章类型: 临床试验, II 期; 临床试验, III 期; 临床试验, IV 期; 指南; 随机对照试验; 荟萃分析; 系统综述和验证研究。

与这些指南相关并由专家组讨论的关键 PubMed 文章的数据已被纳入本版本的讨论部分 (例如, 打印前的电子出版物、会议摘要)。缺乏高级别证据的建议是基于专家组对较低级别证据和专家意见的审查。

NCCN Guidelines 开发和更新的完整详情请参见 www.NCCN.org。

MALT 淋巴瘤

胃肠道 (GI) 是最常见的受累部位, 胃是胃肠道 MALT 淋巴瘤最常见的原发部位; 唾液腺/腮腺、皮肤、眼附属器、头颈部、肺、甲状腺和乳腺是非胃 MALT 淋巴瘤的其他常见受累部位。² 据报道, 约 15% 至 20% 的 MALT 淋巴瘤累及骨髓。^{12,13}

尽管 MALT 淋巴瘤在大多数患者中表现为局限性的，但约三分之一的患者表现为播散性疾病，并且局限性疾病在胃亚型中比在非胃亚型中更常见。^{12,13} MALT 淋巴瘤倾向于惰性，在胃和非胃亚型之间以及在播散性和局限性疾病患者之间报告了相似的长期结局。^{12,14} 尽管如此，最近的回顾性数据报告了胃 MALT 淋巴瘤患者和局限性疾病患者的无进展生存期 (PFS) 结局更高。¹⁵

t(11;18), t(1;14), t(14;18), 和 t(3;14) 是涉及 MALT 淋巴瘤发病机制的最常见基因改变。¹⁶ t(11;18), 导致嵌合融合基因的形成, *API2-MALT1*, 经常在胃和肺 MALT 淋巴瘤中检测到。^{17,18} t(1;14) 导致 BCL10 蛋白的过度表达, 发生在 1% 至 2% 的 MALT 淋巴瘤中, 通常在胃、肺和皮肤的 MALT 淋巴瘤中检测到。¹⁹ t(11;18) 和 BCL10 过度表达的存在与局部晚期疾病相关, 后者不太可能对 *幽门螺杆菌* 抗生素根除治疗产生应答。²⁰ t(14;18) 导致 *MALT1* 基因, 据报道在 15% 至 20% 的 MALT 淋巴瘤中发生, 最常在肝脏、皮肤、眼附属器和唾液腺的 MALT 淋巴瘤中检测到。^{18,21} t(3;14) 导致 *FOXP1* 与甲状腺、眼附属器和皮肤的 MALT 淋巴瘤相关。²² t(14;18) 和 t(3;14) 的临床意义尚不明确。

胃 MALT 淋巴瘤

诊断

由于细针抽吸 (FNA) 不足以确诊, 因此需要内镜活检来确诊胃 MALT 淋巴瘤。内镜检查可发现红斑、糜烂或溃疡。²³ 需要对活检材料进行充分的血液病理学审查和免疫表型分析以确立诊断。免疫组化 (IHC) 抗原谱的推荐标志物包括 CD20、CD3、CD5、CD10、CD21 或 CD23、κ/λ、CCND1、BCL2, 和 BCL6; 流式细胞仪分析的推荐标志物包括 CD19、CD20、CD5、CD23 和 CD10。MALT 淋巴瘤的典型免疫表型为 CD5-、CD10-、CD20+、CD23-/+、CD43-/+、cyclin D1-和 BCL2-滤泡。

幽门螺杆菌 感染在胃 MALT 淋巴瘤的发病机制中具有关键作用, 其根除可导致肿瘤缓解。²³⁻²⁵ 因此, 应开展 *幽门螺杆菌* 染色检测。尽管如此, *幽门螺杆菌* 在约 5%-10% 的胃 MALT 淋巴瘤患者中感染并不明显, 据报告易位 t(11;18) 出现在胃 MALT 淋巴瘤 *幽门螺杆菌*-阴性患者。²⁶ 这种染色体异常与胃 MALT 淋巴瘤患者的播散性疾病和对抗生素治疗的耐药性有关。^{27,28}

推荐采用聚合酶链反应 (PCR) 或荧光原位杂交 (FISH) 进行分子分析评价 t(11;18)。在某些情况下, 检测抗原受体基因重排的分子分析和 t(3;14)、t(1;14) 和 t(14;18) 的细胞遗传学或 FISH 评价也可能有用。

检查

应进行全面体格检查, 注意眼部和皮肤等非胃部位, 并评估体能状态。实验室评价应包括全血细胞计数 (CBC) + 分类计数和血小板计数、生化全项以及血清乳酸脱氢酶 (LDH) 水平测量。在某些情况下, 评价骨髓活检 (无论是否抽吸) 可能有用。应对所有患者开展 HCV 检测, 乙型肝炎病毒 (HBV) 检测适用于, 由于存在病毒再激活的风险而考虑接受以下治疗 (包括利妥昔单抗治疗方案) 的患者。适当的成像研究包括胸部/腹部/骨盆增强 CT 扫描和/或全身 PET/CT (尤其是如果预计采用受累部位放疗 [ISRT] 的情况下)。如果患者考虑接受含蒽环类抗生素或蒽醌类抗生素的治疗方案, 则应进行放射性核素 (MUGA) 扫描/超声心动图检查。

胃 MALT 淋巴瘤检查的特殊方面包括直接内镜评估胃肠道和额外评价肿瘤标本是否存在 *幽门螺杆菌*。如果据组织病理学评价, *幽门螺杆菌* 根感染状态为阴性, 可采用其他非侵入性检测方法确认阴性状态 (即粪便抗原检测、尿素呼气检测、血液抗体检测)。针对 *幽门螺杆菌* 阳性的非诊断性非典型淋巴浸润, 应对阳性样本进行重新活检, 以在 *幽门螺杆菌* 治疗前确认或排除淋巴瘤。在一些 NCCN 成员机构, 采用内镜超声 (EUS) 作为对初始检查和随访时常规内镜检查的补充。EUS 提供了关于胃壁受累深度的信息,

这为目前使用的一些分期系统提供了必要的信息；其还有助于区分良性淋巴瘤聚集和幽门螺杆菌感染。²⁹ 此外，EUS 分期还可用于预测幽门螺杆菌根除治疗。^{30,31} EUS 结合解剖部位的多次活检对幽门螺杆菌阳性患者尤为有用，因为肿瘤对抗生素治疗反应的可能性与肿瘤浸润深度有关。

分期

尚不清楚 MALT 淋巴瘤的分期是否应遵循淋巴结淋巴瘤所采用的标准 Ann Arbor 分期系统。广泛使用的 GI 淋巴瘤 Lugano 分期系统是对原始 Ann Arbor 分期系统的改良。³² Ann Arbor III 期已被移除。TNM 分期系统与胃癌分期相对应，EUS 测量淋巴瘤浸润深度。I 期系指局限于胃肠道的疾病（单一原发性或多发性非连续病变（I₁ 期、浸润仅限于黏膜或黏膜下层及 I₂ 期、浸润存在于固有肌层、浆膜层或同时兼有之）。II 期系指疾病扩展进入腹部（II₁ 期局部淋巴结受累 [胃周淋巴结] 和 II₂ 期，远处淋巴结受累）。IIE 期系指浆膜穿透累及邻近器官或组织；如果淋巴结和邻近器官均受累，可在命名中添加下标（1 或 2）。IV 期系指播散性结外受累或伴随膈上淋巴结受累，播散性淋巴结受累病例的表现似乎更像 NMZL 或滤泡性淋巴瘤 (FL)。

治疗

幽门螺杆菌感染在局限性胃 MALT 淋巴瘤的发病机制中起到核心作用，治疗方法取决于幽门螺杆菌的感染状态。在回顾性和前瞻性临床研究中，采用抗生素治疗的幽门螺杆菌根除使得 70% 至 95% 的局部病变患者淋巴瘤消退。³³⁻⁴⁰ 在 420 例胃 MALT 淋巴瘤患者的多中心队列随访研究中，幽门螺杆菌根除治疗的缓解率为 77%，且估计 10 年无治疗失败 (FFTF)、总生存率 (OS) 和无事件生存率 (EFS) 分别为 90%、95% 和 86%。⁴⁰ 存在 t(11; 18) 和幽门螺杆菌-阴性以及黏膜下浸润是阻碍幽门螺杆菌根除的独立预测因素。幽门螺杆菌根除治疗通常包括质子泵抑制剂（例如奥美拉唑或其他药物，如兰索拉唑或雷贝拉唑）以及抗生素联合治疗，包括克拉霉

素和阿莫西林（或针对青霉素过敏的患者使用甲硝唑）。²³

临床研究的长期随访数据表明，RT 是幽门螺杆菌根除治疗失败后胃 MALT 淋巴瘤的有效治疗方式，或作为幽门螺杆菌-阴性疾病患者的一种初始治疗手段。⁴¹⁻⁴⁶

在 241 例局限性胃 MALT 淋巴瘤患者的随机对照研究中，中位随访 8 年后，接受手术、放疗和化疗 ($P < 0.01$) 的 10 年 EFS 率分别为 52%、52% 和 87%。⁴¹ 治疗组之间的 10 年 OS 率无显著差异（分别为 80% vs. 75% vs. 87%）。一项针对局限性胃淋巴瘤患者的德国多中心研究的登记数据分析中，在胃 MALT 淋巴瘤患者亚组中，单独扩展野 RT (30 Gy, 随后 10 Gy 加量) 使得 EFS 和 OS 率分别为 88% 和 93%。⁴² 这些结局与接受手术和 RT 联合治疗的胃 MALT 淋巴瘤患者无显著差异（EFS 和 OS 率分别为 72% 和 83%）。⁴² 该研究还包括出现幽门螺杆菌根除治疗失败的胃 MALT 淋巴瘤患者。在针对 192 例局限性 (I-II 期) MALT 淋巴瘤患者开展的回顾性研究中，单纯受累野放疗 (IFRT) (30–35 Gy) 组患者完全缓解 (CR) 率为 99%。⁴⁴ 中位随访 7 年，估计 10 年无复发生存率 (RFS)、无病生存率 (DFS) 和 OS 率分别为 76%、68% 和 87%。甲状腺和胃 MALT 淋巴瘤患者的预后优于其他部位确诊的 MALT 淋巴瘤患者 ($P = 0.004$)。有关 10 年 RFS 率，甲状腺为 95%，胃为 92%，唾液腺为 68%，眼眶为 67%。在最近开展的一项前瞻性随机研究中，减低剂量 RT (25 Gy) 对治疗幽门螺杆菌-阴性 I-II 期疾病或幽门螺杆菌根除治疗难治性幽门螺杆菌-阳性疾病的治疗也有效。t(11,18) 易位的存在是幽门螺杆菌根除治疗后持续性淋巴瘤的预测因子。

已证实利妥昔单抗在不适合根除治疗的患者中（幽门螺杆菌-阴性疾病）或对幽门螺杆菌根除治疗复发性或难治性胃 MALT 淋巴瘤患者中表现出活性。^{47,48} 在一项针对 27 名复发性/难治性疾病患者，或幽门螺杆菌-阴性疾病患者（大多数患者 [81%] 为 I 期或 II 期 1 疾病）开展的前瞻性研究中，利妥昔单抗使得总缓解率 (ORR) 达到 77% (46% CR)。治疗开始后中位

随访 28 个月，所有患者均存活，54% 的患者的疾病消失。⁴⁷ 在一项回顾性研究中，评估了针对持续性疾病患者（尽管采用 *幽门螺杆菌* 根除治疗）或 *幽门螺杆菌*-阴性疾病（n = 106；28 例患者接受利妥昔单抗治疗）患者的治疗选择，利妥昔单抗使得 ORR 达到 73% (64% CR)。⁴⁸ 5 年中期随访后，5 年 PFS 和 OS 率分别为 70% 和 95%。

I-II 期

*幽门螺杆菌*阳性 I₁ 期或 I₂ 或 II₁ 期疾病

推荐采用抗生素治疗根除 *幽门螺杆菌* 感染，无论 t(11; 18) 状态如何。尽管如此，应该注意的是，t(11; 18) 是抗生素治疗无效的预测因素。^{28,40} 患者粘膜下层或局部淋巴结受累对抗生素治疗的应答可能性也低得多。⁴⁰

建议在抗生素治疗后 3 个月进行内镜检查和活检评价。抗生素治疗后存在症状的患者，可提前 3 个月做再分期。对于初始抗生素治疗有效的患者，建议每 3 至 6 个月进行一次临床随访，持续 5 年，随后每年或根据临床指征进行随访（*幽门螺杆菌*阴性和淋巴瘤阴性）。越来越多的证据表明，抗生素治疗后可发生晚期复发，且长随访时间是合适的。

对于 t(11; 18) 阴性疾病或 t(11; 18) 状态未知的患者，建议针对表现为 *幽门螺杆菌*阴性的持续淋巴瘤患者开展 ISRT。^{41-44,46} 另外，无症状患者可再观察 3 个月的时间。最早可在抗生素治疗后 3 个月观察到 CR，但也可能需要更长时间才能达到（最长 18 个月）。如果再评价提示疾病缓慢缓解或无症状无进展，可能需要继续观察（2B 类）。对于持续性 *幽门螺杆菌*且淋巴瘤消退或稳定的患者，建议采用二线抗生素治疗。最后，表现为 *幽门螺杆菌*阳性伴进展性或症状性淋巴瘤的患者应接受 ISRT 和二线抗生素治疗。

建议在完成治疗（ISRT 或二线抗生素治疗）后 3 个月开展内镜检查随访。建议进行活检以排除弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的证据。任何 DLBCL

部位均应根据 DLBCL 的建议进行治疗。对于 CR 患者，建议每 3 至 6 个月开展一次临床随访，持续 5 年，随后每年一次（或根据临床指征）。随访内镜检查和成像的最佳间隔不明确。根据症状的临床指征，在 NCCN 成员机构开展随访内镜检查和成像。局部 RT 适用于针对二线抗生素治疗无缓解的患者，而对 ISRT 无缓解的患者则推荐采用化学免疫治疗。在 *边缘区淋巴瘤的化学免疫治疗* 一节中，讨论了针对一线治疗的建议治疗方案。

对于 t(11; 18) -阳性患者，抗生素治疗后淋巴瘤持续存在者应采用 ISRT 或利妥昔单抗治疗（如果存在 ISRT 禁忌）。^{41-44,46,47} 建议在 ISRT 或利妥昔单抗治疗后 3 至 6 个月后进行内镜检查和活检评价。对于疾病缓解的患者，建议每 3 至 6 个月进行一次临床随访，持续 5 年，随后每年或根据临床指征进行随访（*幽门螺杆菌*阴性和淋巴瘤阴性）。对持续 *幽门螺杆菌*且淋巴瘤消退的患者考虑抗生素治疗。尽管如此，持续淋巴瘤患者（无论 *幽门螺杆菌*状态如何）接受 ISRT 或利妥昔单抗治疗后应采用化学免疫治疗。在 *边缘区淋巴瘤的化学免疫治疗* 一节中，讨论了针对一线治疗的建议治疗方案。

*幽门螺杆菌*阴性 I₁ 期或 I₂ 或 II₁ 期疾病

针对 *幽门螺杆菌*-疾病阴性疾病，ISRT 为首选，而针对 ISRT 禁忌证患者，可选择利妥昔单抗。^{41-44,46,47} 建议在 ISRT 或利妥昔单抗治疗后 3 至 6 个月后进行内镜检查和活检评价。其他治疗选择与上述 t(11; 18) 阳性疾病患者相似。

复发性疾病的治疗

对于抗生素治疗后的局部复发，建议采用局部 ISRT。接受 ISRT 后复发或抗生素治疗后全身复发的治疗基于治疗适应症的存在。对治疗无指征的无症状患者予以观察。对治疗有指征的患者推荐采用化学免疫治疗。

在 *“边缘区淋巴瘤的化学免疫治疗”* 一节中，讨论了针对二线治疗的建议治疗方案。

II_E、II₂ 或 IV 期

在伴有远处淋巴结、晚期疾病（不常见）的患者中，治疗与针对晚期 FL 患者中所述的治疗相似。对治疗无指征的无症状患者予以观察。治疗决策以终末器官功能障碍或症状表现（如 GI 出血、早饱）、出现巨块型病变、疾病持续进展或患者偏好为指导。对治疗有指征的患者，建议采用化学免疫治疗或姑息性 ISRT。在边缘区淋巴瘤的化学免疫治疗一节中，讨论了针对一线治疗的建议治疗方案。手术切除通常仅限于特定的临床情况，诸如危及生命的出血。尽管全胃切除术的疾病控制效果极佳，但长期发病率已将常规手术切除排除在外。

建议在治疗完成后进行内镜评价。复发疾病应采用二线治疗方案进行管理，如边缘区淋巴瘤的化学免疫治疗中所述。

非胃 MALT 淋巴瘤

诊断

需要对活检材料进行充分的血液病理学审查和免疫表型分析以确立诊断。IHC 抗原谱的推荐标志物包括 CD20、CD3、CD5、CD10、CD21 或 CD23、κ/λ、CCND1 和 BCL2；流式细胞仪分析的推荐标志物包括 CD19、CD20、CD5、CD23 和 CD10。MALT 淋巴瘤的典型免疫表型为 CD5-、CD10-、CD20+、CD23-/+、CD43 -/+、cyclin D1-，和 BCL2-。分子分析检测抗原受体基因重排或 t(11;18) 在某些情况下有用。此外，在某些情况下也可考虑 t(11; 18)、t(3; 14)、t(11; 14) 和 t(14; 18) 的细胞遗传学或 FISH。

检查

非胃 MALT 淋巴瘤的检查与其他非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 的检查相似。应进行全面体格检查并评估体能状态。实验室评价应包括 CBC + 分类计数

和血小板、生化全项以及血清 LDH 水平测量。评价骨髓活检（无论是否抽吸），可能对多灶性疾病患者有用。此外，在选定病例中，解剖部位多次活检的内镜检查也可能有用。如果认为主要部位在头部/颈部或肺部，则应考虑上消化道内镜检查。⁴⁹ 所有患者均应进行 HCV 检测，由于存在病毒再激活的风险，HBV 检测适用于考虑接受含利妥昔单抗方案治疗的患者。感染性病原体，例如 *C. jejuni* 和 *C. psittaci* 与非胃 MALT 淋巴瘤相关，但疾病检查或管理不需要检测这些病原体。³

适当的影像学检查包括胸部/腹部/骨盆增强 CT 扫描和/或全身 PET/CT。如果患者正在考虑接受含蒽环类抗生素或蒽醌类抗生素的治疗方案，则应进行 MUGA 扫描/超声心动图检查。进行神经系统评估时，或如果存在增强 CT 禁忌的情况，应进行增强 MRI。

治疗

ISRT 是非胃 MALT 淋巴瘤患者有效的初始治疗方法。^{44,45,50} 在针对 167 例接受 RT ± 化疗治疗的局部 MALT 淋巴瘤患者开展的一项回顾性研究中（非胃 MALT 淋巴瘤，n = 142），单纯接受 IFRT 组（n = 144；剂量范围 25–35 Gy；眼眶 25 Gy）估计 10 年 RFS 率和 OS 率分别为 74% 和 89%。⁴⁴ 原发累及甲状腺、唾液腺和眶附件患者的 10 年 RFS 率分别为 95%、68% 和 67%。在另一项针对 208 例非胃 MALT 淋巴瘤患者（Ann Arbor III–IV 期占 44%）开展的回顾性研究中，接受化疗、放疗或手术治疗患者的 ORR 分别为 65%、76% 和 90%。⁵⁰ 中位随访 3 年后，估计 5 年 EFS 和 OS 率分别为 37% 和 83%。与 III–IV 期患者相比，Ann Arbor I–II 期患者的 5 年 OS 率显著更高（94% vs. 69%；*P* = 0.001）。*P* = 0.001）。在多变量分析中，骨髓受累是 EFS 和 OS 较差的唯一显著独立预测因素。⁵⁰

已证实利妥昔单抗在非胃 MALT 淋巴瘤患者中具有活性。^{51–53} 在一项 II 期研究中，IELSG 评价了单药利妥昔单抗在未经治疗以及复发性 MALT 淋

淋巴瘤患者（35 例患者；20 例非胃 MALT 淋巴瘤患者）中的临床活性。⁵¹ 在非胃 MALT 淋巴瘤患者中，利妥昔单抗治疗的 ORR 为 80%（55% CR 和 25% 部分缓解 [PR]）。对于整个研究人群，化疗初治患者的 ORR 显著高于既往接受过治疗的患者（分别为 87% 和 45%； $P = 0.03$ ）。

ISRT (24–30 Gy) 是 I-II 期患者的首选治疗方法，也推荐用于表现为 IV 期的患者。^{44,45,50} 在 IV 期患者中，可能纳入多部位的确定性治疗和有症状部位的姑息治疗。RT 剂量具有部位依赖性，通常针对眼眶受累保留较低剂量。基于眼部和皮肤 MZL 对抗生素可能有效，一些医生可能在开始治疗前，给与经验性多西环素治疗。对于诊断性活检为切除或 RT 可能导致严重并发症的患者，可考虑进行观察。

利妥昔单抗是 I-II 期患者的一种选择。⁵¹⁻⁵³ 对于 I-II 期患者的某些结外部位（如肺、甲状腺、结肠、小肠、乳腺），手术切除可能是合适的治疗方法。¹³ 如果术后无残留病变，建议进行观察，对于手术切缘阳性的患者，应考虑局部放疗。

应每 3 至 6 个月进行一次临床随访（包括基于疾病部位和临床指征的重复诊断检查和成像），持续 5 年，此后每年进行一次（或根据临床指征）。局部复发可采用 ISRT 治疗（如果之前未接受过）或根据晚期 NMZL 的建议进行管理。全身复发的患者，建议对无任何治疗指征的患者进行观察。对治疗有指征的患者推荐采用化学免疫治疗。一线治疗（针对初治患者）或二线治疗（针对既往接受过利妥昔单抗治疗的患者）的推荐治疗方案讨论见 *边缘区淋巴瘤的化学免疫治疗*。

结内边缘区淋巴瘤

在 NMZL 患者中，几乎所有病例均存在外周淋巴结肿大 (> 95%) 的情形；约 50% 的病例还可能累及胸部或腹部淋巴结，约 30% 至 40% 和 10% 的病例分别可见骨髓和外周血受累。^{54,55} 尽管约 2/3 的新诊断 NMZL 患者表现为晚期疾病，但大多数肿瘤为非巨块型，仅约 15% 的患者存在 B 症

状。^{54,55} NMZL 具有惰性病程，但与 MALT 淋巴瘤相比，长期生存结局似乎不太有利。^{54,56} 在一项对 MZL 患者数据开展的回顾性分析中，与 MALT 淋巴瘤患者相比，NMZL 患者亚组的 OS 率 (56% vs. 81%) 和 5 年无治疗失败生存率 (28% vs. 65%) 更低。⁵⁴ SEER 数据库分析还报告指出，与 SMZL (80%) 或 NMZL (77%) 患者相比，MALT 淋巴瘤 (89%) 患者的 5 年生存结局更有利。⁵⁶ 最近的一项队列分析报告指出，在利妥昔单抗时代接受治疗的 56 例 NMZL 患者的生存结局更有利（大多数患者 [79%] 表现为晚期疾病）。⁵⁷ 中位随访 38 个月后，PFS 为 42 个月，诊断后 120 个月的估计 OS 为 72%。

诊断

需要对活检材料进行充分的血液病理学审查和免疫表型分析以确立诊断。NMZL 较为罕见，最常作为结外 MALT 淋巴瘤的播散性疾病发生。IHC 抗原谱的推荐标志物包括 CD20、CD3、CD5、CD10、CD21 或 CD23、 κ/λ 、CCND1 和 BCL2；流式细胞仪分析的推荐标志物包括 CD19、CD20、CD5、CD23 和 CD10。NMZL 的典型免疫表型为 CD5-、CD10-、CD20+、CD23-/+、CD43-/+、cyclin D1-和 BCL2-。在年轻患者中，应考虑儿童 NMZL 伴定位疾病。分子分析检测抗原受体基因重排或 t(11; 18)（通过 PCR）可能在某些情况下有用。此外，在某些情况下也可考虑 t(11; 18)、t(3; 14)、t(11; 14) 和 t(14; 18) 的细胞遗传学或 FISH。此外，在某些情况下还可考虑 t(11; 18)、t(3; 14)、t(11; 14)、t(14; 18)、del(13q) 和 del(7q) 的细胞遗传学或 FISH。

检查

NMZL 主要发生在淋巴结，但常见其他结外部位受累。^{54,55} NMZL 的诊断需要仔细评估，以排除结外原发疾病部位并且必须与淋巴结 FL、套细胞淋巴瘤 (MCL)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 和 WM/LPL 加以区别。应进行全面体格检查并评估体能状态。实验室评价应包括 CBC + 分类计数和

血小板、生化全项以及血清 LDH 水平测量。应进行骨髓活检和穿刺评价，以记录临床 I-II 期疾病。骨髓活检可推迟至有治疗指征时进行。应对所有患者开展 HCV 检测，HBV 检测适用于由于存在病毒再激活的风险而考虑接受包含利妥昔单抗的治疗方案的患者。

适当的影像学检查包括胸部/腹部/骨盆增强 CT 扫描和/或全身 PET/CT。如果患者正在考虑接受含蒽环类抗生素或蒽醌类抗生素的治疗方案，则应进行 MUGA 扫描/超声心动图检查。

一线治疗

I-II 期

对于非巨块型 I-II 期患者推荐 ISRT (24–30 Gy)。对于达到 CR 或 PR 的患者，建议在前 5 年每 3 至 6 个月开展一次临床随访（完整病史和体格检查以及实验室评估，随后每年一次或根据临床指征进行）。使用 CT 扫描进行影像学监测的频率不超过每 6 个月一次，直至治疗完成后的前 5 年，此后不超过每年一次。ISRT 治疗无效的患者应按照 III 期或 IV 期疾病的描述进行管理。

对于巨块型（I 期或连续 II 期）或非连续 II 期疾病患者，建议使用抗 CD20 单克隆抗体 (MAB) 联合或不联合化疗（伴或不伴 ISRT）。在 2B 类建议中增加了 ISRT。在 ISRT 潜在毒性超出潜在临床获益的情况下，可能适合开展观察。对于治疗完成后达到 CR 或 PR 的患者，建议开展临床随访，包括完整的病史和体格检查、实验室评估和影像学监测（如上所述）。对于 III 期或 IV 期疾病，应按照以下描述对无缓解疾病的患者进行管理。

III-IV 期

建议对无治疗指征的患者开展观察。仅当患者出现治疗指征时（基于改良的 GELF 标准），才应开始治疗。用于确定治疗开始的改良标准包括：

可归因于 FL 的症状（不限于 B 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（单个肿块 > 7 cm 或 3 个或 3 个以上肿块 > 3 cm）；脾肿大；至少 6 个月内持续进展。

在边缘区淋巴瘤的化学免疫治疗一节中，讨论了针对一线治疗的建议治疗方案。

一线巩固治疗或扩展治疗

建议对一线治疗达到 CR 或 PR 的患者开展观察。

在对利妥昔单抗单药诱导治疗有应答的低肿瘤负荷、非滤泡性、惰性 B 细胞 NHL 患者开展的探索性研究中，评价了利妥昔单抗维持治疗（每 3 个月利妥昔单抗单次给药，直至治疗失败）或利妥昔单抗再治疗（每次病情进展时利妥昔单抗每周一次 ×4，直至治疗失败）。⁵⁸ 利妥昔单抗诱导治疗后的 ORR 为 40%（MZL 患者为 52%）。从随机化开始中位 4 年后，与利妥昔单抗再治疗相比，利妥昔单抗维持治疗显著改善了治疗失败时间 (TTTF)（分别为 5 年和 1 年； $P = 0.012$ ）。对于最初接受利妥昔单抗单药治疗的患者，建议接受利妥昔单抗巩固治疗（375 mg/m²，每 12 周给药一次）。

二线与后续治疗

通常一线治疗后疾病复发或疾病进展的患者将从第二阶段观察中获益。除其他因素外，复发性/难治性或疾病进展的治疗考量和指征包括改良的 GELF 标准，包括：可归因于 MZL 的症状（不限于 B 症状）；危及终末器官功能；继发于淋巴瘤的显著血细胞减少；巨块型病变；脾肿大；至少 6 个月内持续进展。

疾病进展后应进行病理复查以排除转化，尤其是在 LDH 水平升高、某一部分不成比例生长、发生结外疾病或发生新的全身症状的情况下。

标准摄取值 (SUV) 较高的部位应怀疑是否存在转化。尽管如此，阳性 PET/CT 扫描不能取代活检；相反，PET/CT 扫描的结果应被用于指导活检，以提高活检的诊断率。

在 *边缘区淋巴瘤的化学免疫治疗* 一节中，讨论了针对二线治疗的建议治疗方案。

二线巩固或延长剂量

根据 GADOLIN 研究的结果，将奥妥珠单抗维持治疗（每 8 周 1 g，共给药 12 次）作为接受苯达莫司汀 + 奥妥珠单抗治疗的利妥昔单抗难治性疾病患者的一种选择。⁵⁹

高剂量治疗后进行自体干细胞挽救 (HDT/ASCR) 与复发性或难治性疾病患者的生存获益相关。⁶⁰⁻⁶² 纳入 HDT/ASCR 作为二线治疗缓解疾病患者的巩固治疗选择。对于高度选择的患者也可考虑异基因造血细胞移植 (HCT)。^{61,63}

脾边缘区淋巴瘤

SMZL 的特征为所有病例均存在脾肿大情形，在大量或伴有血细胞减少时可能出现症状。^{55,64} 周围淋巴结一般不受累而脾门淋巴结常受累。⁶⁴ 约 1/3 的 SMZL 患者还可见胸部或腹部淋巴结受累。⁵⁵ 此外，大多数患者（约 85%）存在骨髓受累，30% 至 50% 的患者出现外周血受累。^{55,64} SMZL 的病程通常是惰性的，尽管大多数患者表现为晚期疾病。在一项评价 124 例非 MALT 型 MZL 患者临床结局的回顾性研究中，59 例 SMZL 患者亚组的中位至疾病进展时间 (TTP) 和中位 OS 分别为 7 年和 9 年。⁵⁵ 在利妥昔单抗时代接受治疗的 64 例 SMZL 患者的一项队列分析中，中位随访 38 个月后，估计的中位 PFS 和 OS 分别为 53 个月和 156 个月。⁶⁵

诊断

需要对活检材料进行充分的血液病理学审查和免疫表型分析以确立诊断。SMZL 的诊断要求骨髓受累 ± 外周血受累，伴免疫球蛋白 (Ig) 轻链限制的小淋巴细胞受累，缺乏其他小 B 细胞肿瘤的特征性表现（即 CD5、CD10、cyclin D1）。IHC 抗原谱推荐标志物包括 CD20、CD3、CD5、CD10、CD21 或 CD23、CD43、κ/λ、IgD、CCND1、BCL2 和 annexin A1；流式细胞仪分析的推荐标志物包括 CD19、CD20、CD5、CD23、CD10、CD43 和 CD103。SMZL 的典型免疫表型为 CD5-、CD10-、CD20 +、CD23-/+、CD43-、cyclin D1-、BCL2 滤泡-、annexin a1-、CD103-，并同时伴有 IgM 和 IgD 表达。这种淋巴瘤与 CLL 的区别在于 CD5 不表达、CD20 强表达和 CD23 表达多变，与毛细胞白血病 (HCL) 的区别在于 CD103 不表达。

SMZL 在脾切除术时得到最明确诊断，因为免疫表型无特异性，骨髓形态学特征可能无诊断价值。尽管如此，在脾肿大（小或无 M 成分）和骨髓特征性窦内淋巴细胞浸润的患者中，如果免疫表型一致，骨髓活检可为针对提供强烈提示。有时可能在石蜡切片中存在可检测的浆细胞样分化伴胞浆 Ig。在这种情况下，鉴别诊断可能包括 WM/LPL。MYD88 突变分析⁷⁻¹⁰ 和 BRAF 突变分析可分别对 SMZL 与 WM/LPL 和 HCL 加以区分。

检查

SMZL 的初步检查与其他惰性淋巴瘤相似。应进行全面体格检查并评估体能状态。实验室评价应包括 CBC + 分类计数和血小板、生化全项以及血清 LDH 水平测量。应进行血清蛋白电泳 (SPEP) 和/或定量 Ig 水平的测定。如果检测到 Ig 或单克隆 Ig 升高，通过血液免疫固定进行进一步表征可能是有用的。应评价骨髓活检（抽吸或不抽吸）。应对所有患者进行 HCV 检测，HBV 检测适用于由于存在病毒再激活的风险而考虑接受包含利妥昔单抗的治疗方案的患者。其他有用的评价可能包括用于检测通常与丙型

肝炎相关的异常蛋白质的冷球蛋白检测，以及用于评价自身免疫性溶血性贫血的直接 Coombs 试验。

适当的影像学检查包括胸部/腹部/骨盆增强 CT 扫描和/或全身 PET/CT。如果患者正在考虑接受含蒽环类抗生素或蒽醌类抗生素的治疗方案，则应进行 MUGA 扫描/超声心动图检查。

治疗

对于无症状患者，可能不会观察到脾肿大或进行性血细胞减少，直至出现治疗指征。^{66,67} 出现脾肿大的患者应根据其 HCV 血清学状态进行治疗。

建议对 HCV 阳性患者开展肝病学评价，对肝炎治疗无矛盾的患者应开始适当的抗病毒治疗。基于干扰素 (IFN) 的抗病毒治疗已被证明可诱导 HCV 阳性 MZL 患者的病毒学和血液学应答。⁶⁸⁻⁷³ 在对 134 例 HCV 阳性惰性 B 细胞 NHL 患者 (36 例 SMZL 患者) 开展的一项回顾性系列研究中，接受 IFN 或聚乙二醇化-IFN 抗病毒治疗 ± 利巴韦林作为一线治疗的患者中 (n = 100; 23 例 SMZL 患者)，ORR 和 CR 率分别为 77% (SMZL 患者为 65%) 和 47%，在 78% 的患者中观察到持续病毒学应答。中位缓解持续时间为 33 个月。中位随访 4 年，5 年 PFS 和 OS 率分别为 63% 和 92%。据报道，联合使用直接抗病毒药物 (DAAs) 的无 IFN 抗病毒治疗也是有效的，导致在 HCV 阳性 MZL 患者中淋巴组织增生性疾病缓解率较高。⁷⁴ 对于抗病毒治疗无缓解或有肝炎治疗禁忌证的患者，HCV 阴性患者应按如下所述进行处理。

对于无症状的 HCV 阴性患者，可予以观察。利妥昔单抗单药治疗 (± 利妥昔单抗维持治疗) 缓解率高，缓解持久，是有症状 (血细胞减少或脾肿大、体重减轻、早饱或腹痛症状) 患者的首选治疗。⁷⁵⁻⁷⁹ 在一项评估利用利妥昔单抗治疗 43 例 SMZL 患者的回顾性研究中，利妥昔单抗单药治疗使得 ORR 达到 100%，79% 的患者达到 CR，且毒性较小。⁷⁷ 与单纯脾切除术 (29%) 或单纯化疗 (25%) 相比，含利妥昔单抗治疗 ± 脾切除术 (79%) 的 3 年 DFS 更有利。⁷⁷ 在该项小型回顾性研究中，接受脾切除术

的患者使用利妥昔单抗达到 CR 的可能性 (100%) 高于未接受脾切除术的患者 (67%)。

如果疾病对利妥昔单抗无应答，建议进行脾切除术。在回顾性研究中，脾切除术 ± 化疗显示出有利的结局，中位 OS 超过 10 年，10 年 OS 率为 61% 至 84%。^{4,67,80-84} 肺炎球菌和脑膜炎球菌疫苗接种应在脾切除术前至少 2 周进行。

治疗后应定期监测患者。应每 3 至 6 个月开展一次临床随访 (包括重复诊断检查和影像学检查，根据临床指征)，持续 5 年，随后每年或根据临床指征进行随访。在复发患者中，建议对无任何治疗指征的患者开展观察。对有治疗指征的患者建议行脾切除术、ISRT 或化学免疫治疗。一线治疗 (针对初治患者) 或二线治疗 (针对既往接受过利妥昔单抗治疗的患者) 的推荐治疗方案讨论见 *边缘区淋巴瘤的化学免疫治疗*。

边缘区淋巴瘤的化学免疫治疗

NCCN B 细胞淋巴瘤专家组将所有治疗方案分为 3 类 (基于证据、疗效、毒性、既存合并症和某些情况下获得某些药物的渠道)，即首选治疗方案、其他推荐治疗方案、以及在某些情况下有用的治疗方案。

一线治疗：首选方案

抗 CD20 单克隆抗体的化学免疫治疗苯达莫司汀 + 利妥昔单抗 (BR)、RCHOP (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松) 或 RCVP (环磷酰胺、长春新碱、泼尼松) 作为首选方案。

在多中心随机 III 期研究 (纳入 67 例 MZL 患者的 StiL NHL1) 中，除 MZL 外，BR 在所有组织学亚型的惰性淋巴瘤中的 PFS 均优于 RCHOP ($P = .32$)。^{85,86} III 期随机研究 (BRIGHT) 也表明，在既往未经治疗的惰性淋巴瘤或 MCL 患者中，BR 在 PFS 方面不劣于 RCHOP 或 RCVP。^{87,88}

该研究纳入 46 例 MZL 患者（28 例患者随机接受 BR，18 例患者随机接受 RCHOP 或 RCVP）。在 MZL 患者亚组中，BR 和 RCHOP/RCVP 的 ORR 分别为 92% (20% CR) 和 71% (24% CR)。

在小型临床研究中也证实了 BR 和 RCVP 作为一线治疗的疗效，这些研究专门评价了这些方案在 MZL 患者中的疗效。⁸⁹⁻⁹⁴ 在一项针对 60 例既往未经治疗 MALT 淋巴瘤患者（20 例胃 MALT 淋巴瘤患者；34 例非胃 MALT 淋巴瘤患者）开展的多中心 II 期研究 (MALT 2008-01) 中，治疗 3 个周期后，BR 治疗的 ORR 为 100% (75%CR)，胃 MALT 淋巴瘤患者的 CR 率显著更高 (90% vs. 62%; $P = 0.023$)。⁸⁹ 完成 6 个周期后，ORR 和 CR 率分别为 100% 和 98%，基于原发疾病部位无显著差异。中位观察 82 个月后，所有患者的 7 年 EFS 率为 88%（胃 MALT 淋巴瘤患者为 90%，非胃 MALT 淋巴瘤患者为 84%）。在针对 56 例接受 BR 作为一线治疗的 SMZL 患者开展的 II 期研究 (BRISMA) 中，ORR 和 CR 率分别为 91% 和 73%。3 年 PFS 和 OS 率分别为 90% 和 96%。⁹² 在针对 40 例晚期 MZL 患者开展的 II 期研究中，RCVP 的 ORR 为 88% (60% CR)。⁹³ 中位随访 38 个月后，估计 3 年 PFS 和 OS 率分别为 59% 和 95%。此外，RCVP 方案对于不符合幽门螺杆菌根除治疗或对幽门螺杆菌根除治疗药物耐药的胃 MALT 淋巴瘤患者也有效。⁹⁴

在针对既往未经治疗晚期 MZL 患者（195 例患者）开展的临床试验中，评价了奥妥珠单抗与利妥昔单抗联合化疗（苯达莫司汀、CHOP 或 CVP）的疗效和安全性，中位随访 38 个月后，研究组之间在 ORR 和 PFS 尚的差异不具有临床意义。⁹⁵ 尽管如此，奥妥珠单抗组的 3 至 5 级不良事件发生率高于利妥昔单抗组。不建议将基于奥妥珠单抗的化疗作为 MZL 患者的一线治疗。

利妥昔单抗

如前所述，利妥昔单抗单药治疗在 MALT 淋巴瘤^{47,48,51-53} 和 SMZL 中表现出活性。⁷⁵⁻⁷⁹ 其是 SMZL 患者的首选初始治疗方案。

一线治疗：其他推荐方案

Ibritumomab tiuxetan 和来那度胺 + 利妥昔单抗被纳入 2B 类建议。

Ibritumomab tiuxetan

在针对 16 例既往未经治疗 MZL 患者开展的一项 II 期研究显示，ibratumomab tiuxetan 的 ORR 为 88% (50% CR; 31% PR)。⁹⁶ 中位随访 66 个月，中位 PFS 为 48 个月，未达到中位 OS。5 年 PFS 和 OS 率分别为 40% 和 72%。

如果考虑采用 ibritumomab tiuxetan，建议双侧骨髓活检，且病理学人员应提供髓中受累的总体细胞成分的百分比。截至 2010 年，更新显示使用 ibritumomab tiuxetan 存在增加 MDS 风险的趋势。因此，应针对已知 MDS 标志物进行核型 ± FISH 检测。

来那度胺 + 利妥昔单抗

在未经治疗的晚期惰性淋巴瘤患者（ $n = 110$ ；30 例 MZL 患者）中评价来那度胺 + 利妥昔单抗的 II 期试验中，MZL 患者亚组的 ORR 为 89% (67%CR; 22%PR)，中位 PFS 为 54 个月。⁹⁷

来那度胺单药治疗或与利妥昔单抗联合治疗在 MALT 淋巴瘤患者中也显示出活性，ORR 分别为 61% (33% CR; 28% PR) 和 80% (54% CR; 26% PR)。^{98,99}

二线与后续治疗

抗 CD20 MAB 的替代非交叉耐药化学免疫治疗（苯达莫司汀与奥妥珠单抗或利妥昔单抗、RCHOP 或 RCVP），^{59,100,101} 来那度胺 ± 利妥昔单抗、^{102,103} 利妥昔单抗单药治疗，⁵¹ 或 ibritumomab tiuxetan¹⁰⁴ 作为复发/难治性疾病的选择。伊布替尼和磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制剂（艾达拉里斯、copanlisib 和度维利塞）在复发性或难治性 MZL 治疗

中显示出有前景的活性。¹⁰⁵⁻¹⁰⁸ FDA 还批准伊布替尼用于治疗复发性/难治性 MZL。

苯达莫司汀 + 奥妥珠单抗

GADOLIN 研究（413 例患者：47 例患者患有 MZL；28 例患者随机接受苯达莫司汀 + 奥妥珠单抗治疗；19 例患者随机接受苯达莫司汀单药治疗）证实，在利妥昔单抗难治性惰性 NHL 患者中，与苯达莫司汀单药治疗相比，苯达莫司汀 + 奥妥珠单抗联合治疗后奥妥珠单抗维持治疗实现的 PFS 的显著延长。⁵⁹ 中位随访 32 个月后，对于总体意向治疗研究人群，苯达莫司汀 + 奥妥珠单抗的中位 PFS 显著长于苯达莫司汀单药治疗（26 个月 vs. 14 个月； $P < 0.001$ ）。

来那度胺 + 利妥昔单抗

在评价来那度胺 + 利妥昔单抗随后维持治疗复发性/难治性惰性 NHL 患者（155 例患者；27 例 MZL 患者）的 MAGNIFY 试验中，来那度胺 + 利妥昔单抗诱导治疗使得 MZL 患者亚组的 ORR 达到 55% (45% CR)。¹⁰³ 在比较来那度胺 + 利妥昔单抗与利妥昔单抗单药治疗复发性/难治性惰性淋巴瘤患者（ $n = 358$ ；63 例患者患有 MZL）的多中心、双盲、随机化 III 期研究 (AUGMENT) 中，在 MZL 患者亚组中来那度胺 + 利妥昔单抗的 ORR (64% [29% CR；35% PR]) 比利妥昔单抗单药治疗 (44% [13% CR；31% PR]) 更高，针对除 MZL 外的所有组织学亚型的惰性淋巴瘤 (HR: 1.0；95%CI, 0.47–2.13)，PFS 改善有利于来那度胺 + 利妥昔单抗。¹⁰⁹ 中位随访 28 个月后，来那度胺 + 利妥昔单抗和利妥昔单抗单药治疗 MZL 患者亚组的估计 2 年 OS 率分别为 82% 和 94%。

BTK 抑制剂

伊布替尼和泽布替尼是 FDA 批准的两种 BTK 抑制剂，用于治疗复发/难治性 MZL。^{105,110}

在针对 60 例复发性或难治性 MZL 患者开展的一项多中心 II 期研究中（既往接受基于抗 CD20 MAB 方案治疗后），接受伊布替尼治疗使得 ORR 达到 48%（3% CR 和 45% PR）。¹⁰⁵ 中位随访 19 个月后，中位 PFS 为 14 个月。按亚型列出的结外 MZL 中位 PFS 为 14 个月，SMZL 为 19 个月，NMZL 为 8 个月。尚未达到中位 OS，且 18 个月估计 OS 率为 81%。感染 (19%)、贫血 (14%)、肺炎 (8%) 和疲乏 (6%) 是最常见的 ≥ 3 级不良事件。

根据 MAGNOLIA 试验的结果，最近 FDA 批准泽布替尼用于治疗至少一种先前基于抗 CD20-mAb 的方案后复发性或难治性 MZL。II 期多中心 MAGNOLIA 试验包括 68 例复发/难治性 MZL 患者 ≥ 1 线治疗（包括 ≥ 1 个基于抗 CD20-mAb 的方案）。¹¹⁰ 16 个月中位随访，在 65 名可评估疗效的患者中，泽布替尼的 ORR 为 68%（由独立审查委员会评估；26% CR）。未达到 PFS 中位数，12 个月和 15 个月的 PFS 率均为 83%。在所有亚型中观察到反应，结外、结内、脾和不确定亚型的 ORR 分别为 64% (40% CR)、76% (20% CR)、67% (8% CR) 和 50% (25% CR)。感染 (46%)、腹泻 (22%)、中性粒细胞减少 (13%)、血小板减少 (13%)、心房颤动/扑动 (3%) 和高血压 (3%) 是最常见的所有级别的不良事件。分别有 10% 和 16% 的患者报告出现 ≥ 3 级的中性粒细胞减少和感染。

伊布替尼和泽布替尼是适合复发性/难治性 MZL 老年或体弱患者二线 and 后续治疗的首选方案。泽布替尼可被视为对伊布替尼有禁忌证或不耐受的复发/难治性 MZL 患者的一种选择。^{111,112}

PI3K 抑制剂

Umbralisib 是 FDA 批准用于 MZL 的唯一 PI3K 抑制剂。在前述 UNITY-NHL 试验中，纳入 69 例先前接受 ≥ 1 次基于抗 CD20 单克隆抗体方案治疗的复发性/难治性惰性 MZL 患者，Umbralisib 的 ORR 为 49%（16% CR 和 33% PR）。¹¹³ 所有亚型的 ORR 均具有可比性（MALT 淋巴瘤和脾脏 MZL 的 ORR 均为 45%；节点 MZL 为 60%）。中位随访 28 个月，

中位 PFS 未达到，估计 2 年 PFS 率为 51%。与其他 3 种可用的 PI3K 抑制剂相比，Umbralisib 还具有更出色的毒性特征，并且与 TEAE 相关的低停药率相关（如上所述）。

其他 P13K 抑制剂（copanlisib、度维利塞和艾代拉里斯）在复发性/难治性 MZL 中显示出良好的活性，但尚未获得 FDA 批准用于治疗复发性/难治性 MZL。

在一项回顾性分析中评价了艾代拉里斯在 21 例 MZL 患者亚组中的安全性和疗效（入组 2 项用于评价艾代拉里斯治疗复发性/难治性惰性 NHL 患者的临床研究），伊布替尼的 ORR 分别为 33% 和 47%。中位 PFS 为 7 个月。¹⁰⁶

在 CHRONOS-1 试验的亚组分析中（142 例既往接受过 ≥2 线治疗的复发性/难治性惰性 NHL 患者；23 例患者患有 MZL），copanlisib ORR 达到 70% (13% CR)。¹⁰⁷ 中位治疗持续时间 23 周后，估计 85% 的患者在 9 个月时病情得到缓解。

在针对 129 例利妥昔单抗和化疗或放射免疫治疗均难治的惰性 NHL 患者评价度维利塞安全性和疗效的 II 期研究 (DYNAMO) 中，duvelisib 使得 ORR 达到 47% (MZL 患者亚组为 39% [n = 18])。¹⁰⁸ 估计的中位缓解持续时间和中位 PFS 分别为 10 个月和 9.5 个月。

基于这些结果，艾代拉里斯、copanlisib 和度维利塞被列为经过两种先前治疗后复发性/难治性 MZL 患者的三线治疗选择。¹¹⁴⁻¹¹⁶

Ibritumomab tiuxetan

还证实了 ibritumomab tiuxetan 在复发性或难治性结外 MZL 患者中的临床活性。¹⁰⁴ 在一项针对 30 例患者开展的小型研究中，ibritumomab tiuxetan 的 ORR 为 90% (77% CR; 13% PR)。中位随访 5 年后，12 例仍处于 CR。Ibritumomab tiuxetan 作为 2B 类推荐选项被纳入。

老年或体弱患者的推荐治疗方案

利妥昔单抗单药治疗是未经治疗以及复发性/难治性疾病老年或体弱患者的首选治疗选择。Ibritumomab tiuxetan 和烷化剂化疗（环磷酰胺或苯丁酸氮芥）± 利妥昔单抗作为替代方案。¹¹⁷⁻¹¹⁹

在一项针对 49 例胃 MALT 淋巴瘤患者评价苯丁酸氮芥 + 利妥昔单抗与利妥昔单抗单药治疗的研究中，苯丁酸氮芥 + 利妥昔单抗在 t(11;18) 阳性疾病患者中比利妥昔单抗单药治疗更有效，而在 t(11;18) 阴性疾病患者中，利妥昔单抗单药治疗与苯丁酸氮芥 + 利妥昔单抗治疗同样有效。¹¹⁷ 在国际随机 IELSG-19 试验中，评价了苯丁酸氮芥 + 利妥昔单抗与苯丁酸氮芥或利妥昔单抗的联合用药，单药治疗既往未接受过治疗的 MALT 淋巴瘤患全身抗癌治疗，在苯丁酸氮芥基础上 + 利妥昔单抗可显著改善 EFS。¹¹⁸ 中位随访 7 年，苯丁酸氮芥 + 利妥昔单抗的 5 年 EFS 率为 68%，而苯丁酸氮芥和利妥昔单抗单药治疗的 5 年 EFS 率分别为 51% 和 50%。治疗组之间的 5 年 OS 率无显著差异。环磷酰胺 + 利妥昔单抗可有效治疗不适合脾切除术的 SMZL 虚弱患者，使得 ORR 达到 87%，中位 PFS 为 20 个月。¹¹⁹

组织学转化的边缘区淋巴瘤

在所有亚型中，MZL 向 DLBCL 的组织学转化的年发生率约为 3% 至 5%，通常与较差的临床结局相关。^{120,121} IPI 评分高风险、LDH 升高和 B 症状、MZL 诊断时多个粘膜部位和 > 4 个淋巴结部位受累以及初始治疗后未达到 CR 被报告为 DLBCL 组织学转化的风险因素。¹²⁰⁻¹²³

治疗选择

组织学转化的 MZL 通常采用推荐用于 DLBCL 的化学免疫治疗方案进行管理。尽管如此，没有来自随机研究的数据支持最佳治疗，因为临床试验通常排除了该组患者。

对于转化前接受最低剂量（仅 ISRT 或包括利妥昔单抗在内的 1 个疗程单药治疗）或未接受化疗的患者，建议采用基于蒽环类抗生素的化学免疫治疗（采用推荐用于 DLBCL 一线治疗的方案，除非存在禁忌证）± ISRT。观察或进行 HDT/ASCR 或异基因 HCT（在特选定的患者中）巩固治疗 ± ISRT（如果之前未给予），作为达到 CR 或 PR 患者的治疗选择。或者，达到 PR 的患者可以接受 ibritumomab tiuxetan 或 ISRT 治疗局部残留既往未接受放疗疾病和/或残留 FDG 高摄取疾病。推荐用于 DLBCL 的二线治疗方案 ibritumomab tiuxetan 或最佳支持治疗被纳入作为无缓解或疾病进展患者的治疗选择。

入组适当的临床试验是转化前接受过多种既往治疗的患者的首选。在无适当临床试验的情况下，治疗选择包括 ibritumomab tiuxetan、ISRT 化学免疫治疗（DLBCL 二线治疗方案）± ISRT 或最佳支持治疗。观察或进行 HDT/ASCR 或异基因 HCT（在特选定的患者中）巩固治疗 ± ISRT（如果之前未给予），作为对初始治疗有应答疾病患者的治疗选择。如果患者是附加治疗的候选者，则无缓解或疾病进展的患者可接受任何初始治疗选择（既往未接受）。

HDT/ASCR 和异基因 HCT 可能是选定的组织学转化 MZL 患者的合理治疗选择。¹²⁴ HDT/ASCR 或异基因 HCT 的疗效尚未在前瞻性对照研究中得到证实。对于达到 PR 的患者，应考虑在移植前进行附加全身治疗 ± ISRT 以诱导 CR。如果在开始附加治疗前 PET 阳性，应强烈考虑重复活检。如果转化与广泛 MZL 共存，则达到 CR 的患者应考虑利妥昔单抗维持治疗。

参考文献

1. Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017.
2. Khalil MO, Morton LM, Devesa SS, et al. Incidence of marginal zone lymphoma in the United States, 2001-2009 with a focus on primary anatomic site. *Br J Haematol* 2014;165:67-77. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24417667>.
3. Zucca E, Bertoni F, Vannata B, Cavalli F. Emerging role of infectious etiologies in the pathogenesis of marginal zone B-cell lymphomas. *Clin Cancer Res* 2014;20:5207-5216. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25320370>.
4. Arcaini L, Paulli M, Boveri E, et al. Splenic and nodal marginal zone lymphomas are indolent disorders at high hepatitis C virus seroprevalence with distinct presenting features but similar morphologic and phenotypic profiles. *Cancer* 2004;100:107-115. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14692030>.
5. Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, et al. Prevalence of HCV infection in nongastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Ann Oncol* 2007;18:346-350. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071937>.
6. Berger F, Traverse-Glehen A, Felman P, et al. Clinicopathologic features of Waldenstrom's macroglobulinemia and marginal zone lymphoma: are they distinct or the same entity? *Clin Lymphoma* 2005;5:220-224. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794852>.
7. Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012;367:826-833. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22931316>.
8. Gachard N, Parrens M, Soubeyran I, et al. IGHV gene features and MYD88 L265P mutation separate the three marginal zone lymphoma entities and Waldenstrom macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphomas. *Leukemia* 2013;27:183-189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22944768>.
9. Varettoni M, Arcaini L, Zibellini S, et al. Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. *Blood* 2013;121:2522-2528. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23355535>.
10. Xu L, Hunter ZR, Yang G, et al. MYD88 L265P in Waldenstrom macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction. *Blood* 2013;121:2051-2058. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23321251>.
11. U.S. National Library of Medicine Key MEDLINE® Indicators Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html.
12. Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood* 2000;95:802-806. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10648389>.
13. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 2003;101:2489-2495. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12456507>.
14. Thieblemont C, Bastion Y, Berger F, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 108 patients. *J Clin Oncol* 1997;15:1624-1630. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9193362>.
15. Ueda K, Terui Y, Yokoyama M, et al. Non-gastric advanced mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma has worse prognosis than gastric MALT lymphoma even when treated with rituximab-containing chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2013;54:1928-1933. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23216271>.

16. Farinha P, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:6370-6378. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16155022>.
17. Auer IA, Gascoyne RD, Connors JM, et al. t(11;18)(q21;q21) is the most common translocation in MALT lymphomas. *Ann Oncol* 1997;8:979-985. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9402171>.
18. Murga Penas EM, Hinz K, Roser K, et al. Translocations t(11;18)(q21;q21) and t(14;18)(q32;q21) are the main chromosomal abnormalities involving MLT/MALT1 in MALT lymphomas. *Leukemia* 2003;17:2225-2229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12931213>.
19. Willis TG, Jadayel DM, Du MQ, et al. Bcl10 is involved in t(1;14)(p22;q32) of MALT B cell lymphoma and mutated in multiple tumor types. *Cell* 1999;96:35-45. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9989495>.
20. Liu H, Ye H, Dogan A, et al. T(11;18)(q21;q21) is associated with advanced mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma that expresses nuclear BCL10. *Blood* 2001;98:1182-1187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11493468>.
21. Streubel B, Lamprecht A, Dierlamm J, et al. T(14;18)(q32;q21) involving IGH and MALT1 is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Blood* 2003;101:2335-2339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12406890>.
22. Streubel B, Vinatzer U, Lamprecht A, et al. T(3;14)(p14.1;q32) involving IGH and FOXP1 is a novel recurrent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Leukemia* 2005;19:652-658. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15703784>.
23. Kahl B, Yang D. Marginal zone lymphomas: management of nodal, splenic, and MALT NHL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:359-364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074110>.
24. Isaacson PG, Spencer J. Gastric lymphoma and Helicobacter pylori. *Important Adv Oncol* 1996:111-121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8791131>.
25. Wotherspoon AC. Gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and Helicobacter pylori. *Annu Rev Med* 1998;49:289-299. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9509264>.
26. Ye H, Liu H, Raderer M, et al. High incidence of t(11;18)(q21;q21) in Helicobacter pylori-negative gastric MALT lymphoma. *Blood* 2003;101:2547-2550. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12517817>.
27. Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A, Stolte M. Helicobacter pylori associated gastric B cell MALT lymphoma: predictive factors for regression. *Gut* 2001;48:290-292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11171813>.
28. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestreaux A, et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to H. pylori eradication. *Gastroenterology* 2002;122:1286-1294. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11984515>.
29. Pavlick AC, Gerdes H, Portlock CS. Endoscopic ultrasound in the evaluation of gastric small lymphocytic mucosa-associated lymphoid tumors. *J Clin Oncol* 1997;15:1761-1766. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164183>.
30. Sackmann M, Morgner A, Rudolph B, et al. Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of Helicobacter pylori is predicted by endosonographic staging. MALT Lymphoma Study Group. *Gastroenterology* 1997;113:1087-1090. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9322502>.
31. Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, et al. Predictive value of endoscopic ultrasonography for regression of gastric low grade and high grade MALT lymphomas after eradication of Helicobacter pylori. *Gut* 2001;48:454-460. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11247887>.

32. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol* 1994;5:397-400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8075046>.
33. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-577. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8102719>.
34. Steinbach G, Ford R, Guber G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:88-95. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10419446>.
35. Montalban C, Santon A, Boixeda D, et al. Treatment of low grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in stage I with *Helicobacter pylori* eradication. Long-term results after sequential histologic and molecular follow-up. *Haematologica* 2001;86:609-617. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11418369>.
36. Chen L, Lin J, Tai J, et al. Long-term results of anti-*Helicobacter pylori* therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1345-1353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16174856>.
37. Wundisch T, Thiede C, Morgner A, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol* 2005;23:8018-8024. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16204012>.
38. Stathis A, Chini C, Bertoni F, et al. Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Ann Oncol* 2009;20:1086-1093. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19193705>.
39. Andriani A, Miedico A, Tedeschi L, et al. Management and long-term follow-up of early stage *H. pylori*-associated gastric MALT-lymphoma in clinical practice: an Italian, multicentre study. *Dig Liver Dis* 2009;41:467-473. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18945654>.
40. Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut* 2012;61:507-513. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21890816>.
41. Aviles A, Nambo MJ, Neri N, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the stomach: results of a controlled clinical trial. *Med Oncol* 2005;22:57-62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15750197>.
42. Koch P, Probst A, Berdel WE, et al. Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German multicenter study (GIT NHL 02/96). *J Clin Oncol* 2005;23:7050-7059. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16129843>.
43. Vrieling C, de Jong D, Boot H, et al. Long-term results of stomach-conserving therapy in gastric MALT lymphoma. *Radiother Oncol* 2008;87:405-411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18343513>.
44. Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, et al. Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer* 2010;116:3815-3824. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564130>.
45. Teckie S, Qi S, Chelius M, et al. Long-term outcome of 487 patients with early-stage extra-nodal marginal zone lymphoma. *Ann Oncol* 2017;28:1064-1069. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28327924>.
46. Schmelz R, Miehke S, Thiede C, et al. Sequential *H. pylori* eradication and radiation therapy with reduced dose compared to standard dose for gastric MALT lymphoma stages IE & IIE: a prospective randomized trial. *J Gastroenterol* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30327875>.
47. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJM, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for

anti-Helicobacter pylori therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:1979-1983. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668468>.

48. Amiot A, Levy M, Copie-Bergman C, et al. Rituximab, alkylating agents or combination therapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a monocentric non-randomised observational study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:619-628. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24467480>.

49. Mazloom A, Rodriguez A, Ha CS, et al. Incidence of gastric involvement in patients with nongastrointestinal extranodal marginal zone lymphoma. *Cancer* 2011;117:2461-2466. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24048794>.

50. Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, et al. Nongastric marginal-zone B-cell MALT lymphoma: prognostic value of disease dissemination. *Oncologist* 2006;11:285-291. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16549813>.

51. Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C, et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2003;102:2741-2745. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12842999>.

52. Okamura I, Imai H, Mori K, et al. Rituximab monotherapy as a first-line treatment for pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Int J Hematol* 2015;101:46-51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25378228>.

53. Tuncer S, Tanyildiz B, Basaran M, et al. Systemic Rituximab Immunotherapy in the Management of Primary Ocular Adnexal Lymphoma: Single Institution Experience. *Curr Eye Res* 2015;40:780-785. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25247376>.

54. Nathwani BN, Anderson JR, Armitage JO, et al. Marginal zone B-cell lymphoma: A clinical comparison of nodal and mucosa-associated lymphoid tissue types. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1999;17:2486-2492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561313>.

55. Berger F, Felman P, Thieblemont C, et al. Non-MALT marginal zone B-cell lymphomas: a description of clinical presentation and outcome in

124 patients. *Blood* 2000;95:1950-1956. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10706860>.

56. Olszewski AJ, Castillo JJ. Survival of patients with marginal zone lymphoma: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer* 2013;119:629-638. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22893605>.

57. Starr AG, Caimi PF, Fu P, et al. Dual institution experience of nodal marginal zone lymphoma reveals excellent long-term outcomes in the rituximab era. *Br J Haematol* 2016;175:275-280. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27443247>.

58. Williams ME, Hong F, Gascoyne RD, et al. Rituximab extended schedule or retreatment trial for low tumour burden non-follicular indolent B-cell non-Hodgkin lymphomas: Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402. *Br J Haematol* 2016;173:867-875. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26970533>.

59. Cheson BD, Chua N, Mayer J, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol* 2018;36:2259-2266. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29584548>.

60. Li L, Bierman P, Vose J, et al. High-dose therapy/autologous hematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory marginal zone non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11:253-256. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21658651>.

61. Shimoni A. The role of stem-cell transplantation in the treatment of marginal zone lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2017;30:166-171. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28288712>.

62. Avivi I, Arcaini L, Ferretti VV, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in marginal zone lymphomas: a retrospective study by the EBMT Lymphoma Working Party and FIL-GITMO. *Br J Haematol* 2018;182:807-815. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29984825>.

63. Dholaria BR, Hammond WA, Roy V, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant for relapsed-refractory, marginal zone lymphoma: a single-center experience. *Leuk Lymphoma* 2018;59:2727-2730. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29566563>.
64. Thieblemont C. Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:307-313. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304396>.
65. Starr AG, Caimi PF, Fu P, et al. Splenic marginal zone lymphoma: excellent outcomes in 64 patients treated in the rituximab era. *Hematology* 2017;22:405-411. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28105889>.
66. Thieblemont C, Felman P, Berger F, et al. Treatment of splenic marginal zone B-cell lymphoma: an analysis of 81 patients. *Clin Lymphoma* 2002;3:41-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12141954>.
67. Iannitto E, Ambrosetti A, Ammatuna E, et al. Splenic marginal zone lymphoma with or without villous lymphocytes. Hematologic findings and outcomes in a series of 57 patients. *Cancer* 2004;101:2050-2057. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15389479>.
68. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:89-94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12110736>.
69. Kelaidi C, Rollot F, Park S, et al. Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphomas. *Leukemia* 2004;18:1711-1716. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284859>.
70. Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. *J Clin Oncol* 2005;23:468-473. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15659492>.
71. Alric L, Besson C, Lapidus N, et al. Antiviral Treatment of HCV-Infected Patients with B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: ANRS HC-13 Lympho-C Study. *PLoS One* 2016;11:e0162965. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27749916>.
72. Arcaini L, Vallisa D, Rattotti S, et al. Antiviral treatment in patients with indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: a study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol* 2014;25:1404-1410. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799461>.
73. Michot JM, Canioni D, Driss H, et al. Antiviral therapy is associated with a better survival in patients with hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas, ANRS HC-13 lympho-C study. *Am J Hematol* 2015;90:197-203. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25417909>.
74. Arcaini L, Besson C, Frigeni M, et al. Interferon-free antiviral treatment in B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection. *Blood* 2016;128:2527-2532. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27605512>.
75. Bennett M, Sharma K, Yegena S, et al. Rituximab monotherapy for splenic marginal zone lymphoma. *Haematologica* 2005;90:856-858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951303>.
76. Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer* 2006;107:125-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700034>.
77. Else M, Marin-Niebla A, de la Cruz F, et al. Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol* 2012;159:322-328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23016878>.
78. Olszewski AJ, Ali S. Comparative outcomes of rituximab-based systemic therapy and splenectomy in splenic marginal zone lymphoma. *Ann Hematol* 2014;93:449-458. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24057925>.

79. Kalpadakis C, Pangalis GA, Sachanas S, et al. Rituximab monotherapy in splenic marginal zone lymphoma: prolonged responses and potential benefit from maintenance. *Blood* 2018;132:666-670. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29914978>.
80. Chacon JI, Mollejo M, Munoz E, et al. Splenic marginal zone lymphoma: clinical characteristics and prognostic factors in a series of 60 patients. *Blood* 2002;100:1648-1654. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12176884>.
81. Milosevic R, Todorovic M, Balint B, et al. Splenectomy with chemotherapy vs surgery alone as initial treatment for splenic marginal zone lymphoma. *World J Gastroenterol* 2009;15:4009-4015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19705496>.
82. Lenglet J, Traulle C, Mounier N, et al. Long-term follow-up analysis of 100 patients with splenic marginal zone lymphoma treated with splenectomy as first-line treatment. *Leuk Lymphoma* 2014;55:1854-1860. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24206091>.
83. Xing KH, Kahlon A, Skinnider BF, et al. Outcomes in splenic marginal zone lymphoma: analysis of 107 patients treated in British Columbia. *Br J Haematol* 2015;169:520-527. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25854936>.
84. Pata G, Bartoli M, Damiani E, et al. Still a role for surgery as first-line therapy of splenic marginal zone lymphoma? Results of a prospective observational study. *Int J Surg* 2017;41:143-149. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28366762>.
85. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381:1203-1210. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23433739>.
86. Rummel MJ, Maschmeyer G, Ganser A, et al. Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent lymphomas: Nine-year updated results from the StiL NHL1 study [abstract]. *J Clin Oncol* 2017;35 (15_suppl):Abstract 7501. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7501.
87. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014;123:2944-2952. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24591201>.
88. Flinn I, Jagt Rvd, Chang JE, et al. First-line treatment of iNHL or MCL patients with BR or R-CHOP/R-CVP: Results of the BRIGHT 5-year follow-up study [abstract]. *J Clin Oncol* 2017;35:Abstract 7500. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7500.
89. Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, et al. Long-term results of a phase 2 study of rituximab and bendamustine for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood* 2017;130:1772-1774. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28801448>.
90. Laribi K, Tempescul A, Ghnaya H, et al. The bendamustine plus rituximab regimen is active against primary nodal marginal zone B-cell lymphoma. *Hematol Oncol* 2017;35:536-541. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27443419>.
91. Castelli R, Bergamaschini L, Deliliers GL. First-line treatment with bendamustine and rituximab, in patients with intermediate-/high-risk splenic marginal zone lymphomas. *Med Oncol* 2017;35:15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29288421>.
92. Iannitto E, Bellei M, Amorim S, et al. Efficacy of bendamustine and rituximab in splenic marginal zone lymphoma: results from the phase II BRISMA/IELSG36 study. *Br J Haematol* 2018;183:755-765. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30407629>.
93. Kang HJ, Kim WS, Kim SJ, et al. Phase II trial of rituximab plus CVP combination chemotherapy for advanced stage marginal zone lymphoma as a first-line therapy: Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) study. *Ann Hematol* 2012;91:543-551. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21922208>.

94. Aguiar-Bujanda D, Llorca-Martinez I, Rivero-Vera JC, et al. Treatment of gastric marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue with rituximab, cyclophosphamide, vincristine and prednisone. *Hematol Oncol* 2014;32:139-144. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24123108>.
95. Herold M, Hoster E, Janssens A, et al. Immunochemotherapy with obinutuzumab or rituximab in a subset of patients in the randomised gallium trial with previously untreated marginal zone lymphoma (MZL). *Hematology Oncology* 2017;35:146-147. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hon.2437> 136.
96. Lossos IS, Fabregas JC, Koru-Sengul T, et al. Phase II study of (90)Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin) in patients with previously untreated marginal zone lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2015;56:1750-1755. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25315074>.
97. Fowler NH, Davis RE, Rawal S, et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1311-1318. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439689>.
98. Kiesewetter B, Troch M, Dolak W, et al. A phase II study of lenalidomide in patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *Haematologica* 2013;98:353-356. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22899582>.
99. Kiesewetter B, Willenbacher E, Willenbacher W, et al. A phase 2 study of rituximab plus lenalidomide for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood* 2017;129:383-385. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27879257>.
100. Kiesewetter B, Mayerhoefer ME, Lukas J, et al. Rituximab plus bendamustine is active in pretreated patients with extragastric marginal zone B cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *Ann Hematol* 2014;93:249-253. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23925930>.
101. Raderer M, Wohrer S, Streubel B, et al. Activity of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin/mitoxantrone, vincristine and prednisone in patients with relapsed MALT lymphoma. *Oncology* 2006;70:411-417. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17220639>.
102. Sacchi S, Marcheselli R, Bari A, et al. Safety and efficacy of lenalidomide in combination with rituximab in recurrent indolent non-follicular lymphoma: final results of a phase II study conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica* 2016;101:e196-199. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26858355>.
103. Coleman M, Andorsky DJ, Yacoub A, et al. Phase IIIB study of lenalidomide plus rituximab followed by maintenance in relapsed or refractory NHL: analysis of marginal zone lymphoma [abstract]. *Hematology Oncology* 2017;35:Abstract 139. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hon.2437> 138.
104. Vanazzi A, Grana C, Crosta C, et al. Efficacy of (9)(0)Yttrium-ibritumomab tiuxetan in relapsed/refractory extranodal marginal-zone lymphoma. *Hematol Oncol* 2014;32:10-15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23696416>.
105. Noy A, de Vos S, Thieblemont C, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood* 2017;129:2224-2232. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28167659>.
106. Martin P, Armas A, Gopal AK, et al. Idelalisib Monotherapy and Durable Responses in Patients with Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma (MZL) [abstract]. *Blood* 2015;126:Abstract 1543. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/1543.abstract>.
107. Dreyling M, Panayiotidis P, Egyed M, et al. Efficacy of Copanlisib Monotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma: Subset Analysis from the CHRONOS-1 Trial [abstract]. *Blood* 2017;130:Abstract 4053. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/4053.abstract.

108. Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM, et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019:[Epub ahead of print]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30742566>.
109. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1188-1199. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30897038>.
110. Opat S, Tedeschi A, Linton K, et al. The Magnolia Trial: Zanubrutinib, A Next-Generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, Demonstrates Safety and Efficacy in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. *Clin Cancer Res* 2021:Online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34526366>.
111. Opat S, Tedeschi A, Linton K, et al. Phase 2 study of zanubrutinib in patients with relapsed/refractory marginal zone lymphoma (MAGNOLIA) [abstract]. EHA Virtual Congress; 2021:Abstract EP783. Available at:
112. Shadman M, Sharman JP, Levy MY, et al. Preliminary results of the phase 2 study of zanubrutinib in patients with previously treated B-cell malignancies intolerant to ibrutinib and/or acalabrutinib [abstract]. *J Clin Oncol* 2021;39:Abstract e19506. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e19506.
113. Fowler NH, Samaniego F, Jurczak W, et al. Umbrisib, a Dual PI3Kdelta/CK1epsilon Inhibitor in Patients With Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* 2021;39:1609-1618. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33683917>.
114. Panayiotidis P, Follows GA, Mollica L, et al. Efficacy and safety of copanlisib in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma. *Blood Adv* 2021;5:823-828. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33560394>.
115. Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM, et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:912-922. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30742566>.
116. Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, deVos S, et al. Outcomes of patients with up to 6 years of follow-up from a phase 2 study of idelalisib for relapsed indolent lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2021;62:1077-1087. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33300385>.
117. Levy M, Copie-Bergman C, Amiot A, et al. Rituximab and chlorambucil versus rituximab alone in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma according to t(11;18) status: a monocentric non-randomized observational study. *Leuk Lymphoma* 2013;54:940-944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22978684>.
118. Zucca E, Conconi A, Martinelli G, et al. Final results of the IELSG-19 randomized trial of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Improved event-free and progression-free survival with rituximab plus chlorambucil versus either chlorambucil or rituximab monotherapy. *J Clin Oncol* 2017;35:1905-1912. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28355112>.
119. Cervetti G, Ghio F, Cecconi N, et al. How to treat splenic marginal zone lymphoma (SMZL) in patients unfit for surgery or more aggressive therapies: experience in 30 cases. *J Chemother* 2017;29:126-129. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27454143>.
120. Meyer AH, Stroux A, Lerch K, et al. Transformation and additional malignancies are leading risk factors for an adverse course of disease in marginal zone lymphoma. *Ann Oncol* 2014;25:210-215. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356632>.
121. Conconi A, Franceschetti S, Aprile von Hohenstaufen K, et al. Histologic transformation in marginal zone lymphomas. *Ann Oncol* 2015;26:2329-2335. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26400898>.
122. Alderuccio JP, Zhao W, Desai A, et al. Risk Factors for Transformation to Higher-Grade Lymphoma and Its Impact on Survival in a Large Cohort of Patients With Marginal Zone Lymphoma From a Single Institution. *J Clin Oncol* 2018;JCO1800138. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30312133>.



NCCN Guidelines 版本 5.2022

B 细胞淋巴瘤

123. Alderuccio JP, Zhao W, Desai A, et al. Short survival and frequent transformation in extranodal marginal zone lymphoma with multiple mucosal sites presentation. Am J Hematol 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30784098>.

124. Villa D, George A, Seymour JF, et al. Favorable outcomes from allogeneic and autologous stem cell transplantation for patients with transformed nonfollicular indolent lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20:1813-1818. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25042735>.

本部分讨论对应于 B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines。上次更新日期：2021 年 9 月 21 日

套细胞淋巴瘤

套细胞淋巴瘤 (MCL) 约占所有新诊断非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 病例的 3%。¹ 由于传统化疗无法治愈疾病，且与惰性淋巴瘤相比，病程通常更具侵袭性，因此认为 MCL 具有惰性和侵袭性 NHL 亚型的不利特征。² MCL 的特征是染色体相互易位 t(11;14)，将 cyclin D1 位点与免疫球蛋白重链并列 (IGH) 基因位点，导致 cyclin D1 的过度表达，诊断 MCL 一般需要 cyclin D1 的表达。³

还报告了具有其他典型免疫表型的 cyclin D1 阴性 MCL，但罕见 (< 5% 的病例)。^{4,5} 在 cyclin D1 和 t(11; 14) 阴性的 MCL 罕见情况下，可观察到 cyclin D2 或 cyclin D3 的过度表达。^{6,7} Cyclin D2 或 cyclin D3 的免疫组织化学 (IHC) 对确定 cyclin D1 阴性 MCL 的诊断没有帮助，因为这些蛋白在其他 B 细胞恶性肿瘤中也有表达。最近一项关于 cyclin D1 阴性的 MCL 的研究显示重排涉及到 cyclin D1 阴性的 MCL。CCND2 55% 的病例中有基因，这与 cyclin D2mRNA 的高表达有关。⁸ 基因表达谱 (GEP) 和 miRNA 谱显示，cyclin D1 阴性 MCL 的基因组标签与 cyclin D1 阳性 MCL 相似。^{5,6,8} Cyclin D1 阴性 MCL 的病理特征和临床特征似乎与 cyclin D1 阳性 MCL 相似。^{6,8} 因此，在没有其他数据表明的前提下，cyclin D1 阴性 MCL 的管理不应与 cyclin D1 阳性 MCL 不同。

文献检索标准和指南更新方法

在更新本版 B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines® 之前，对 PubMed 数据库进行电子检索，以获得自上一版指南以来发表的 MCL 关键文献更新。选择 PubMed 数据库是因为它仍然是最广泛使用的医学文献资源，并且可索引同行评审的生物医学文献。⁹

通过选择以英文发表的人体研究，缩小了检索结果的范围。结果局限于以下文章类型：临床试验，II 期；临床试验，III 期；临床试验，IV 期；指南；随机对照试验；荟萃分析；系统综述和验证研究。

与这些指南相关并由专家组讨论的关键 PubMed 文章的数据已被纳入本版本的讨论部分（例如，打印前的电子出版物、会议摘要）。缺乏高级别证据的建议是基于专家组对较低级别证据和专家意见的审查。

NCCN Guidelines 开发和更新的完整详情请参见 www.NCCN.org。

诊断

通过组织学检查结合 IHC 确定诊断，IHC 特征包括 CD5+、CD10-/+、CD20+、CD23-/+、CD43+ 和 cyclin D1+。部分 MCL 病例可能为 CD5- 或 CD23+。目前可用的 IHC 评价 cyclin D1 的试剂是稳健的，并产生良好的染色；然而，在某些情况下，分子分析 CCND1 t(11; 14) 的重排或细胞遗传学或荧光原位杂交 (FISH) 可有助于诊断。¹⁰ 在某些情况下，t(14; 18) 的细胞遗传学或 FISH 以及慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 的 FISH 组合也可能有用。此外，Ki-67 应纳入 IHC 抗原谱进行初步诊断检查。Ki-67 增殖指数小于 30% 与更有利的预后相关。¹¹⁻¹⁵ 但是，此时不应用于指导治疗决策。几乎在所有 MCL 病例中均观察到转录因子 SOX11 核过表达，它与 cyclin D1 表达水平无关。针对 SOX11 进行的免疫球蛋白重链可变区 (IGHV) 基因测序或 IHC 可能有助于区分 cyclin D1 阴性的 MCL 病例与其他 B 细胞淋巴瘤。¹⁶⁻¹⁸

TP53 突变与接受常规治疗（包括造血细胞移植 (HCT)）患者的不良预后相关。在一项分析中，评价了 183 例在临床试验中接受治疗的 MCL 患者中最常见基因组改变的预后影响，TP53 突变与 Ki-67 > 30%、母细胞样形态以及对诱导化疗和大剂量化疗的反应均较差显著相关。¹⁹ TP53 测序将有助于识别具有预期侵袭性临床病程的典型 MCL 患者，尤其是在预期前期 HCT 的情况下。

GEP 研究发现了一种惰性、白血病和非淋巴结 MCL 亚型，其大部分 *IGHV* 突变且多为 SOX11 阴性，外周血、骨髓和脾脏受累，肿瘤负荷低，且 Ki-67 增殖指数 < 10%。²⁰⁻²² 该描述代表最常见的惰性表现。然而，一些患者仅累及胃肠道 (GI) 或血液/骨髓，可能表达 SOX11，并具有惰性病程。2017 年 WHO 分类还识别了具有不同临床病理学和分子特征的两 MCL 亚型：通常的 MCL 亚型（淋巴结或结外）为 SOX11 + 和 *IGHV* 未突变，具有侵袭性临床病程；和惰性（白血病和非淋巴结）亚型。²³

套细胞淋巴瘤“原位”

在几份病例报告（包括淋巴增生患者）中描述了形态反应性淋巴结（“原位 MCL”）的套区中存在 MCL 样 B 细胞。^{24,25} “原位 MCL”其特征是保留淋巴结结构并存在局限于套区的 cyclin D1 阳性 B 细胞，套区扩张极少（且滤泡间区 cyclin D1 阳性细胞仅轻微扩散或不扩散）。²⁴⁻²⁶ 还报告了在诊断症状性 MCL 前数年回顾性评价的淋巴结标本的生发中心（而非套区）中分散存在 cyclin D1 阳性细胞的异常表现。²⁷ “原位 MCL”现被称为“原位套细胞瘤”(ISMEN)。

在反应性淋巴结的研究中 ISMEN 的发生非常罕见。^{26,28} 在针对无淋巴瘤病史患者的反应性淋巴结的连续非选择性手术样本系列（n = 131；1292 个样本）开展的的分析中，未发现 ISMEN 病例。²⁸ 在发现 ISMEN 的患者中发生了明显的 MCL，尽管这似乎非常罕见。²⁶ 在无已知 MCL 的患者中，ISMEN 恶性肿瘤的意义或可能性仍不确定。这些病例似乎具有非常惰性的病程，即使未进行治疗干预，也可长期存活。²⁶ 因此，区分 ISMEN 病例与具有套区模式的显性 MCL 病例非常重要。在基于全面评价（例如，其他可疑淋巴结活检、体格检查、外周血流式细胞术、颈部、胸部、腹部和骨盆 CT 扫描）可排除显性 MCL 的前者患者中，仍可能需要密切随访。²⁹ 与“原位滤泡性淋巴瘤”相似，WHO 分类建议在这种情况下不能诊断为 MCL。

检查

初步检查应包括全面体格检查，注意淋巴结区域，并评价体能状态和全身症状。除了测定血清乳酸脱氢酶 (LDH) 外，实验室评价还应涵盖标准血液检查，包括 CBC + 分类计数和生化全项。高肿瘤负荷和 LDH 升高的患者应评估自发性肿瘤溶解综合征，包括测量尿酸水平。在某些情况下，测定血清 β -2 微球蛋白水平也可能有用。当考虑使用免疫治疗方案治疗时，由于病毒再激活的风险增加，建议进行 HBV 检测。MCL 是一种全身性疾病，经常累及骨髓。因此，必须仔细评价外周血和骨髓中是否存在恶性肿瘤细胞。应获得足够的活检进行初始分期评价，伴或不伴骨髓穿刺。建议将胸部/腹部/盆腔 CT 和/或全身 PET/CT 扫描作为初始诊断检查的一部分。颈部显影 CT 扫描对于某些病例的诊治或许有帮助。在母细胞变异患者或出现 CNS 症状的患者中，应进行腰椎穿刺，以评价脑脊液是否存在潜在的疾病累及。对于考虑接受含蒽环类抗生素或蒽醌类抗生素治疗方案的患者，建议进行 MUGA 扫描或超声心动图检查。

据报告，15% 至 30% 的 MCL 患者出现胃肠道累及。在两项前瞻性研究中，MCL 患者累及胃肠道的频率高于文献报告的频率。^{30,31} 在 Romaguera 等人的研究中，MCL 在组织学上分别存在于 88% 和 43% 的患者的下消化道和上消化道中，26% 的患者在诊断时存在 GI 症状。³⁰ 尽管胃肠道累及的频率较高（主要在显微镜下观察到），但使用内镜检查和活检仅导致 4% 患者的临床管理发生变化。³⁰ Salar 等人报告诊断时分别有 38% 和 54% 的患者累及上消化道或下消化道。³⁰ 虽然 NCCN Guidelines 专家组不建议将内窥镜检查或结肠镜检查作为常规初步检查的一部分，但仍提示在某些情况下可能有用。尽管如此，胃肠道内镜或结肠镜评价对于确认 I-II 期疾病和评估初始治疗的缓解是必要的。

I-II 期

鲜少有患者出现局限性 MCL，与局限性疾病管理有关的现有公开文献属于回顾性文献。在一项对 26 例体积有限、早期（IA 或 IIA 期）MCL 患者的回顾性分析中，放疗（RT）联合或不联合化疗都与 5 年无进展生存期（PFS）显著改善（68% vs. 11%； $P = 0.002$ ）并且总存活数（OS）改善的趋势有关。³²

在没有合适的临床试验的情况下，可纳入受累部位放疗（ISRT）（30–36 Gy）或化疗联合或不联合 ISRT，作为诱导治疗方案。在经高度筛选的无症状疾病患者中，密切观察联合延迟治疗是一个合理的方案，尤其是对于体能状态良好和标准国际预后指数（IPI）风险评分较低的患者而言，更是如此。^{33,34} 在没有更明确临床数据的情况下，这些建议依据的是治疗原则。

对于完全缓解（CR）的患者，前 5 年应每 3 至 6 个月进行一次临床随访，然后每年或根据临床指征进行随访。诱导治疗后部分缓解（PR）或疾病进展患者的治疗选择与疾病复发相似，如下所述。化疗联合或不联合 ISRT 获得初始 CR 后的疾病复发，应采用推荐用于 II 期（巨块型）或 III–IV 期疾病的二线治疗方案进行管理（请参见以下章节）。ISRT 单药初始 CR 后的疾病复发，应结合采用一线诱导疗法以及推荐用于 II 期（巨块型）和 III–IV 期疾病的化学免疫疗法进行管理。

II 期（巨块型）和 III–IV 期

虽然一些研究者认为，侵袭性较低的治疗方案可以产生与侵袭性更强的治疗方案相似的生存结局，但其他研究者也报告了侵袭性更强的治疗方案具有更好的生存结局。^{35,36} 在 111 例新诊断 MCL 患者的单中心队列分析中，在治疗方案数据可用的 75 名患者中，大部分患者（70%）接受了 CHOP 样方案 ± 利妥昔单抗的治疗，只有 7% 的患者接受了利妥昔单抗联合 hyperCVAD（R-hyperCVAD；利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、多柔

比星和地塞米松；与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替应用）和/或大剂量化疗联合自体干细胞解救（HDT/ASCR）。³⁵ 从诊断算起的中位 OS 为 85 个月，而 5 年 OS 率则为 66%。来自 NCCN 肿瘤结局数据库（ $n = 167$ ）的一项分析报告，在 < 65 岁患者的一线治疗中，与 RCHOP 单药相比，R-hyperCVAD 单药或含利妥昔单抗的治疗方案（例如，RCHOP）联合 HDT/ASCR 的 PFS 结局更优。³⁶ 然而，尽管使用了侵袭性的治疗方案，中位 PFS 仍保持 3 至 4 年。

尚未确定诱导疗法的标准治疗方案。虽然侵袭性较低的方案有部分随机数据，但尚未有任何前瞻性随机研究比较了多种侵袭性方案。NCCN B 细胞淋巴瘤专家组将初始诱导治疗方案划分为 3 类（基于现有证据、疗效、毒性、既往合并症、某些情况下获得某些药物的渠道），即首选方案、其他推荐方案，以及在某些情况下有用的方案。

侵袭性疾病

大部分患者患有晚期侵袭性 MCL，需要全身治疗。对于适合 HDT/ASCR 的患者，推荐使用侵袭性方案进行诱导治疗，而对于不适合 HDT/ASCR 的患者，则推荐采用侵袭性较低的方案进行诱导治疗。*TP53* 突变与接受常规疗法（包括 HCT）患者的预后不良有关。¹⁹ 强烈建议这些患者参与前瞻性临床试验。

惰性疾病

惰性 MCL（*IGHV* 突变，大部分 *SPX11* 阴性，伴白血病和非淋巴结表现 [如前文所述]）患者中，²⁰⁻²² 对于无治疗指征的无症状疾病患者而言，观察是一个合理的方案。对于患有症状性疾病或者具备其他治疗指征的患者，建议对无 *TP53* 突变的患者给予诱导治疗联合侵袭性方案。*TP53* 突变患者适宜的最佳治疗方案尚不明确。这些患者可以先接受诱导治疗，然后采用 HDT/ASCR 或不太具有侵袭性的方案。

侵袭性诱导治疗：首选方案

利妥昔单抗、地塞米松、阿糖胞苷和铂类（卡铂、顺铂或奥沙利铂）

一项 III 期试验随机评估了年龄 < 66 岁的患者接受 HDT/ASCR 治疗后利妥昔单抗维持治疗发挥的作用，在该试验中，采用利妥昔单抗、地塞米松和阿糖胞苷 (RDHA) 联合铂类药物（卡铂、顺铂或奥沙利铂）进行诱导化学免疫疗法，总缓解率 (ORR) 达到 89% (77% CR)。³⁷ 257 名患者在采用诱导治疗序贯 HDT/ASCR 后接受诱导治疗，使得 CR 率达到 65%。后续分析评估了卡铂、顺铂或奥沙利铂对存活效果产生的预后影响，在该分析中，所有三种方案（RDHA - 卡铂、RDHA - 顺铂以及 RDHA - 奥沙利铂）的 PFS 和 OS 都是相同的，然而，采用 RDHA - 奥沙利铂时，则呈现出 PFS 和 OS 提高的趋势。³⁸ 在有治疗意向的人群中，RDHA - 奥沙利铂组的 4 年 PFS 率和 OS 率分别为 87% 和 92%，而 RDHA - 卡铂联合 RDHA - 顺铂的 4 年 PFS 率和 OS 率则为 65% 和 76%。

交替使用 RCHOP 和 RDHAP（利妥昔单抗、地塞米松、阿糖胞苷和顺铂）

在欧洲 MCL 网络开展的 III 期随机组间试验中（患有晚期 MCL 且年龄 ≤ 65 岁的 497 名患者随机接受 6 个周期 RCHOP 后 HDT/ASCR 采用清髓性放化或 6 个周期 RCHOP 和 RDHAP 交替后 HDT/ASCR 采用大剂量含阿糖胞苷清髓方案），相较于 RCHOP，缓解率提高，RCHOP 和 RDHAP 交替诱导与较高的缓解率相关。³⁹ 中位随访 6 年后，在 ORR 率（94% vs. 90%； $P = 0.14$ ；）和 CR 率（38% vs. 25%； $P = 0.0016$ ）方面，诱导治疗后 RCHOP/R-DHAP 交易组高于 RCHOP 组。相较于 RCHOP 组，RCHOP/RDHAP 组的中位治疗失败时间 (TTF) 明显更长（未达到 vs. 9 年； $P = 0.038$ ），并且 5 年期 OS 率分别为 76% 和 69% ($P = 0.12$)。在 HDT/ASCR 后，各治疗组之间的 ORR 率 (98% vs. 97%) 和 CR 率 (63% vs. 61%) 相似，尽管 RCHOP/RDHAP 与更长的缓解持续时间有关（84 个月 vs. 49 个月； $P = 0.0001$ ）。这些结果表明，在 < 65 岁的患者中，RCHOP/RDHAP 交替诱导治疗与结局改善相关。

在法国协作组 GELA (n = 60) 的一项 II 期多中心试验中，RCHOP 和 RDHAP 各 3 个周期的诱导治疗既往未经治疗的 MCL 患者（年龄 ≤ 65 岁）的 ORR 为 95%，CR 率为 57%。⁴⁰ 患者在本研究中继续接受 HDT/ASCR。中位随访 67 个月后，中位无事件生存期 (EFS) 为 83 个月，尚未达到中位 OS；5 年 OS 为 75%。⁴⁰

剂量强化 RCHOP (maxi-CHOP) 联合高剂量阿糖胞苷交替治疗

在 Nordic MCL2 研究中 (n = 160)，诱导治疗在 ≤ 65 岁既往未经治疗的 MCL 患者中，剂量强化 RCHOP (maxi-CHOP) 与高剂量阿糖胞苷交替治疗 ORR 和 CR 率分别为 96% 和 54%。⁴¹ 有缓解的患者有资格进行 HDT/ASCR。ORR 和 6 年 PFS 和 OS 率分别为 96% (54% CR)、66% 和 70%，中位随访约 4 年（首次报告时）后未复发。中位随访 11 年后，所有意向治疗患者人群的中位 PFS 和 OS 分别为 9 年和 13 年。⁴² 对于 145 例进入 HDT/ASCR 的患者而言，未达到中位 OS，中位 PFS 为 11 年。诱导治疗达到 CR 的患者的 OS 和 PFS 显著优于达到 PR 的患者（对于 OS， $P = 0.0038$ ；对于 PFS， $P < 0.0001$ ）。然而，即使在长期缓解后，仍观察到持续的复发模式和过高的死亡率（6 例患者报告了晚期复发，这些患者在治疗结束后超过 10 年出现疾病复发）。⁴² 在多变量分析中，MCL1PI(MIPI) 和 Ki-67 表达水平是生存结局的唯一独立预测因素。^{42,43} 但在本试验中，通过针对分子复发的疾病特异性引物来检测患者，并且疾病复发的患者接受利妥昔单抗作为再诱导，但除非有疾病复发的形态学证据，否则不视为疾病复发。

HyperCVAD + 利妥昔单抗

R-hyperCVAD 在既往未经治疗的 MCL 患者中产生了有利的 PFS 和 OS 结局。⁴⁴⁻⁴⁷

在 97 例既往未经治疗的 MCL 患者中进行的 II 期研究中，R-hyperCVAD 3 年无失败生存率 (FFS) 和 OS 率分别为 64% 和 82%，中位随访时间为 40 个月。⁴⁴ 随访 10 年后，所有患者均未达到中位 OS，中位 TTF 为 5

年。在 ≤65 岁的患者中，尚未达到中位 OS，中位 TTF 为 6 年。在多变量分析中，治疗前血清 β-2-微球蛋白水平、IPI 评分和 MIPI 评分可预测 OS 和 TTF。⁴⁵ FFS 和 OS 率分别为 43% 和 60%；在 65 岁或以下的患者中，相应的生存率分别为 52% 和 68%。

在意大利研究中（60 例可评价患者），R-hyper-CVAD 产生的 ORR 为 83%，CR 率为 72%。5 年 PFS 和 OS 率分别为 61% 和 73%。⁴⁶ 然而，该方案与显著毒性相关。

在 49 例既往未经治疗的 MCL 患者（年龄 < 70 岁）中进行的 SWOG 0213 研究中，R-hyper-CVAD 在 58% 的患者中诱导了 CR/CRu。⁴⁷ 中位随访 5 年，中位 PFS 和 OS 分别为 5 年（≤65 岁者为 6 年）和 7 年。2 年 PFS 和 OS 率分别为 63% 和 76%。

利妥昔单抗 + 伊布替尼已被用作治疗前用药，以减少年轻患者 R-HyperCVAD 和利妥昔单抗维持治疗的周期数。⁴⁸

积极诱导治疗：其他推荐方案

根据 2 项 III 期随机研究的结果，苯达莫司汀 + 利妥昔单抗被列入作为联合 2B 类推荐的方案（讨论如下）。^{49,50}

强化诱导治疗后巩固

HDT/ASCR 作为一线巩固治疗在许多研究中显示了良好的结局。⁵¹⁻⁵⁸

在 MD 安德森癌症中心进行的一项研究中，在 hyper-CVAD 治疗后首次缓解的 MCL 患者 (n = 33) 中进行 HDT/ASCR，产生了分别为 42% 和 77% 的 5 年无病生存 (DFS) 率和 OS 率。⁵² 特别是，低血清 β-2 微球蛋白水平的患者亚组似乎获益最大，5 年 OS 率达到 100%（而 β-2 微球蛋白升高的患者为 22%）。⁵² 在欧洲-MCL 网络进行的一项随机试验中，≤65 岁的 CHOP 样化疗后缓解的晚期 MCL 患者 (n = 122) 随机接受了

HDT/ASCR 或干扰素 α 维持治疗。⁵³ 在此研究中，与干扰素 α 维持治疗相比，HDT/ASCR 与中位 PFS 显著延长相关（39 个月 vs. 17 个月；*P* = 0.011）3 年 OS 率分别为 83% 和 77%，巩固组之间无显著差异。⁵³ 对在 MD 安德森癌症中心接受治疗的 MCL 患者的长期结局进行分析后得出，对于在首次缓解中主要接受 hyper-CVAD（± 利妥昔单抗）继以 HDT/ASCR 的患者亚型 (n = 50) 而言，中位 PFS 和 OS 分别为 42 个月和 93 个月。⁵⁷

HDT/ASCR 后进行利妥昔单抗维持治疗与生存优势相关。^{37,59,60}

在一项 III 期随机试验中，与在 < 66 岁患者中观察到的结果相比，HDT/ASCR 后给予利妥昔单抗维持治疗，延长了 EFS、PFS 和 OS。³⁷ 在这项涉及 299 例患者的试验中，279 例患者接受诱导化疗联合 RDHA 联合铂类药物（卡铂、顺铂或奥沙利铂）后，ORR 为 89% (77% CR)。257 例患者在诱导治疗后进行 HDT/ASCR。在这 257 例患者中，240 例患者在 HDT/ASCR 后随机接受利妥昔单抗维持治疗或观察。中位随访 50 个月后，分配至利妥昔单抗维持治疗组的患者 4 年 EFS、PFS 和 OS 率分别为 79%、83% 和 89%。分配到观察组的患者相应的生存率分别为 61%、64% 和 80%。最近的一项研究结果也证实了利妥昔单抗维持治疗在接受 NordicMCL 方案治疗后接受 HDT/ASCR 的新诊断 MCL 患者中的生存获益。⁶⁰ 中位随访 4 年后，被分配接受利妥昔单抗维持治疗的患者的估计 5 年 PFS 和 OS 率均为 83%。分配到观察组的患者相应生存率分别为 63% 和 79%。

专家组建议在接受积极方案诱导治疗后达到 CR 的合格患者接受 HDT/ASCR 巩固治疗，但尚无研究在首次达到 CR 的患者中比较利妥昔单抗维持治疗与 HDT/ASCR。HDT/ASCR 后继以利妥昔单抗维持治疗包括在 1 类建议中。^{37,59,60} 对于一线治疗仅达到 PR 的患者，可考虑使用二线治疗方案进行额外治疗，以改善缓解质量。如果患者通过附加治疗达到 CR（或 PR 得到改善），则合格患者可考虑采用 HDT/ASCR 巩固治疗，

如上所述。对于一线治疗获得缓解后复发的患者，或在初始治疗期间发生疾病进展的患者，可首选参加临床试验。在没有合适的临床试验的情况下，可以考虑二线治疗方案。

侵袭性较低的诱导治疗：首选方案

苯达莫司汀 + 利妥昔单抗

苯达莫司汀和利妥昔单抗 (BR) 作为 MCL 一线治疗的疗效已在 2 项随机 III 期研究中得到证实。^{49,50}

在 StiL (惰性淋巴瘤研究组) 的随机 III 期研究中，研究人员比较了 BR 与 RCHOP 在晚期滤泡性、惰性和套细胞淋巴瘤患者 (514 例可评价患者；MCL 组织学占患者的 18%) 中作为一线治疗的疗效。⁴⁹ 中位随访时间为 45 个月，与 RCHOP 相比，BR 方案与明显更长的中位 PFS (主要终点) 相关 (70 个月 vs. 31 个月； $P < 0.0001$)。然而，治疗组之间的 OS 结局没有显著差异，两组的 ORR 均相似 (BR 组为 93%，RCHOP 组为 91%)，尽管 BR 组的 CR 率明显更高 (40% vs. 30%； $P = 0.021$)。在 MCL 患者亚组中，BR 组的中位 PFS 明显高于 RCHOP 组的中位 PFS (35 个月 vs. 22 个月； $P = 0.0044$)。⁴⁹ 与 RCHOP 相比，BR 方案的严重不良事件发生率较低 (19% vs. 29%)，3–4 级血液学毒性发生率较低。BR 组的 3–4 级中性粒细胞减少 (29% vs. 69%)、周围神经病变 (所有级别；7% vs. 29%) 和感染并发症 (所有级别；37% vs. 50%) 的发生率均低于 RCHOP 组。BR 组 1 例患者和 RCHOP 组 5 例患者发生致死性败血症。BR 组的皮肤毒性 (所有等级) (包括红斑 (16% vs. 9%) 和过敏反应 (15% vs. 6%)) 比 RCHOP 组更常见。⁴⁹ 尽管该项 III 期随机试验显示 BR 方案的 PFS 结局优于 RCHOP，但考虑到该试验中超过一半患者的数据在最短随访期之前被删改，因此可能存在局限性。

另一项随机 III 期研究 (BRIGHT) 证实，作为惰性 MCL 患者的一线治疗，BR 不劣于 RCHOP 或 RCVP (在 PFS 方面) (224 例患者随机接受 BR,

223 例患者随机接受 RCHOP 或 RCVP)。⁵⁰ 中位随访 5 年时，BR 和 RCHOP/RCVP 的总体研究人群的相应 5 年 PFS 率分别为 66% 和 56% ($P = 0.0025$)。⁵⁰ 治疗组之间的 5 年 OS 率无统计学差异，接受 BR 治疗的患者中，呕吐和药物超敏反应、机会性感染和继发性恶性肿瘤的发生率明显更高。

硼替佐米、利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和泼尼松 (VR-CAP)

一项 III 期随机研究评价了硼替佐米联合利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和泼尼松 (VR-CAP) 与 RCHOP 在不适合接受 HDT/ASCR 的新诊断 MCL 患者中的安全性和疗效。⁶¹ 在该研究中，487 例患者被随机分配至 VR-CAP 或 RCHOP 组；268 例患者 (VR-CAP 组 140 例，RCHOP 组 128 例) 被纳入最终随访分析中。大多数患者患有 IV 期疾病 (74%)，54% 的患者 IPI 3 分。中位随访 82 个月后，VR-CAP 组患者的中位 OS 明显长于 RCHOP 组 (91 个月 vs. 56 个月； $P = 0.001$)。尽管 VR-CAP 组的 ≥ 3 级的不良事件的发生率略高 (93% 对比 RCHOP 组的 84%)，但尚在可管理范围内。

RCHOP

在早期研究中，在 CHOP 化疗基础上加用利妥昔单抗与高缓解率相关，但并未因此导致 PFS 或 OS 延长。^{62,63} 在欧洲-MCL 网络的一项 III 期随机试验中，研究人员评价了 R-FC (利妥昔单抗、氟达拉滨和环磷酰胺) 或 RCHOP 诱导治疗后继以利妥昔单抗的维持治疗在之前未接受 MCL 不符合接受 HDT/ASCR 资格的 > 60 岁患者 ($n = 560$ ；485 例患者可评价疗效) 中的作用，发现 RCHOP 的中位 OS 明显比 R-FC 的中位 OS 更长 (67 个月 vs. 40 个月)，且 RCHOP 的 4 年 OS 率明显比 R-FC 的 OS 率更高 (分别为 62% 和 47%； $P = 0.005$)，尽管两种方案的缓解率 (ORR；86% vs. 78%；CR；34% vs. 40%) 和中位缓解持续时间 (37 个月 vs. 36 个月) 相似。⁶⁴ R-FC 诱导治疗后更常发生 3–4 级血液学毒性。

来那度胺 + 利妥昔单抗

在一项多中心 II 期研究中，研究者评价了来那度胺 + 利妥昔单抗作为诱导和维持治疗在既往未治疗的 MCL 患者 (n=38) 的疗效，中位随访 30 个月时，来那度胺 + 利妥昔单抗 ORR 为 87% (61% CR)。⁶⁵ 中位随访 64 个月时，3 年 PFS 率和 OS 率分别为 80% 和 90%，5 年估计 PFS 和 OS 分别为 64% 和 77%。⁶⁶

改良 HyperCVAD + 利妥昔单抗

在对 22 例既往未经治疗的 MCL 患者进行的一项小型 II 期探索性研究中，研究人员对这些患者采用了强度较低的改良 R-hyper-CVAD 方案（不含甲氨蝶呤或阿糖胞苷，并调整了长春新碱和类固醇的给药方案）继以利妥昔单抗维持治疗 5 年，中位 PFS 达到 37 个月，中位 OS 未达到；使用利妥昔单抗维持治疗似乎可延长 PFS，且毒性可接受。⁶⁷

在一项 II 期研究 (E1405) 中，在经改良的 R-hyper-CVAD (VcR-CVAD 方案) 中加用硼替佐米，既往未经治疗的 MCL 患者 (n = 75) 的 ORR 为 95% (68% CR)。⁶⁸ 诱导治疗后，患者继续接受利妥昔单抗维持治疗 (n = 44) 或 HCT 巩固治疗 (n=22)。中位随访 4.5 年后，3 年 PFS 和 OS 率分别为 72% 和 88%。在接受利妥昔单抗维持治疗或 SCT 的患者之间，未观察到 PFS 或 OS 有何差异。

经改良的 R-hyperCVAD 被列入作为 65 岁以上患者的选择方案。

侵袭性较低的诱导治疗：其他推荐方案

RBAC (利妥昔单抗、苯达莫司汀和阿糖胞苷)

在一项 II 期研究中，研究人员对 20 例 ≥65 岁不适合 HDT/ASCR 的既往未经治疗的 MCL 患者施用 RBAC 方案，发现耐受性良好，ORR 为 100% (95% CR)。⁶⁹ 中位随访 26 个月后，2 年 PFS 率为 95%。

侵袭性较低的诱导治疗后维持利妥昔单抗治疗

在上述评价诱导治疗 R-FC 与 RCHOP 的 III 期随机试验中，诱导治疗对疾病有效的患者 (n = 316) 接受了第二次随机分组，以接受利妥昔单抗维持治疗或干扰素维持治疗（给予治疗直至出现疾病进展）。⁶⁴ 与干扰素 α 相比，利妥昔单抗维持治疗的中位缓解持续时间有了显著改善（75 个月 vs. 27 个月； $P < 0.001$ ）。中位随访 42 个月后，两个维持治疗组的 OS 结局无显著差异（4 年 OS：利妥昔单抗组 79% vs. 干扰素 α 组 67%）。⁶⁴ 然而，在 184 例接受 RCHOP 诱导治疗的患者亚组中，与干扰素 α 相比，利妥昔单抗维持治疗的中位 OS（自诱导结束时候起）显著延长（未达到 vs. 64 个月；4 年 OS：87% vs. 63%； $P = 0.005$ ）。而且，使用干扰素 α 更常发生 3–4 级血液学毒性。利妥昔单抗与更常见的 1–2 级感染相关。⁶⁴ 长期随访数据也证实，在不适合接受 HDT/ASCR 的老年患者中，RCHOP 诱导后继以利妥昔单抗维持治疗与 PFS 和 OS 的大幅延长相关。⁷⁰ 中位随访 7 年时，RCHOP 缓解后，5 年 PFS 比率分别为 51% 和 22% ($P < 0.0001$)。相应的 5 年 OS 率分别为 79% 和 59% ($P = 0.0026$)。

该研究表明，作为诱导治疗的一部分，RCHOP 继以利妥昔单抗维持治疗或许能为不适合接受 HDT/ASCR 的患者提供延长缓解持续时间的最佳机会。^{64,70} 鉴于该研究报告的积极结局（利妥昔单抗维持治疗后的中位缓解持续时间超过 6 年，RCHOP 联用利妥昔单抗维持治疗的患者的 4 年 OS 率为 87%），尚不清楚在任何年龄的患者中，HDT/ASCR 一线巩固治疗是否优于利妥昔单抗维持治疗。目前，无法从随机研究中获得允许直接比较这两种不同巩固方法结局的数据。

对于不适合 HDT/ASCR 的患者，以及采用侵袭性较低的方案（RCHOP 的 1 类）进行诱导治疗后缓解的患者，建议给予利妥昔单抗维持治疗（每 8 周一次，直至疾病进展）。^{64,70} 据报告，采用改良 R-hyper-CVAD 方案诱导治疗后进行利妥昔单抗维持治疗，可对身体状况不佳的患者或不适合接受侵袭性的一线治疗方案和 HDT/ASCR 的患者进行长期疾病控制。

^{67,68,71} 一项前瞻性、随机 II 期试验的数据表明，BR 方案诱导治疗后利妥昔单抗维持治疗无获益。⁷² 尚未开展临床试验对 VR-CAP 和 RBAC 诱导治疗后的利妥昔单抗维持治疗进行评估。

二线治疗

复发或难治性疾病的最佳治疗方法仍有待确定。一线治疗后的早期治疗失败（在前期自体 HCT 后 12 个月内疾病复发并开始二线治疗）以及确诊后 24 个月内发生 POD 均与预后不良有关。此外，经过 ≥ 2 线治疗仍有疾病进展的患者被认定为高危组，到随后复发的中位时间较短。⁷³⁻⁷⁵ 在评估复发/难治性 MCL 患者在阿糖胞苷诱导化学免疫治疗后的临床结局的 MANTLE-FIRST 研究中，伊布替尼对需要诱导化学免疫治疗的难治性疾病或早期 POD 特别有效，并且苯达莫司汀的治疗方案与伊布替尼对晚期 POD 有相似的疗效。⁷⁶ 然而，需要长时间的随访来确认这项回顾性研究的相关结果。

回顾性研究的有限数据表明，维奈托克单药治疗和 RBAC 方案在接受 BTK 抑制剂治疗后的复发/难治性 MCL 患者中产生了良好的缓解率。⁷⁷⁻⁸⁰ 然而，BTK 抑制剂治疗后复发/难治性 MCL 的最佳二线疗法尚未在前瞻性研究中确立。^{74,81,82}

请参见“使用小分子抑制剂的特殊注意事项”了解监测和管理小分子抑制剂（伊布替尼、阿可替尼和维奈托克）相关不良反应的方案。

首选方案

阿可替尼

在一项针对 124 例复发性或难治性 MCL 患者的 II 期研究中，中位随访 15 个月时，阿可替尼治疗获得了 81% (40% CR) 的 ORR。⁸³ 12 个月 PFS 和 OS 率分别为 67% 和 87%。长期随访 (> 24 个月) 也证实了上述初步的研究结果。⁸⁴ 中位 PFS 为 20 个月，估算的 24 个月 OS 率为 72%。头

痛 (38%)、腹泻 (36%)、疲乏 (28%)、咳嗽 (22%)、出血 (22%) 和肌痛 (21%) 是最常见的 1 级或 2 级不良事件。贫血 (10%)、中性粒细胞减少 (10%)、肺炎 (6%) 和感染 (15%) 是最常见的 3 级或 4 级不良事件。

伊布替尼 ± 利妥昔单抗

伊布替尼单药治疗或与利妥昔单抗联合治疗均可使复发性或难治性 MCL 患者获得持久缓解，且毒性特征良好。⁸⁵⁻⁸⁷ 在针对 111 例中位 3 种既往治疗后的复发性或难治性 MCL 患者的多中心 II 期研究中，中位随访 27 个月时，伊布替尼单药治疗获得了 67% (23%CR) 的 ORR，中位缓解持续时间为 18 个月。⁸⁵ 24 个月 PFS 和 OS 率分别为 31% 和 47%。一项 III 期随机临床试验 (RAY) 比较了伊布替尼 (n=139) 和替西罗莫司 (n=141) 治疗复发性或难治性 MCL 患者的疗效。⁸⁶ 伊布替尼获得的 ORR 为 77%，而替西罗莫司获得的 ORR 为 47% ($P < 0.0001$)。中位随访 39 个月时，伊布替尼组的中位 PFS 明显更长 (16 个月 vs. 6 个月)，并且随机接受伊布替尼治疗的患者也有 OS 提高的趋势 (30 个月 vs. 24 个月； $P = 0.06$)。腹泻 (33%)、疲乏 (24%) 和咳嗽 (23%) 是伊布替尼组最常见的各级别不良事件。血小板减少 (56%)、贫血 (44%) 和腹泻 (31%) 是替西罗莫司组最常见的不良事件。伊布替尼组的 ≥ 3 级出血事件 (9% vs. 5%) 和房颤 (5% vs. 1%) 发生率更高。

在另一项 II 期研究中，纳入 50 例中位 3 种既往治疗后的复发性或难治性 MCL 患者，中位随访 47 个月时，伊布替尼联合利妥昔单抗治疗获得了 58% 的 CR，中位 PFS 为 43 个月。⁸⁷ 原始细胞形态、高危 MIPI 评分和高 Ki-67 与较差的生存率相关。

已知使用伊布替尼可导致初始一过性淋巴细胞增多，其在伊布替尼治疗开始后中位 8 周消退。伊布替尼治疗也会导致 ≥ 3 级出血事件和房颤。对于需要抗血小板或抗凝治疗的患者，应权衡伊布替尼的获益和风险。

泽布替尼

2019 年 11 月，FDA 加速批准泽布替尼（选择性和不可逆性 BTK 抑制剂）用于治疗至少一种既往治疗后的复发性或难治性 MCL。本次批准是基于两项多中心单组临床研究的疗效结果（ORR 作为主要终点）：86 例复发性或难治性 MCL 患者的 II 期研究和 48 例患者（37 例复发性或难治性 MCL）的 I 期研究。^{88,89} 在这两项试验中，泽布替尼（每日两次，一次 160 mg 给药，直至疾病进展或毒性不可接受）获得的 ORR 分别为 85% (77% CR) 和 87% (30% CR)。中位随访 14 到 16 个月，因病情进展而导致停止治疗的患者比例分别为 22% 和 33%。中位 PFS 分别为 17 个月和 15 个月。中性粒细胞减少 (16%)、贫血 (6%)、肺部感染 (6%)、血小板减少 (5%) 和高血压 (3.5%) 是最常见的 3 级不良事件；2% 的患者报告出现最大量出血（严重或 3 级出血或任何等级的中枢神经系统出血）。⁸⁸

来那度胺 + 利妥昔单抗

来那度胺 + 利妥昔单抗也能为复发或难治性套细胞淋巴瘤患者良好耐受且对其有疗效。在一项针对 52 名复发或难治性套细胞淋巴瘤患者的 I/II 期研究中，来那度胺联合利妥昔单抗取得了 57% 的总缓解率 (ORR) (36% CR)。⁹⁰ 中位缓解持续时间、PFS 和 OS 分别达到 19 个月、11 个月和 24 个月。最常见的 3 级或 4 级毒性包括中性粒细胞减少 (66%)、血小板减少 (23%)。在多个多中心 II 期研究中证明来那度胺对复发或难治性套细胞淋巴瘤患者具有疗效。⁹¹⁻⁹³

在多中心 MCL-001 (EMERGE) 研究中，评估了之前接受过硼替佐米 (n = 134) 治疗的复发或难治性套细胞淋巴瘤患者使用来那度胺的安全性和疗效，经独立机构审核，以来那度胺治疗取得了 28% 的 OR (7.5% CR/CRu)。⁹¹ 中位缓解持续时间为 17 个月。中位 PFS 和 OS 分别为 4 个月和 19 个月。最常见的 3 级或 4 级毒性包括中性粒细胞减少 (43%)、血小板减少 (28%)、贫血 (11%)、肺炎 (8%) 和疲倦 (7%)。

在多中心 MCL-002 (SPRINT) 研究中，254 名不适合强化化疗或 HCT 的复发/难治性套细胞淋巴瘤患者被随机分入接受来那度胺治疗 (n = 170) 或研究者选择的单药治疗的组中 (n = 84)。⁹² 中位随访 16 个月，与研究者选择的单药治疗相比，来那度胺能明显改善 PFS (9 个月 vs. 5 个月；*P* = 0.004)。中性粒细胞减少（无感染风险升高风险）(73% vs. 34%)、血小板减少 (18% vs. 28%)、白细胞减少 (8% vs. 11%)、贫血 (8% vs. 7%) 是最常见的 3–4 级严重不良事件。

某些情况下有用

苯达莫司汀 + 利妥昔单抗（如果以前未使用）

苯达莫司汀作为单药使用或与利妥昔单抗组合使用 (BR) 已在复发或难治性套细胞淋巴瘤患者中显示出良好的效果，且毒性在可接受水平。^{94,95}

在一项针对复发或难治性惰性淋巴瘤和套细胞淋巴瘤患者 (n = 67)⁹⁴ 的 II 期多中心研究中，BR 组合取得了 92% 的 ORR (41% CR)。中位缓解持续时间和 PFS 分别为 21 个月和 23 个月。在套细胞淋巴瘤亚组中 (n = 12)，ORR 为 92% (42% CR)，中位缓解持续时间为 19 个月。⁹⁴

在 StIL（惰性淋巴瘤研究组）的随机 III 期研究中，证明了针对复发/难治性滤泡性、惰性和套细胞淋巴瘤患者，BR 组合相对于氟达拉滨和利妥昔单抗的优势（219 例可评价患者；大约 20% 进行了 MCL 组织学检测）。⁹⁵ 按 96 月的中位随访，BR 和氟达拉滨 + 利妥昔单抗的中位 PFS 分别为 34 个月和 12 个月 (*P* < 0.0001)。

硼替佐米 ± 利妥昔单抗

硼替佐米是一种蛋白酶体抑制剂，对复发或难治性套细胞淋巴瘤患者有效，目前已批准用于该适应症。^{96,97} 在关键 II 期 PINNACLE 试验中 (n = 155; 141 名可评估患者)，硼替佐米取得了 33% 的 ORR（完全缓解占 8%）、中位缓解持续时间 9 个月。⁹⁶ 中位进展时间（所有患者）为 6 个月。更长

期的随访数据也确认了这个初步的结果；经过 26 个月的中位随访后，所有患者的中位 OS 为 24 个月（病情缓解患者为 35 个月）。⁹⁷

在一项 II 期研究中（11 名滤泡性淋巴瘤患者、14 名套细胞淋巴瘤患者），证明了硼替佐米 + 利妥昔单抗对多线治疗的复发或难治性套细胞淋巴瘤患者的疗效。⁹⁸ 所有 25 名患者的 ORR 达到 40%（套细胞淋巴瘤患者为 29%）。估计在所有患者中的 2 年 PFS 率为 24%、病情缓解患者中为 60%。

伊布替尼、来那度胺和利妥昔单抗

专家组已通过 2B 类推荐加入了这个方案，这是根据一项多中心 II 期研究的初步报告确定的。该研究入组了 50 名复发或难治性套细胞淋巴瘤患者，采用伊布替尼 + 来那度胺 + 利妥昔单抗的组合，按 18 个月的中位随访，取得了 76% 的 ORR (56% CR; 20% PR)。⁹⁹

维奈托克 + 伊布替尼

专家组已将维奈托克 + 伊布替尼作为 2B 类推荐用药方案，这是根据一项 II 期研究的结果确定的。该研究显示预后因素差的（比如 TP53 畸变和高危预后评分）MCL 患者的治疗效果得到改善。¹⁰⁰ 在本研究中，第 16 周 CT 扫描评估的 CR 率为 42%，高于伊布替尼单药治疗的历史 CR 率（9%， $P < 0.001$ ），而且还在第 15 个月对 78% 的病情缓解的患者进行了持续缓解评估。

维奈托克

本建议基于 I 期研究的结果，该研究证明了维奈托克对复发或难治性 NHL 的安全性和有效性（106 名患者；28 名患者患有 MCL）。¹⁰¹ 维奈托克在所有 NHL 亚型中均有反应（ORR 为 44%），且所有患者的估计中位 PFS 为 6 个月。MCL 患者的 ORR（75%；CR，21%）和中位 PFS（14 个月）高于其他 NHL 亚型。估计所有患者 12 个月的 OS 为 70%，MCL 为 82%。

高肿瘤负荷的患者（尤其是 MCL 患者），患上肿瘤溶解综合征 (TLS) 的风险增加，其最佳治疗方法为每天 20 mg 起始剂量，持续一周，然后在 5 周内逐渐增加到每天 400 mg 的目标剂量，以降低 TLS 的风险。

CAR T 细胞治疗

根据 ZUMA-2 试验的结果，Brexucabtagene autoleucel 最近被 FDA 批准用于化学免疫治疗和 BTK 抑制剂治疗后的复发性/难治性 MCL 患者。

ZUMA-2 包括 74 名复发性/难治性 MCL 患者，这些患者之前接受过 5 线以上的治疗，包括蒽环类抗生素或苯达莫司汀类化疗、抗 CD20 mAb 和 BTK 抑制剂。Brexucabtagene autoleucel 的 ORR 为 85%（59% CR）。¹⁰² 患者的 ORR 始终较高，其预后不良特征包括多形性或母细胞样形态、TP53 突变或 Ki-67 指数 $\geq 50\%$ 。中位随访 12 个月，预估 12 个月的 PFS 和 OS 率分别为 61% 和 83%。

白细胞减少和感染是最常见的 ≥ 3 级不良事件，患者中所报告的比例分别为 94% 和 32%。分别有 15% 和 31% 的患者发生 ≥ 3 级的 CRS 和神经系统事件。

Brexucabtagene autoleucel 是身体条件良好，既往使用过化学免疫治疗和 BTK 抑制剂治疗的复发性/难治性 MCL 患者的三线治疗的一种选择。

异基因 HCT

对于复发性/难治性 MCL 治疗后缓解的患者，使用低强度预处理 (RIC) 的异基因 HCT 已被评估为一种巩固策略。^{57,103-105}

在 MD 安德森癌症中心对接受 HCT 治疗的 MCL 患者进行的分析中，接受 RIC 异基因干细胞移植 (SCT) 治疗的复发性/难治性疾病患者亚组 (n=35) 具有良好的长期预后。⁵⁷ 大多数患者 (62%) 在病情缓解后接

受 HCT 治疗（第二次缓解时为 31%）。中位 PFS 为 60 个月，6 年 PFS 率和 OS 率分别为 46% 和 53%。移植相关死亡率（TRM）在 3 个月和 1 年时分别为 0% 和 9%。⁵⁷

在一项对 18 例使用 RIC 的异基因 HCT 治疗的复发性 MCL 患者进行的小型研究中，3 年 PFS 率和预估的 3 年 OS 率分别为 82% 和 86%；本研究中的大多数患者（89%）对化疗敏感。¹⁰³ 在另一项使用 RIC 对 33 例复发性/难治性 MCL 患者的异基因 SCT 进行评估的研究中（其中 42% 的患者在 HDT/ASCR 之前失败），2 年 DFS 率和 OS 率分别为 60% 和 65%。¹⁰⁴ 2 年复发率和 2 年 TRM 率分别为 9% 和 24%；此外，经过近 25 个月的中位随访，在获得 CR 后接受 HCT 的 13 名患者中，未出现疾病复发。

另一项回顾性分析的结果（70 例患者；35 例 CR 患者，20 例 PR 患者，15 例稳定性或进展性疾病患者）表明，对于复发性或难治性 HCT，化疗敏感的患者，应用 RIC 进行异基因 HCT 可能是一种有效的治疗方法。¹⁰⁵ 在 24 个月的中位随访中，2 年 EFS 率和 OS 率分别为 50% 和 53%。移植时的疾病状态是 EFS 和 OS 的唯一重要预估。

在复发性 MCL 患者中，自体 HCT 后的缓解时间被确定为异基因 HCT 后预后的唯一重要预估。⁷³ 与早期复发（自体 HCT 后 1 年内）或原发性难治性疾病相比，自体 HCT 后较长的缓解期（>12 个月）与更好的预后相关。

对于二线治疗后缓解的复发性/难治性疾病患者，异基因 HCT 是一种潜在的治疗选择。¹⁰⁶ 然而，随着最近 CAR T 细胞治疗复发性/难治性 MCL 的批准，在大多数 NCCN 成员机构中，异基因 HCT 在多种既往治疗（包括 CAR T 细胞治疗后的疾病复发）后被推迟到疾病复发。CAR T 细胞治疗后异基因 HCT 的预后数据尚不可用。

参考文献

1. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin* 2016; 66:443-459. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27618563>.
2. Teodorovic I, Pittaluga S, Kluin-Nelemans JC, et al. Efficacy of four different regimens in 64 mantle-cell lymphoma cases: clinicopathologic comparison with 498 other non-Hodgkin's lymphoma subtypes. *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. J Clin Oncol* 1995;13:2819-2826. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595744>.
3. Yatabe Y, Suzuki R, Tobinai K, et al. Significance of cyclin D1 overexpression for the diagnosis of mantle cell lymphoma: a clinicopathologic comparison of cyclin D1-positive MCL and cyclin D1-negative MCL-like B-cell lymphoma. *Blood* 2000;95:2253-2261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10733493>.
4. Hartmann EM, Campo E, Wright G, et al. Pathway discovery in mantle cell lymphoma by integrated analysis of high-resolution gene expression and copy number profiling. *Blood* 2010;116:953-961. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20421449>.
5. Iqbal J, Shen Y, Liu Y, et al. Genome-wide miRNA profiling of mantle cell lymphoma reveals a distinct subgroup with poor prognosis. *Blood* 2012;119:4939-4948. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22490335>.
6. Fu K, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study based on gene expression profiling. *Blood* 2005;106:4315-4321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16123218>.
7. Wlodarska I, Dierickx D, Vanhentenrijk V, et al. Translocations targeting CCND2, CCND3, and MYCN do occur in t(11;14)-negative mantle cell lymphomas. *Blood* 2008;111:5683-5690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18391076>.
8. Salaverria I, Royo C, Carvajal-Cuenca A, et al. CCND2 rearrangements are the most frequent genetic events in cyclin D1(-) mantle cell lymphoma. *Blood* 2013;121:1394-1402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23255553>.
9. U.S. National Library of Medicine Key MEDLINE® Indicators Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html.
10. Avet-Loiseau H, Garand R, Gaillard F, et al. Detection of t(11;14) using interphase molecular cytogenetics in mantle cell lymphoma and atypical chronic lymphocytic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;23:175-182. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9739021>.
11. Determann O, Hoster E, Ott G, et al. Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2008;111:2385-2387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18077791>.
12. Garcia M, Romaguera JE, Inamdar KV, et al. Proliferation predicts failure-free survival in mantle cell lymphoma patients treated with rituximab plus hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *Cancer* 2009;115:1041-1048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19170236>.
13. Hsi ED, Jung S, Lai R, et al. Ki67 and PIM1 expression predict outcome in mantle cell lymphoma treated with high dose therapy, stem cell transplantation and rituximab: a Cancer and Leukemia Group B 59909 correlative science study. *Leuk Lymphoma* 2008;49:2081-2090. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021050>.
14. Schaffel R, Hedvat CV, Teruya-Feldstein J, et al. Prognostic impact of proliferative index determined by quantitative image analysis and the International Prognostic Index in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2010;21:133-139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20019090>.

15. Tiemann M, Schrader C, Klapper W, et al. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *Br J Haematol* 2005;131:29-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16173960>.
16. Mozos A, Royo C, Hartmann E, et al. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype. *Haematologica* 2009;94:1555-1562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19880778>.
17. Chen YH, Gao J, Fan G, Peterson LC. Nuclear expression of SOX11 is highly associated with mantle cell lymphoma but is independent of t(11;14)(q13;q32) in non-mantle cell B-cell neoplasms. *Mod Pathol* 2010;23:105-112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801969>.
18. Zeng W, Fu K, Quintanilla-Fend L, et al. Cyclin D1-negative blastoid mantle cell lymphoma identified by SOX11 expression. *Am J Surg Pathol* 2012;36:214-219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22251940>.
19. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood* 2017;130:1903-1910. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28819011>.
20. Fernandez V, Salameo O, Espinet B, et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res* 2010;70:1408-1418. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124476>.
21. Ondrejka SL, Lai R, Smith SD, Hsi ED. Indolent mantle cell leukemia: a clinicopathological variant characterized by isolated lymphocytosis, interstitial bone marrow involvement, kappa light chain restriction, and good prognosis. *Haematologica* 2011;96:1121-1127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21508124>.
22. Navarro A, Clot G, Royo C, et al. Molecular subsets of mantle cell lymphoma defined by the IGHV mutational status and SOX11 expression have distinct biologic and clinical features. *Cancer Res* 2012;72:5307-5316. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22915760>.
23. Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017.
24. Koletsa T, Markou K, Ouzounidou S, et al. In situ mantle cell lymphoma in the nasopharynx. *Head Neck* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23280758>.
25. Richard P, Vassallo J, Valmary S, et al. "In situ-like" mantle cell lymphoma: a report of two cases. *J Clin Pathol* 2006;59:995-996. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16935977>.
26. Carvajal-Cuenca A, Sua LF, Silva NM, et al. In situ mantle cell lymphoma: clinical implications of an incidental finding with indolent clinical behavior. *Haematologica* 2012;97:270-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22058203>.
27. Edlefsen KL, Greisman HA, Yi HS, et al. Early lymph node involvement by mantle cell lymphoma limited to the germinal center: report of a case with a novel "follicular in situ" growth pattern. *Am J Clin Pathol* 2011;136:276-281. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21757601>.
28. Adam P, Schiefer AI, Prill S, et al. Incidence of preclinical manifestations of mantle cell lymphoma and mantle cell lymphoma in situ in reactive lymphoid tissues. *Mod Pathol* 2012;25:1629-1636. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22790016>.
29. Carbone A, Santoro A. How I treat: diagnosing and managing "in situ" lymphoma. *Blood* 2011;117:3954-3960. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21224472>.
30. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemaster FB, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer* 2003;97:586-591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12548600>.
31. Salar A, Juanpere N, Bellosillo B, et al. Gastrointestinal involvement in mantle cell lymphoma: a prospective clinic, endoscopic, and pathologic study.

Am J Surg Pathol 2006;30:1274-1280. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17001159>.

32. Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, et al. Limited-stage mantle-cell lymphoma. Ann Oncol 2003;14:1555-1561. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504058>.

33. Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:1209-1213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188674>.

34. Cohen JB, Han X, Jemal A, et al. Deferred therapy is associated with improved overall survival in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma. Cancer 2016;122:2356-2363. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27153197>.

35. Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Intensive treatment strategies may not provide superior outcomes in mantle cell lymphoma: overall survival exceeding 7 years with standard therapies. Ann Oncol 2008;19:1327-1330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349031>.

36. Lacasce AS, Vandergrift JL, Rodriguez MA, et al. Comparative outcome of initial therapy for younger patients with mantle cell lymphoma: an analysis from the NCCN NHL Database. Blood 2012;119:2093-2099. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22234679>.

37. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2017;377:1250-1260. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28953447>.

38. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. R-DHA-Oxaliplatin before Autologous Stem Cell Transplantation Prolongs PFS and OS As Compared to R-DHA-Carboplatin and R-DHA-Cisplatin in Patients with Mantle Cell Lymphoma, a Subgroup Analysis of the LyMa Trial [abstract]. Blood 2017;130:Abstract 1496. Available at:
http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/1496.abstract.

39. Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lancet 2016;388:565-575. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27313086>.

40. Delarue R, Haioun C, Ribrag V, et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Blood 2013;121:48-53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22718839>.

41. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. Blood 2008;112:2687-2693. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18625886>.

42. Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M, et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. Br J Haematol 2016;175:410-418. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27378674>.

43. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). Blood 2010;115:1530-1533. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032504>.

44. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. J Clin Oncol 2005;23:7013-7023. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145068>.

45. Romaguera JE, Fayad LE, Feng L, et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-

high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2010;150:200-208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20528872>.

46. Merli F, Luminari S, Ilariucci F, et al. Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. *Br J Haematol* 2012;156:346-353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22145911>.

47. Bernstein SH, Epner E, Unger JM, et al. A phase II multicenter trial of hyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213. *Ann Oncol* 2013;24:1587-1593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23504948>.

48. Wang ML, Lee H, Thirumurthi S, et al. Ibrutinib-rituximab followed by reduced chemo-immunotherapy consolidation in young, newly diagnosed mantle cell lymphoma patients: a window of opportunity to reduce chemo. *Hematological Oncology* 2017;35:142-143. Available at: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hon.2437_132.

49. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381:1203-1210. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23433739>.

50. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol* 2019;37:984-991. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30811293>.

51. Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1998;16:3803-3809. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9850025>.

52. Khouri IF, Saliba RM, Okoroji GJ, et al. Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation in patients with diffuse mantle cell lymphoma in first disease remission: the prognostic value of beta2-microglobulin and the tumor score. *Cancer* 2003;98:2630-2635. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14669282>.

53. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005;105:2677-2684. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15591112>.

54. Thieblemont C, Antal D, Lacotte-Thierry L, et al. Chemotherapy with rituximab followed by high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Cancer* 2005;104:1434-1441. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/16104036>.

55. Ritchie DS, Seymour JF, Grigg AP, et al. The hyper-CVAD-rituximab chemotherapy programme followed by high-dose busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation produces excellent event-free survival in patients with previously untreated mantle cell lymphoma. *Ann Hematol* 2007;86:101-105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17089127>.

56. Till BG, Gooley TA, Crawford N, et al. Effect of remission status and induction chemotherapy regimen on outcome of autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1062-1073. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18452065>.

57. Tam CS, Bassett R, Ledesma C, et al. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood* 2009;113:4144-4152. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19168784>.

58. van 't Veer MB, de Jong D, MacKenzie M, et al. High-dose Ara-C and beam with autograft rescue in R-CHOP responsive mantle cell lymphoma patients. *Br J Haematol* 2009;144:524-530. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19036081>.

59. Graf SA, Stevenson PA, Holmberg LA, et al. Maintenance rituximab after autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2015;26:2323-2328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26347113>.
60. Klener P, Salek D, Pytlik R, et al. Rituximab maintenance significantly prolongs progression-free survival of patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma treated with the Nordic MCL2 protocol and autologous stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2019;94:E50-E53. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30474171>.
61. Robak T, Jin J, Pylypenko H, et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018;19:1449-1458. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30348538>.
62. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870171>.
63. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005;23:1984-1992. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668467>.
64. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2012;367:520-531. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22873532>.
65. Ruan J, Martin P, Shah B, et al. Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2015;373:1835-1844. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26535512>.
66. Ruan J, Martin P, Christos P, et al. Five-year follow-up of lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle cell lymphoma. *Blood* 2018;132:2016-2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30181173>.
67. Kahl BS, Longo WL, Eickhoff JC, et al. Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: a pilot study from the Wisconsin Oncology Network. *Ann Oncol* 2006;17:1418-1423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16766582>.
68. Chang JE, Li H, Smith MR, et al. Phase II study of VcR-CVAD with maintenance rituximab for untreated mantle cell lymphoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E1405). *Blood* 2014;123:1665-1673. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24458437>.
69. Visco C, Finotto S, Zambello R, et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31:1442-1449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401442>.
70. Hoster E, Kluin-Nelemans H, Hermine O, et al. Rituximab Maintenance after First-Line Immunochemotherapy in Mantle Cell Lymphoma: Long-Term Follow-up of the Randomized European MCL Elderly Trial [abstract]. *Blood* 2017;130 (Suppl 1):Abstract 153. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/153.abstract.
71. Chang JE, Carmichael LL, Kim K, et al. VcR-CVAD Induction Chemotherapy Followed by Maintenance Rituximab Produces Durable Remissions in Mantle Cell Lymphoma: A Wisconsin Oncology Network Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;18:e61-e67. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29191715>.
72. Rummel MJ, Knauf W, Goerner M, et al. Two years rituximab maintenance vs. observation after first-line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with mantle cell lymphoma: First results of a prospective, randomized, multicenter phase II study (a subgroup study of the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial) [abstract]. *J Clin Oncol* 2016;34:Abstract 7503. Available at: https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.7503.

73. Dietrich S, Boumendil A, Finel H, et al. Outcome and prognostic factors in patients with mantle-cell lymphoma relapsing after autologous stem-cell transplantation: a retrospective study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Ann Oncol* 2014;25:1053-1058. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24585719>.
74. Kumar A, Sha F, Toure A, et al. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. *Blood Cancer J* 2019;9:50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31110172>.
75. Visco C, Tisi MC, Evangelista A, et al. Time to progression of mantle cell lymphoma after high-dose cytarabine-based regimens defines patients risk for death. *Br J Haematol* 2019;185:940-944. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30407625>.
76. Visco C, Di Rocco A, Evangelista A, et al. Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. *Leukemia* 2021;35:787-795. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32782382>.
77. Eyre TA, Walter HS, Iyengar S, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica* 2019;104:e68-e71. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30190341>.
78. Zhao S, Kanagal-Shamanna R, Navsaria L, et al. Efficacy of venetoclax in high risk relapsed mantle cell lymphoma (MCL) - outcomes and mutation profile from venetoclax resistant MCL patients. *Am J Hematol* 2020;95:623-629. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32239765>.
79. McCulloch R, Visco C, Eyre TA, et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. *Br J Haematol* 2020;189:684-688. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32011729>.
80. McCulloch R, Lewis D, Crosbie N, et al. Ibrutinib for mantle cell lymphoma at first relapse: a United Kingdom real-world analysis of outcomes in 211 patients. *Br J Haematol* 2021;193:290-298. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33620106>.
81. Martin P, Maddocks K, Leonard JP, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood* 2016;127:1559-1563. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26764355>.
82. Jain P, Kanagal-Shamanna R, Zhang S, et al. Outcomes of relapsed mantle cell lymphoma patients after discontinuing acalabrutinib. *Am J Hematol* 2021;96:E137-E140. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33491779>.
83. Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2018;391:659-667. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29241979>.
84. Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Long-Term Follow-up of Acalabrutinib Monotherapy in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma [abstract]. *Blood* 2018;132:Abstract 2876. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/2876.abstract.
85. Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood* 2015;126:739-745. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26059948>.
86. Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. *Leukemia* 2018;32:1799-1803. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29572505>.
87. Jain P, Romaguera J, Srour SA, et al. Four-year follow-up of a single arm, phase II clinical trial of ibrutinib with rituximab (IR) in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL). *Br J Haematol* 2018;182:404-411. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29785709>.
88. Song Y, Zhou K, Zou D, et al. Zanubrutinib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma [abstract]. *Hematological Oncology* 2019;37:45-46. Available at: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hon.15_2629.

89. Tam CS, Wang M, Simpson D, et al. Updated safety and efficacy data in the phase 1 trial of patients with mantle cell lymphoma (mcl) treated with bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor zanubrutinib (BGB-3111) [abstract]. *Hematological Oncology* 2019;37:245-247. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hon.552630>.
90. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol* 2012;13:716-723. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22677155>.
91. Goy A, Sinha R, Williams ME, et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol* 2013;31:3688-3695. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24002500>.
92. Trneny M, Lamy T, Walewski J, et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2016;17:319-331. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26899778>.
93. Witzig TE, Luigi Zinzani P, Habermann TM, et al. Long-term analysis of phase II studies of single-agent lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Am J Hematol* 2017;92:E575-E583. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28699256>.
94. Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4473-4479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18626004>.
95. Rummel M, Kaiser U, Balse C, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:57-66. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26655425>.
96. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4867-4874. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17001068>.
97. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Ann Oncol* 2009;20:520-525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074748>.
98. Baiocchi RA, Alinari L, Lustberg ME, et al. Phase 2 trial of rituximab and bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell and follicular lymphoma. *Cancer* 2011;117:2442-2451. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24048792>.
99. Jerkeman M, Eskelund CW, Hutchings M, et al. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2018;5:e109-e116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29396091>.
100. Tam CS, Anderson MA, Pott C, et al. Ibrutinib plus Venetoclax for the Treatment of Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2018;378:1211-1223. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29590547>.
101. Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, et al. Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35:826-833. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28095146>.
102. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2020;382:1331-1342. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32242358>.
103. Khouri IF, Lee MS, Saliba RM, et al. Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21:4407-4412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14645431>.



NCCN Guidelines 版本 5.2022

B 细胞淋巴瘤

104. Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after fludarabine and 2 Gy total body irradiation for relapsed and refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004;104:3535-3542. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15304387>.

105. Le Gouill S, Kroger N, Dhedin N, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a multicenter experience. *Ann Oncol* 2012;23:2695-2703. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22440229>.

106. Marangon M, Visco C, Barbui AM, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma in the Era of New Drugs and CAR-T Cell Therapy. *Cancers (Basel)* 2021;13. Available at:

本部分讨论对应于 B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines。上次更新日期：
2021 年 9 月 21 日

弥漫大 B 细胞淋巴瘤

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 是成人中最常见的淋巴肿瘤，约占每年诊断的非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 的 30%。¹ 未另行说明的 DLBCL (NOS)、滤泡性淋巴瘤 (FL; 仅 3 级)、任何类型的低度恶性淋巴瘤 (例如 FL、胃 MALT 淋巴瘤或非胃 MALT 淋巴瘤) 并存的 DLBCL、血管内大 B 细胞淋巴瘤、慢性炎症相关 DLBCL、间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阳性 DLBCL、老年患者中的爱泼斯坦-巴尔病毒 (EBV) 阳性 DLBCL 以及富于 T 细胞/组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤也可根据 DLBCL 指南进行管理。

文献检索标准和指南更新方法

在更新本版 B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines® 之前，对 PubMed 数据库进行了电子检索，以获得自上一版指南更新以来发表的 DLBCL 关键文献，使用了以下检索词：弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、侵袭性 B 细胞淋巴瘤、原发性纵隔 B 细胞淋巴瘤、灰区淋巴瘤和高级别 B 细胞淋巴瘤。选择 PubMed 数据库是因为它仍然是最广泛使用的医学文献资源，并且可索引同行评审的生物医学文献。²

通过选择以英文发表的人体研究，缩小了检索结果的范围。结果局限于以下文章类型：临床试验，II 期；临床试验，III 期；临床试验，IV 期；指南；随机对照试验；荟萃分析；系统综述和验证研究。

与这些指南相关并由专家组讨论的关键 PubMed 文章的数据已被纳入本版本的讨论部分 (例如，打印前的电子出版物、会议摘要)。缺乏高级别证据的建议是基于专家组对较低级别证据和专家意见的审查。

NCCN Guidelines 开发和更新的完整详情请参见 www.NCCN.org。

诊断

基因表达谱 (GEP) 根据起源细胞 (COO) 确定了 DLBCL NOS 内的不同亚型：生发中心 B 细胞 (GCB) 亚型和活化 B 细胞 (ABC) 亚型。^{3,4} 在接受 R-CHOP 治疗的患者中，与 ABC DLBCL 相比，GCB DLBCL 与结局改善相关，正在进行的随机临床试验正在探索是否在 R-CHOP 治疗中添加新型靶向药物将选择性改善 ABC DLBCL 患者的结局。⁵⁻⁷ 目前，GCB 和 ABC 亚型的前期标准治疗保持不变。

值得注意的是，GEP 目前尚未在临床中使用，仍仅在临床试验背景下使用。免疫组织化学 (IHC) 方案已被开发作为 GEP 的替代物，在临床实践中分配 COO，通常可将肿瘤分配为 GCB 或非 GCB。当通过 IHC 进行分类时，使用术语 non-GCB，因为活化的特异性 IHC 标志物 B 细胞通常不可用，因此当由 GEP 分配时，non-GCB 类别比真正的 ABC DLBCL 更具有异质性。

最常用的 IHC 方案包括 CD10、BCL6 和 IRF4/MUM1，将 DLBCL 分为 GCB (CD10 +; 或 BCL6 +, IRF4/MUM1-) 和非 GCB (CD10-, IRF4/MUM1 +; 或 BCL6-, IRF4/MUM1-)。⁸ 已提出 IHC 方案，除 CD10、BCL6 和 IRF4/MUM1 外，还包括 GCET1、FOXP1 和 LMO2。⁹⁻¹¹ MYC 在 5%-8% 的 DLBCL 患者中报告了基因重排，通常与 GCB 表型和较高的进展风险相关。¹²⁻¹⁵

需要充分的免疫表型来确定诊断以及帮助进行风险分层。IHC 抗原谱包括 CD20、CD3、CD5、CD10、CD45、BCL2、BCL6、Ki-67、IRF4/MUM1 和 MYC。患者 IHC 检测 MYC 和 BCL2 或 BCL6 表达的患者应接受 FISH 或核型检测，以检测 MYC、BCL2 和 BCL6 基因重排。其他标志物如 CD138、CD30、cyclin D1、ALK1、SOX11、HHV-8 和 EBV 原位杂交 (EBV-ISH) 在某些情况下可能有助于确定亚型。SOX11 阳性可能有助于鉴别罕见的 cyclin D1 阴性多形性或母细胞样套细胞淋巴瘤 (MCL) 病例与 CD5 阳性 DLBCL。^{16,17}

检查

新诊断的 DLBCL 患者的初步检查应包括全面体格检查，注意淋巴结区域，并评价体能状态 (PS) 和全身症状。实验室评估应包括标准血液检查，包括全血细胞计数 (CBC) + 分类计数、生化全项和血清乳酸脱氢酶 (LDH) 测量。应评估高肿瘤负荷和 LDH 升高患者的自发性肿瘤溶解综合征 (TLS)，包括测量尿酸、钾、磷、钙和肾功能。乙型肝炎由于 HBV 再激活风险增加，建议所有将接受基于抗 CD20 单克隆抗体 (MAB) 治疗方案的患者在开始治疗前进行病毒 (HBV) 检测。人类免疫缺陷病毒 (HIV) 检测、丙型肝炎病毒 (HCV) 检测和血清 P-2-微球蛋白水平测定将对选定的患者有用。

PET/CT 扫描对于 DLBCL 的初始分期（其中 9% 的时间会发生分期上调导致治疗改变）和治疗后缓解评估至关重要，因为它们可以区分残余纤维化肿块和含有存活肿瘤的肿块。¹⁸ 建议在初步检查时使用全身 PET/CT 扫描或胸部/腹部/盆腔增强 CT。据报告，PET/CT 用于检测新诊断 DLBCL 患者的骨髓受累时，与骨髓活检准确且互补。^{19,20} 如果 PET/CT 显示骨髓摄取明显阳性，则可能无需进行骨髓活检。在分期 PET/CT 扫描上无任何骨骼摄取的情况下，也可省略骨髓活检，除非发现另一种淋巴瘤亚型（不一致的低度恶性淋巴瘤）被认为对治疗决策很重要。

分期检查旨在确定已知疾病的所有部位，并根据已知的临床风险因素确定预后。国际预后指数 (IPI) 和修订的 IPI (R-IPI) 确定了使用标准治疗或多或少可能治愈的特定患者组。^{21,22} IPI 评分基于患者的年龄、疾病分期、血清 LDH 水平、ECOG PS 和结外部位数量。在 ≤60 岁的患者中，经年龄校正的 IPI 使用分期、ECOG PS 和血清 LDH 水平的预后因素。²⁰ NCCN-IPI 也是基于 NCCN 成员机构的结局数据开发的，可以将新诊断的 DLBCL 患者分为 4 个不同的风险组（低，低-中、高-中和高）基于量化的年龄、LDH、受累部位、Ann Arbor 分期和 ECOG PS。²³ 该分析包括 NCCN 数据库中确定的在 2000 年至 2010 年间诊断为 DLBCL 并接受

基于利妥昔单抗治疗的 1650 例患者。NCCN-IPI 在低危和高危亚组（5 年总生存率 [OS] 96% vs. 33%）优于 IPI（5 年 OS 率 90% vs. 54%）。NCCN-IPI 也使用来自不列颠哥伦比亚省癌症机构的 1138 例患者的独立队列进行验证。²³ 虽然 IPI、R-IPI 和 NCCN-IPI 预测临床结局的准确性较高，但 R-IPI 和 NCCN-IPI 还可以确定预后非常好的特定患者亚组（3 年无进展生存期 [PFS] 和 OS 为 100%）。²⁴

I-II 期

在 SWOG 0014 研究中，在至少存在一种不良因素的患者中评价了 3 个周期的 R-CHOP，随后进行了累及野 RT (IFRT)（非巨块型 II 期疾病，年龄 > 60 岁，ECOG PS2，或血清 LDH 升高）按照分期改良 IPI (n=60) 定义，中位随访 5 年后，4 年 PFS 率为 88%；相应 4 年 OS 率为 92%。²⁵ 在历史比较中，这些结果相对于未接受利妥昔单抗治疗的患者的生存率有利（4 年 PFS 和 OS 率分别为 78% 和 88%）。一项 III 期试验（美罗华国际试验 [MInT]）比较了 6 个周期的 CHOP 样化疗与 6 个周期的 CHOP 样化疗加利妥昔单抗。²⁶ 所有患者年龄均小于 60 岁，具有 0–1 个 IPI 危险因素。四分之三的患者疾病分期有限，所有结外病变部位或任何 > 7.5 cm 的部位均包括 RT。试验发现以利妥昔单抗为基础的化疗获益，6 年 OS 率为 90% 与 80% ($P = 0.0004$)。6 年无事件生存率 (EFS) (74% vs. 56%； $P < 0.0001$) 和 PFS 率 (80% vs. 64%； $P < 0.0001$) 与单独化疗相比，分配至化疗联合利妥昔单抗组的患者也显著更高。²⁶ RICOVER-noRTh 试验结果也显示了在 ≥ 7.5 cm 的初始巨块型病变部位增加 RT 的显著优势。²⁷

与 6–8 个周期的 R-CHOP 单药治疗相比，R-CHOP（3 个周期）联合 RT 也与短期毒性减少相关。在一项大型 I-II 期 DLBCL 患者队列的 SEER-Medicare 数据库分析中，虽然两种治疗选择的 OS 相似，但 R-CHOP 联合 RT 治疗 3 个周期与二线治疗风险显著降低和中性粒细胞减少（包括需要住院的患者）发生率降低相关。²⁸

一项前瞻性随机试验的结果显示，在非巨块型局限期 DLBCL 患者中，R-CHOP-14 不劣于 R-CHOP-14 加 RT。²⁹ 在该试验中，334 例患者随机接受 R-CHOP-14 单药 (n = 165) 或 R-CHOP-14 加 RT (n=169)。IPI 危险因素为 0 的患者接受 4 个周期治疗，而危险因素 ≥ 1 的患者接受 6 个周期治疗。中位随访 64 个月后，5 年 EFS (分别为 89% 和 92%; $P = 0.18$) 和 OS (分别为 92% 和 96%) 在 R-CHOP-14 单药组和 R-CHOP-14 + RT 组之间无统计学显著差异。

在两项 GELA 研究中，发现在低风险早期疾病患者中，强化化疗 [ACVBP (多柔比星、环磷酰胺、长春地辛、博来霉素和泼尼松)，然后用甲氨蝶呤、依托泊苷、异环磷酰胺和阿糖胞苷巩固治疗] ± 利妥昔单抗优于 CHOP ± 利妥昔单抗 (3 个周期) 加 RT。^{30,31} 然而，该方案也与显著毒性相关，包括在美国不可用的长春地辛。

R-CHOP (3 个周期)，然后是受累部位放疗 (ISRT) (1 类) 或 R-CHOP (6 个周期) 或 R-CHOP-14 (4–6 个周期)，伴或不伴 ISRT 包括作为非巨块型 (< 7.5 cm) 病变患者的一线治疗选择。^{25,26,29} 对于巨块型病变 (≥ 7.5 cm) 患者，建议使用 R-CHOP (6 个周期) 联合或不联合 ISRT。^{26,27} R-mini-CHOP (降低 CHOP 剂量与利妥昔单抗常规剂量) 可用于非常虚弱的患者和 > 80 岁有合并症的患者，以改善耐受性。^{32,33} GELA 研究组的一项前瞻性单组 II 期研究在 149 例 > 80 岁患者中评价了 R-mini-CHOP 的安全性和有效性，4 年 PFS 和 OS 率分别为 41% 和 49%。³³ 在 59 例患者中观察到的最常见血液学毒性为 ≥ 3 级中性粒细胞减少。

原发性睾丸 DLBCL 患者发生中枢神经系统 (CNS) 和对侧阴囊复发的风险增加，即使表现为 I 期疾病。因此，建议在完成化学免疫治疗后，纳入甲氨蝶呤用于 CNS 预防以及阴囊 RT (25–30 Gy)。³⁴ 单独 ISRT 治疗 DLBCL 的复发率较高，仅推荐用于不适合任何化疗的患者。

III–IV 期

R-CHOP-21 在晚期 DLBCL 患者中的疗效已在多项随机试验中得到证实。^{26,35–38} GELA 研究 (LNH98-5) 在老年患者 (年龄 60–80 岁; n = 399) 中评价了 8 个周期的 R-CHOP 与 CHOP。³⁵ 中位随访 10 年，R-CHOP 的 10 年 PFS (37% vs. 20%)、无病生存率 (DFS) (64% vs. 43%) 和 OS (44% vs. 28%) 率显著更高。³⁶ MInT 研究 (6 个周期的 R-CHOP 或 CHOP) 根据 IPI 将这些结果扩展至具有 0 或 1 个风险因素的年轻患者。²⁶ 荷兰 HOVON 和北欧淋巴瘤组研究 (8 个周期的 R-CHOP-14 或 CHOP-14) 和 ECOG/CALGB 研究证实了在 60 岁以上患者中的结果。^{37,38} ECOG/CALGB 9703 研究还显示，首次 CR 时利妥昔单抗维持治疗对接受 R-CHOP 作为诱导治疗的患者无临床获益。³⁸

RICOVER 60 试验显示，与 CHOP-14 单药相比，在 6 或 8 个周期的 CHOP-14 (R-CHOP-14) 基础上加用利妥昔单抗也显著改善了临床结局。^{39,40} 在这项试验中，老年患者 (年龄 61–80 岁) 随机接受 CHOP-14 (6 或 8 个周期) 联合或不联合 8 个周期利妥昔单抗治疗。对有或无结外受累的初始巨块型病变部位给予 RT。中位随访 82 个月，与 CHOP-14 相比，R-CHOP-14 与 EFS 和 OS 显著改善相关 ($P < 0.001$)。虽然临床获益无差异，但与 6 个周期治疗相比，在 8 个周期治疗的患者中观察到毒性增加。⁴⁰ 研究者认为，6 个周期的 R-CHOP-14 联合 8 剂利妥昔单抗应是该患者人群的首选方案。

两项比较 R-CHOP-21 与 R-CHOP-14 的随机试验显示，虽然两种治疗选择均与相似的 OS 和 PFS 相关，但 R-CHOP-14 与显著更高的 3 级或 4 级中性粒细胞减少发生率相关。^{41,42} 在 1080 例新诊断 DLBCL 患者的 III 期随机试验中，中位随访 46 个月时，2 年 OS 率分别为 83% 和 81% R-CHOP-14 和 R-CHOP-21 ($P = 0.38$)。⁴¹ 两个治疗组相应的 2 年 PFS 率均为 75% ($P = 0.59$)。值得注意的是，在这项大型前瞻性研究中，根据 IHC，GCB 样和非 GCB 样 DLBCL 的结局无差异。除 R-CHOP-14 组中

3 级或 4 级中性粒细胞减少的发生率较低外 (31% vs. 60%), 毒性相似, 反映了 R-CHOP-14 组中所有患者均接受 G-CSF 初级生长因子预防, 而未接受 R-CHOP-21 初级预防的事实。⁴¹ 在 III 期 LNH03-6B GELA 研究中, 在 602 例未经治疗的 DLBCL 老年患者 (年龄 60-80 岁) 中比较了 R-CHOP-14 (8 个周期) 与 R-CHOP-21, 中位随访 56 个月后, 在 3 年 EFS 方面未观察到显著差异 (56% vs. 60%; $P = 0.76$)、PFS (60% vs 62%) 或 OS 率 (69% vs 72%) 在 R-CHOP-14 和 R-CHOP-21 之间。⁴² 3 级或 4 级中性粒细胞减少为 R-CHOP-14 组更常见 (74%, 相比之下, R-CHOP 21 组), 尽管与 R-CHOP-21 组患者 (66%) 相比, 接受 G-CSF 的患者比例更高 (90%)。

R-MegaCHOEP 研究报告, 在接受 8 x CHOEP-14 联合 6 次利妥昔单抗输注治疗的年轻、高危 DLBCL 患者中, 3 年 PFS 和 OS 率分别为 74% 和 85%。⁴³ dense-R-MegaCHOEP 试验结果显示, 利妥昔单抗 (375 mg/m²) 输注 (从 6 到 12) 给予 8 x CHOEP-14, 在年龄调整 IPI 为 2 的患者中, 未导致 EFS 和 OS 的显著改善。⁴⁴ 中位随访 24 个月后, 2 年 EFS 和 OS 率分别为 69% 和 82%。PETAL 试验的结果也证实, 在 6 x R-CHOP (6 vs 8 剂利妥昔单抗) 基础上再加 2 剂利妥昔单抗并不能改善结局。⁴⁵

剂量调整的 EPOCH-R (依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星和利妥昔单抗; DA-EPOCH-R) 在一项 II 期试验中显示对未经治疗的 DLBCL 患者具有显著活性, 5 年和 1 年 OS 率分别为 84% 和 64%。^{46,47} 一项 III 期随机试验 (CALGB 50303) 评价了 DA-EPOCH-R 与未经治疗的 DLBCL 患者中的 R-CHOP。⁴⁸ 在本研究中, 524 例患者被随机分配接受 6 个周期的 R-CHOP (n = 223) 或 DA-EPOCH-R (n = 232)。两组的 ORR 均为 89%, 中位随访 5 年后, R-CHOP 组和 DA-EPOCH-R 组的 EFS (69% vs. 66%; $P = 0.44$) 或 OS (80% 和 76%; $P = 0.42$) 无统计学显著差异。此外, R-CHOP 也具有更有利的安全性和耐受性特征。DA-EPOCH-R 与血细胞减少和神经病变风险显著增加相关。

总体而言, 上述讨论的临床试验的现有数据表明, R-CHOP 21 天给药方案仍然是标准治疗大多数新诊断 DLBCL 患者的治疗方案。

共计 6 个周期 (1 类) 的 R-CHOP 由于与其他方案相比毒副反应减少, 是 III-IV 期患者的首选方案。^{26,35-38} 在选定的患者中, 对巨块型病变部位进行 RT 可能有益 (2B 类)。DA-EPOCH-R (2B 类)^{46,47} 或剂量密集 R-CHOP-14 (3 类)^{41,42} 作为特定患者的替代方案。原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤 (PMBL) 或伴有 MYC 和 BCL2 和/或 BCL6 易位的高级别 B 细胞淋巴瘤 (HGBL) (双重/三重打击淋巴瘤; DHL/THL) 患者, 可首选 DA-EPOCH-R。没有证据表明强化方案在无染色体重排的 IHC 表达 MYC 和 BCL2 (DEL) 的 DLBCL 患者中更好, 标准 R-CHOP 仍然是这些患者的首选。

非常虚弱的患者和 > 80 岁、有合并症的患者可使用 R-mini-CHOP, 以提高耐受性。^{32,33} 在巨块型病变或肾功能受损患者中, 初始治疗应包括监测和预防 TLS。

多项随机试验 (RICOVER60、NHL-B2、MInT 和 MegaCHOEP 试验) 已证实, 女性的结局优于男性, 尤其是在老年女性中, 添加利妥昔单抗的获益大于男性。⁴⁹ 这可以解释为利妥昔单抗在老年女性中的清除率较慢。前瞻性非随机试验评价了 R-CHOP 与利妥昔单抗剂量 500 mg/m² 60 岁以上男性 DLBCL 患者。⁵⁰ 利妥昔单抗 500 mg/m² 与接受利妥昔单抗 375 mg/m² 治疗的老年男性患者的历史数据相比, 男性患者的血清水平更好, 且 OS 率有改善。在计划的亚组分析中, 利妥昔单抗 500 mg/m² 与 PFS 改善相关 ($P = 0.039$), 具有更好的 OS 趋势 ($P = 0.076$), 但毒性也不超过 375 mg/m² 利妥昔单抗在老年男性患者中的应用。基于这些数据, 利妥昔单抗剂量为 500 mg/m² 可能在接受 R-CHOP 治疗的 > 60 岁男性中考虑。一项随机临床试验正在进行中。

CNS 疾病的预测和管理

年龄 > 60 岁、LDH 升高、≥ 2 个结外部位和累及特定结外部位（骨髓、睾丸、肾脏、肾上腺和鼻旁）与发生 CNS 复发的风险增加相关。⁵¹ IE 期原发性乳腺 DLBCL 也被确定为 CNS 复发的潜在风险因素。^{52,53}

德国高级别非霍奇金淋巴瘤研究组 (DSHNHL) 提出了一个预测 CNS 复发风险的预后模型 (CNS-IPI)，该模型结合了 6 个临床因素（年龄 > 60 岁、LDH > 正常、ECOG PS > 1、III 期或 IV 期疾病、结外受累 > 1 和累及肾脏和/或肾上腺）。⁵⁴

CNS-IPI 根据 2 年时 CNS 疾病的发生率将患者分为 3 个风险组：低风险组（0 或 1 个风险因素；CNS 疾病发生率 0.6%）、中等风险组（2 或 3 个风险因素；CNS 疾病发生率 3%）和高风险组（4-6 个风险因素；CNS 疾病发生率 10%）。⁵⁴ 在多变量分析中，年龄 > 60 岁、LDH 升高、ECOG PS > 1 和 III 期或 IV 期疾病被确定为 CNS 复发最显著的预测因素。尽管累及 > 1 个结外部位不是 CNS 复发的显著预测因素，但其保留在最终 CNS-IPI 中以便于应用。在特定的结外部位中，只有肾脏或肾上腺的受累与 CNS 复发或进展显著相关。在另一项对 1532 例接受化学免疫治疗的 DLBCL 患者进行的国际多中心回顾性分析中，结外部位的绝对数量与 CNS 复发风险之间存在强相关性。CNS 复发的 3 年累积发生率为 15% 结外部位 > 2 个的患者与 ≤ 2 个的患者相比为 3% 结外部位 ($P < 0.001$)。⁵⁵

根据 CNS-IPI、HIV 相关淋巴瘤、睾丸淋巴瘤、HGBL 伴易位 4~6 个危险因素的患者 CNS 复发的风险可能增加。MYC 和 BCL2 和/或 BCL6 (DHL/THL)；HGBL、NOS；或肾脏或肾上腺受累。这些患者应考虑腰椎穿刺，特别是存在神经系统症状时。如果对脑脊液进行流式细胞分析，可提高诊断率。

对于存在 CNS 疾病危险因素的患者，应考虑 CNS 预防，但最佳方法存在争议。鞘内注射甲氨蝶呤每个全身治疗周期至少给药一次，已应用多年。

最近的回顾性研究表明，基于高剂量 IV 甲氨蝶呤的预防治疗可能与 CNS 复发率较低相关。⁵⁶⁻⁵⁹ 全身甲氨蝶呤联合甲酰四氢叶酸解救已安全地纳入 R-CHOP-21，甲氨蝶呤在 21 天 R-CHOP 周期的第 15 天给药。⁵⁶ 然而，其他报道提示 CNS 预防不足以预防 CNS 复发。^{60,61} NCCN Guidelines 目前推荐鞘内注射甲氨蝶呤和（或）阿糖胞苷 4 至 8 次，或全身应用甲氨蝶呤 (3–3.5 g/m²)。在选定的患者中，全身甲氨蝶呤 (3–3.5 g/m²) 也可作为 R-CHOP + 鞘内注射甲氨蝶呤/阿糖胞苷后的巩固治疗。

同时出现全身和 CNS DLBCL，全身甲氨蝶呤 (≥ 3.5 g/m²) 应作为 21 天 R-CHOP 周期第 15 天治疗计划的一部分纳入，该周期已得到生长因子的支持）用于实质受累。鞘内注射甲氨蝶呤/阿糖胞苷和/或全身注射甲氨蝶呤 (3–3.5 g/m²) 应作为软脑膜受累治疗计划的一部分纳入。软脑膜疾病患者应考虑放置 Ommaya 储液囊。当给予高剂量甲氨蝶呤时，患者必须通过水化和碱化尿液进行预处理，然后在开始甲氨蝶呤输注后 24 小时开始接受亚叶酸补救治疗。必须监测肾和肝功能以及甲氨蝶呤清除率。在开始 R-CHOP 的下一周期治疗前，应确认血细胞计数充分恢复。

HDT/ASCR 的作用

几项研究评价了高剂量治疗和自体干细胞挽救 (HDT/ASCR) 作为诱导治疗后首次 CR 患者的巩固治疗。⁶²⁻⁶⁵

在随机化 GELA LNH87-2 研究（在利妥昔单抗前时代进行）中，诱导治疗后首次 CR 的 DLBCL 患者接受序贯化疗或 HDT/ASCR 巩固治疗。⁶² 尽管在本试验中前瞻性地没有观察到结局的差异，但是对 236 例年龄调整 IPI 为 2（高-中）或 3（高危）的患者进行的回顾性亚组分析发现，高-中/高危亚组中，在 8 年 DFS 率 (55% vs. 39%； $P = 0.02$) 和 8 年 OS 率 (64% vs. 49%； $P = 0.04$) 方面，HDT/ASCR 与序贯化疗相比显著改善了结局。⁶²

在法国 GOELAMS 075 研究中，年龄 ≤ 60 岁的 DLBCL 患者（N = 286 例可评价）随机接受 8 个周期的 R-CHOP-14 或 HDT 联合利妥昔单抗（R-HDT）治疗，随后接受 ASCR。⁶³ 3 年 PFS 率和 OS 率分别为 76% 和 83%，治疗组间无显著差异。⁶³

在 SWOG 9704 试验中，253 例高-中/高 IPI 患者在 5 个周期 CHOP 或 R-CHOP 诱导初始缓解后随机接受 3 个周期的 R-CHOP 或 HDT/ASCR。⁶⁴ 2 年 PFS 与单独化疗相比，HDT/ASCR 的比率显著更高（69% vs. 55%; $P = 0.005$ ）；2 年 OS 率无显著差异（分别为 74% vs. 71%; $P = 0.30$ ）。在探索性亚组分析中，HDT/ASCR 与高风险患者的 OS 获益相关。在该亚组中，接受 HDT/ASCR 和化学免疫治疗的患者的 2 年 OS 率分别为 82% 和 63%。值得注意的是，在这项研究中，三分之一的患者没有接受利妥昔单抗作为其诱导方案的一部分。

在意大利淋巴瘤基金会的随机 DLCL04 试验中，399 例 DLBCL 患者（年龄 ≤ 65 岁）随机接受含利妥昔单抗的一线治疗方案（8 个周期的 R-CHOP-14 或 6 个周期的 R-MegaCHOP-14），伴或不伴 HDT/ASCR。⁶⁵ 中位随访 72 个月后，HDT/ASCR 组的 2 年无失败生存率显著高于非 HDT/ASCR 组（71% vs. 62%; $P = 0.012$ ），但两组的 5 年 OS 率无差异（分别为 78% 和 77%; $P = 0.91$ ）。此外，≥ 3 级血液学毒性在移植组（92% 对比 68%）。

总体而言，上述研究发现，与一线基于利妥昔单抗的化学免疫治疗相比，前期 HDT/ASCR 无获益，高危 IPI 患者除外，但由于该结果仅出现在涉及少量患者的回顾性亚组分析中，因此仍存在争议。因此，通常不推荐 HDT/ASCR。

缓解评估

进行中期再分期以确定诱导治疗无效或进展的患者。在几项研究中，诱导治疗 2-4 个周期后 PET 扫描阴性与 EFS 和 OS 率显著升高相关。⁶⁶⁻⁶⁹ 然而，中期 PET 扫描可产生假阳性结果，许多患者尽管中期 PET 扫描结果为阳

性，但接受化学免疫治疗的患者的长期结局良好。^{70,71} 在一项前瞻性研究中，中期 PET 阳性、活检阴性患者（4 个周期的加速 R-CHOP 后）的 PFS 与中期 PET 扫描阴性患者相同。⁷⁰ 一项回顾性分析也报道，在 6-8 个周期的 R-CHOP 治疗后，中期 PET 扫描阳性和中期 PET 扫描阴性的患者之间的 2 年 PFS 率只有微小差异（分别为 72% 和 85%; $P = 0.0475$ ）。⁷¹ 相反，治疗结束 PET 扫描高度预测 PFS；最终 PET 扫描阳性的患者 2 年 PFS 率为 64%，而最终 PET 扫描阴性的患者为 83% ($P < 0.001$)。

最近的报告也证实了中期 PET 扫描在接受 R-CHOP 治疗的 DLBCL 患者中有限的预后价值。⁷²⁻⁷⁵ 在一项前瞻性研究中，评估了 138 例可评估患者接受 R-CHOP 治疗 2 个周期后的中期 PET 扫描的预测价值，与中期 PET 扫描阴性的患者相比，中期 PET 扫描阳性的患者的 2 年 EFS 率明显缩短（48% vs. 74%; $P = 0.004$ ）；然而，两组的 2 年 OS 没有显著差异（88% vs. 91%; $P = 0.46$ ）。⁷⁴ PETAL 试验的结果显示，阳性中期 PET 扫描（SUVmax 变化 < 66%）与 EFS 和 OS 显著较差相关，尽管基于 PET 的治疗强化未改善接受 R-CHOP 治疗的 DLBCL 患者的结局。⁷⁶

因此，不建议使用中期 PET 成像来指导治疗变化。如果根据中期 PET 扫描结果考虑调整治疗，则在附加治疗前，应强烈考虑对残留肿块进行重复活检，以确认 PET 阳性。如果活检结果为阴性，则应完成 PET 阴性指南推荐的计划疗程。患者应在接受 RT 前接受评价，包括所有阳性研究。如果未计划 RT，R-CHOP 2-4 个周期后的中期再分期适用于确认缓解。治疗完成后进行治疗结束再分期。治疗结束再分期的最佳时间尚不清楚。但是，专家组建议在治疗完成后等待 6 至 8 周再重复 PET 扫描。

PET/CT 的缓解评估应根据 5 分量表（5-PS）。^{19,77} 5-PS 是基于受累部位相对于纵隔和肝脏的氟脱氧葡萄糖（FDG）摄取的目视评估。⁷⁸⁻⁸⁰ 1 分表示 FDG-亲和力无异常，而 2 分表示摄取低于纵隔。3 分表示摄取大于纵隔但小于肝脏，而 4 分和 5 分分别表示摄取大于肝脏，大于新发疾病部位的肝脏。不同的临床试验认为 1 至 2 分或 1 至 3 分均为 PET 阴性，但现在

广泛认为 1 至 3 分为 PET 阴性。评分 4 至 5 通常被认为是 PET 阳性。如果 FDG-亲和力从初始分期开始下降，中期或治疗结束再分期扫描的 4 分可能与部分缓解一致，而 5 分表示疾病进展。

第 I-II 阶段的中期和治疗结束缓解评价

当治疗计划涉及 ISRT 时，应在开始 ISRT 前完成一线化学免疫治疗后进行再分期，因为 RT 的剂量会受到结果的影响（请参见方案中的放射治疗原则）。

如果中期再分期显示 CR（PET 阴性），则完成相同剂量 RT 的计划疗程。如果中期再分期显示 PR（PET 阳性），则较高剂量 RT 治疗是适当的。在临床试验中入组中期 PR 的患者是适当的。目前，尚无数据表明，3 个周期后 PET 持续阳性的 PR 应提示治疗。如果 R-CHOP 治疗 6 个周期后 PET 扫描为阳性或 R-CHOP-14，患者可进行 HDT/ASCR，伴或不伴 RT。

原发性难治性或进展性疾病患者作为难治性或复发性疾病进行管理。

治疗结束再分期后，建议对 CR 患者进行定期随访（每 3–6 个月一次，持续 5 年，然后每年一次或根据临床指征进行随访）。在这些患者中，仅建议在临床指征时进行随访 CT 扫描。PR 患者和治疗无缓解或疾病进展的患者按照复发性或难治性疾病的描述进行治疗。对于不适合化学免疫治疗的选定患者，建议进行姑息性 RT。

III-IV 期的中期和治疗结束缓解评价

如果中期分期（2–4 个周期后）显示 CR 或 PR，则完成 R-CHOP 至共 6 个周期的计划疗程。治疗完成后进行治疗结束再分期。

RICOVER-noRTh 试验（RICOVER-60 试验的修正案）评估了 ISRT 继以 CR（由 CT 标准评估）对初始 ≥ 7.5 cm 巨块型部位或结外受累的作用。

²⁷ 本研究对 164 例 III–IV 期患者进行了 6 个周期的 R-CHOP-14 治疗，但不巨块型病变部位或结外受累进行 RT。与 RICOVER-60 试验中接受相同化疗联合 RT 治疗巨块型部位的患者的相应生存率相比，3 年 PFS 和 OS 率显著较差。²⁷ 因此中止研究。同样，MInT 和 RICOVER-60 试验的亚组分析显示，骨骼受累患者从 RT 显著获益于骨骼受累部位。⁸¹ 尽管回顾性亚组分析可能存在选择偏倚，但在两项研究的多变量分析中保留了 RT 的受益。

治疗结束再分期后，CR 患者首选观察。对于 CR 患者，可考虑对初始巨块型病变或孤立骨骼部位进行 ISRT。^{27,81} 来那度胺维持治疗基于 III 期随机 ReMARC 试验的结果，将 60 至 80 岁患者的一线巩固治疗纳入 2B 类推荐，该试验显示来那度胺维持治疗 24 个月可显著延长 R-CHOP 诱导治疗达到 CR 或 PR 的老年 DLBCL 患者的 PFS，但对 OS 无影响。⁸²

CR 患者定期随访（每 3–6 个月一次，持续 5 年，然后每年一次或根据临床指征随访）。在这些患者中，治疗完成后 2 年内随访成像 CT 扫描的频率不应超过每 6 个月一次，此后仅根据临床指征进行。

PR 患者（完成初始治疗后）和治疗无缓解或疾病进展的患者按照以下描述治疗复发性或难治性疾病。对于不适合化学免疫治疗的选定患者，建议进行姑息性 RT。

随访

关于在诱导治疗后达到 CR 的患者中常规使用成像进行监测仍存在相当大的争议。尽管阳性扫描有助于识别早期无症状疾病复发的患者，但假阳性病例仍然很常见且存在问题，并可能导致患者不必要的辐射暴露和侵入性操作，以及医疗费用增加。在一项评价 117 例诱导化疗达到 CR 的 DLBCL 患者使用 CT 扫描监测（化疗完成后 3 个月和 12 个月）的研究中，35 例患者复发，无症状患者的随访 CT 扫描仅检测到 6% 的复发；86% 的复发病例与出现新的复发病状或体征相关。⁸³ 因此，研究者得出

结论，在诱导治疗后达到 CR 的患者中，CT 扫描常规监测在检测早期复发方面的价值有限。在一项回顾性研究中，评价了影像学监测在 108 例对初始化疗达到 CR 的复发性侵袭性淋巴瘤患者中的应用，在无症状患者中通过成像检测到 20% 的复发。⁸⁴ 在其余 80% 的病例中，通过临床体征和/或症状确定复发。此外，通过成像检测到的复发病例更可能代表基于复发时年龄调整的 IPI 的低风险疾病患者人群。⁸⁴ 因此，缓解期常规影像学检查可能有助于识别复发时疾病更局限的患者，但尚未显示可改善最终结局。

在一项前瞻性研究中，评估了 PET 扫描（完成诱导治疗后 6、12、18 和 24 个月）在淋巴瘤诱导治疗后达到 CR 的患者中的作用，发现使用 PET 扫描的监测可用于检测早期复发。⁸⁵ 在本研究的侵袭性淋巴瘤患者队列中 (n=183)，随访 PET 扫描检测到 10% 的患者在 6 个月时真正复发，5% 在 12 个月时复发，11% 在 18 个月时复发；假阳性扫描率较低，为 1%（包括惰性和侵袭性 NHL 患者队列）。⁸⁵ 4% 的患者 (8/183) 获得了不确定的 PET 扫描，根据活检评价，其中 6 例确认复发。在一项回顾性研究中，评估了在 75 例诱导治疗后达到 CR 的 DLBCL 患者中随访 PET/CT 扫描的使用，随访 PET/CT 扫描检测到 27 例患者复发，其中 23 例患者基于活检评估确认复发；因此，PET/CT 扫描检测复发的阳性预测值为 0.85。⁸⁶ 在本研究中，患者年龄 (> 60 岁) 和存在复发的临床体征是疾病复发的显著预测因素。

最近的回顾性研究数据还表明，PET 或 CT 扫描的常规监测在检测大多数 DLBCL 患者的复发方面的实用性有限。⁸⁷⁻⁸⁹ 一项研究比较了监测 PET 扫描在接受 CHOP 单药治疗与 R-CHOP 治疗的 DLBCL 患者中的性能，发现接受 R-CHOP 治疗的患者的假阳性结果较高 (77% vs. 26%； $P < 0.001$)。⁸⁷ 另一项研究报告 IPI 评分 < 3 的患者监测 PET/CT 扫描的阳性预测值为 56%，而 IPI 评分 ≥ 3 的患者为 80%，表明监测 PET/CT 在大多数初次治疗后达到 CR 的患者中的作用非常有限。⁸⁸ 另一项多机构回顾性研究在接受以蒽环类药物为基础的化学免疫治疗的两个独立前瞻性入组 DLBCL 患者队列中评价了监测扫描的实用性。⁸⁹ 在一个队列中

(n = 680；552 例患者进入治疗后观察)，在计划的随访访视期间，治疗后监测扫描仅在 2% 的患者中检测到临床表现前的 DLBCL 复发。在另一个队列 (n = 261；222 例患者进入治疗后观察) 中，影像学监测仅在 2% 的患者中检测到无症状复发。一项对来自丹麦和瑞典淋巴瘤登记研究的基于人群的患者研究也显示，基于影像学的监测策略对首次完全缓解的 DLBCL 患者的生存期无影响。⁹⁰

一项多机构回顾性研究在两个独立的前瞻性入组队列 (767 例接受以蒽环类抗生素为基础的化学免疫治疗的 DLBCL 患者) 中评价了 24 个月时的 EFS (EFS24)。⁹¹ 达到 EFS24 的患者的 OS 等同于年龄和性别匹配的一般人群 ($P = 0.25$)。在另一个数据集中也证实了这一点，该数据集包括来自 GELA LNH2003B 项目和法国基于医院的登记研究的 820 例患者 ($P = 0.71$)。这些数据表明，EFS24 应有助于制定战略用于治疗后监测、患者咨询，并作为 DLBCL 患者临床研究的终点。

在没有证据表明有利于常规影像学监测检测复发的结局改善的情况下，NCCN Guidelines 不建议对初始治疗达到 CR 的 I-II 期疾病患者使用 PET 或 CT 进行常规监测。对于初始治疗获得缓解的 III-IV 期患者，NCCN Guidelines 建议在完成治疗后 2 年内每 6 个月 CT 扫描最多一次，此后不再进行常规影像学监测，除非有临床指征。当进行影像学监测时，对于大多数患者，CT 扫描优于 PET/CT。PET/CT 可能更适用于主要表现为骨的患者，需注意骨重建也可能为 FDG 高摄取，因此建议在开始二线治疗前对 PET 阳性部位进行活检。

复发性或难治性疾病

在利妥昔单抗前时代的一项国际随机 III 期试验 (Parma 研究) 中证实了 HDT/ASCR 在复发性或难治性疾病患者中的作用。⁹² 在本研究中，首次或第二次复发后对诱导 DHAP (地塞米松、顺铂和阿糖胞苷) 化疗有反应的 DLBCL 患者 (n=109) 随机接受额外的 DHAP 化疗加 RT 或 RT 加

HDT/ASCR。与非移植组相比，移植组的 5 年 EFS 率显著升高 (46% vs. 12%; $P = 0.001$)，5 年 OS 也是如此 (53% vs. 32%; $P = 0.038$)。⁹² 最近一项基于 EBMT 登记研究数据的回顾性分析评价了 HDT/ASCR 在二线治疗后达到第二次 CR 的患者中的作用 (N=470)。⁹³ 在该分析中，25% 的患者在 ASCR 前接受了基于利妥昔单抗的治疗。所有患者 ASCR 后 5 年 DFS 和 OS 为 48% 和 63%。中位数 ASCR 后的 DFS 为 51 个月，显著长于首次 CR 的持续时间 (11 个月; $P < 0.001$)。在既往接受利妥昔单抗治疗的患者亚组中，与首次 CR 相比，ASCR 的 DFS 更长 (中位未达到 vs. 10 个月; $P < 0.001$) 和一线治疗 1 年内复发的亚组 (中位 47 个月 vs. 6 个月; $P < 0.001$)。⁹³

复发/难治性 DLBCL 的结局因初始治疗缓解、复发时间和接受 HDT/ASCR 的机会不同而不同。在一项基于人群的研究中，1039 例患者接受以蒽环类抗生素为基础的化疗免疫治疗，244 例 (23%) 患者疾病复发，随后再次治疗。⁹⁴ 在所有治疗中，接受 HDT/ASCR 的患者的 4 年 OS 率为 28% 和 51%。初次诊断后 12 个月疾病复发患者的 4 年 OS 率为 47%，而初次治疗一过性或非缓解患者的 4 年 OS 率为 13%。移植前 PET 扫描已被确定为接受 HDT/ASCR 的患者的预测因素，术后 PET 扫描呈阳性二线治疗预测 HDT/ASCR 后的不良结局。⁹⁵⁻⁹⁷ GELTAMO 组和 ABMTR 的研究结果表明，对于未达到 CR 但仍对化疗敏感的患者，应考虑 HDT/ASCR。⁹⁸⁻¹⁰⁰

适合 HDT/ASCR 的患者的有效二线治疗方案包括 R-ICE (利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷)，¹⁰¹⁻¹⁰³ R-DHAP (利妥昔单抗、地塞米松、阿糖胞苷和顺铂)，^{103,104} R-DHAX (利妥昔单抗、地塞米松、阿糖胞苷和奥沙利铂)^{105,106} 或 R-GDP (吉西他滨、地塞米松、顺铂或卡铂)。^{101-103,107,108} 通过二线年龄调整的 IPI 预测二线治疗的疗效。^{109,110}

一项国际随机组间研究 (CORAL 研究; N=469) 对比了 R-ICE 和 R-DHAP 继以在所有化疗敏感的患者中进行 ASCR，作为复发性或难治性

DLBCL 患者二线化学免疫治疗的疗效，未发现治疗组之间的结局存在显著差异。¹⁰³ R-ICE 治疗后总缓解率 (ORR) 为 63%，R-DHAP 后为 64%。中位随访 44 个月后，R-ICE 的 4 年 EFS 率为 26%，而 R-DHAP 为 34% ($P = 0.2$)，4 年 OS 率分别为 43% 和 51% ($P = 0.3$)。¹⁰³ 值得注意的是，初始 R-CHOP 治疗后不到 1 年复发的患者结局特别差，3 年 PFS 为 23%。CORAL 研究的亚组分析 (Bio-CORAL) 显示，对于 GCB 表型患者 (基于 Hans 方案)，R-DHAP 导致 PFS 改善 (3 年 PFS 为 52%，R-ICE 为 31%)。¹¹¹ 在非 GCB 表型患者中未观察到该差异 (R-DHAP 的 3 年 PFS 为 32%，R-ICE 为 27%)。¹¹¹ 此外，MYC 基因重排患者亚组 (伴或不伴并发于 BCL2 和/或 BCL6 基因重排) 的结局较差，与治疗组无关。¹¹² MYC 基因重排患者的 4 年 PFS 为 18%，而无重排者为 42% ($P = 0.032$)；4 年 OS 分别为 29% 和 62% ($P = 0.011$)。MYC 基因重排患者中，R-DHAP 和 R-ICE 的 4 年 PFS 分别为 17% 和 19%；OS 分别为 26% 和 31%。¹¹²

CORAL 研究同样评估了在 ASCR 后采用利妥昔单抗维持治疗 (每 2 月一次，持续 1 年) 的作用。在 ASCR 后随机接受利妥昔单抗维持或观察的 242 例患者中，两组的 4 年 EFS 率相似：利妥昔单抗组为 52%，观察组为 53%。¹⁰³ 两组进展或复发的患者比例也相似。此外，4 年 OS 率也无统计学差异 (分别为 61% 和 65%)。利妥昔单抗维持治疗组的严重不良事件更常见。鉴于本研究显示，与 ASCR 后的观察结果相比，利妥昔单抗维持治疗无获益，在这种情况下，不推荐维持治疗。^{103 103 102}

在一项 619 例复发性/难治性侵袭性淋巴瘤患者 (419 例随机接受 GDP [吉西他滨、地塞米松、顺铂] 或 DHAP 的复发性/难治性 DLBCL 患者) 的随机研究中，GDP 在 ORR (45% vs. 44%) 和移植率 (52% vs. 49) 方面不劣于 DHAP。¹⁰⁷ 中位随访 53 个月后，GDP 和 DHAP 组间 EFS ($P = 0.95$) 或 OS ($P = 0.78$) 未检测到差异。GDP 治疗的毒性较小 ($P < 0.001$)。

建议对有移植意向的患者进行二线联合化疗。如果在合理的缓解期 (> 6 个月) 后疾病复发且活检显示 CD20 持续表达，则应纳入利妥昔单抗；但

在原发性难治性疾病患者中，利妥昔单抗通常应省略。对二线治疗后 CR 或 PR 的患者，如果他们是移植的候选者，建议采用 HDT/ASCR（CR 患者为第 1 类）± RT 的巩固治疗。^{92,93} 已证明 HDT/ASCR 前的 ISRT 可良好控制局部疾病和改善结局。¹¹³ 在 HDT/ASCR 之前或之后，可对既往疾病为阳性的有限部位给予额外的 RT。在动员失败和骨髓持续受累或对二线治疗缺乏充分反应的选定患者中，应考虑异基因 HCT，尽管患者在移植时应达到 CR 或接近 CR。

理想情况下，不适合移植的患者应在临床试验的背景下接受治疗。包括以吉西他滨为基础的治疗方案联合或不联合利妥昔单抗，¹¹⁴⁻¹¹⁶ 苯达莫司汀±利妥昔单抗，¹¹⁷⁻¹¹⁹ 以及 polatuzumab vedotin（单药治疗或与苯达莫司汀±利妥昔单抗联合治疗）^{120,121} 的标准治疗选择，是不适合移植患者复发/难治性疾病的合适的化学免疫治疗选择。对于不符合移植条件的患者，其他合适的非化疗选择包括来那度胺（±利妥昔单抗）^{5,6} 和伊布替尼⁷（尤其是非 GCB DLBCL 患者）或 tafasitamab（抗 CD19 单克隆抗体）。¹²² 维布妥昔单抗可作为 CD30 阳性 DLBCL 患者的一种选择。¹²³

对于不适合接受二线治疗 PR 移植的患者或对二线治疗有进展或难治性疾病的患者（不考虑移植资格）或 HDT/ASCR 或同种异基因 HCT 后疾病复发的患者，应通过三线全身治疗、姑息性 ISRT 或最佳支持治疗进行管理。对于达到 PET 阳性 PR 至以下目的的不适合移植的患者，在进行附加治疗前，应强烈考虑重复活检二线治疗，因为 PET 阳性可能代表治疗后炎症。

然而，既往接受过 ≥ 2 线全身治疗方案后发生疾病进展的患者不太可能从目前可用的全身治疗选择中获得额外获益，经历较长无病间期的患者除外。一项多中心回顾性研究 (SCHOLAR-1) 的结果显示，难治性 DLBCL 患者的结局始终较差。¹²⁴ 在这项评价了 636 例难治性 DLBCL 患者结局的研究中（定义为在化疗期间任何时间点最佳缓解为疾病进展或稳定 [≥ 4 个一线治疗周期或 2 个后续治疗周期] 或在 HDT/ASCR 后 ≤ 12 个月疾病复

发），至下一线治疗的汇总 ORR 为 26% (7% CR)，中位 OS 为 6 个月。¹²⁴ 与 HDT/ASCR 后 ≤ 12 个月疾病复发的患者相比，原发性难治性疾病或二线或后续治疗后难治性疾病患者的缓解率低得多（分别为 20% 和 26%）。近期临床试验的数据（下文讨论）表明，嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞治疗是可以改善该组患者生存的治疗选择。

最近，FDA 加速批准了 polatuzumab vedotin（抗 CD79b 抗体-药物偶合物）联合苯达莫司汀和利妥昔单抗 (BR) 治疗既往接受过 ≥ 2 线治疗后的复发性或难治性 DLBCL。最近，FDA 已批准将 tafasitamab（抗 CD19 单克隆抗体）和来那度胺、loncastuximab tesirine（抗 CD19 抗体-药物结合物）、polatuzumab vedotin（抗 CD79B 抗体-药物偶合物）与苯达莫司汀和利妥昔单抗以及塞利尼索（XPO1 介导核输出的选择性小分子抑制剂）联合用于复发/难治性 DLBCL。^{122,125,126,120}

Polatuzumab vedotin

Polatuzumab vedotin 的批准是基于 II 期随机试验的结果，该试验评估了 polatuzumab vedotin + BR (n=40) 与 BR (n=40) 对不符合 HDT/ASCR 条件的复发或难治性 DLBCL 患者的疗效。¹²⁷ 在 22 个月的中位随访中，polatuzumab vedotin + BR (n=40) 和 BR 的 ORR 分别为 45% 和 18%。Polatuzumab vedotin + BR 组的 CR 率显著高于单独使用 BR 的组（分别为 40% 和 18%； $P = 0.026$ ）。与 BR 相比，polatuzumab vedotin + BR 的中位 PFS（8 个月 vs. 2 个月； $P < 0.0001$ ）和 OS（12 个月 vs. 5 个月； $P = 0.0023$ ）也明显更长。无论 COO（GCB 与非 GCB）和双表达者状态（MYC 和 BCL2 过表达）如何，polatuzumab vedotin + BR 也与生存获益有关，尽管生物标志物样本量很小。在非 GCB 亚型的患者中（polatuzumab vedotin + BR 组的 14 名患者；BR 组的 16 名患者），polatuzumab vedotin + BR 的中位 PFS 和 OS 分别为 11 个月和 14 个月。BR 的相应中位 PFS 和 OS 分别为 3 个月和 4 个月。在 MYC 和 BCL2 过表达的患者中（polatuzumab vedotin + BR 组有 9 名患者；BR 组有 6 名患者），polatuzumab vedotin + BR 的中位 PFS 和 OS 分别为 7 个月和

13 个月。而 BR 组的相应中位 PFS 和 OS 分别为 < 1 个月和 4 个月。对于不符合 HDT/ASCR 的复发或难治性 DLBCL 患者来说，polatuzumab vedotin + BR 是一种合适的治疗方案。

Tafasitamab + 来那度胺

在一项多中心、单组 II 期试验 (L-MIND) 中，156 名既往接受过至少一次系统治疗（但不超过三线治疗）且不符合移植条件的复发/难治性 DLBCL 患者，tafasitamab 联合来那度胺（12 个周期后，对疾病稳定的患者给予 tafasitamab 单药治疗，直至疾病进展）的组合，ORR 为 60%（43% CR 和 18% PR）。¹²² 在 17 个月的中位随访中，中位 PFS 为 12 个月。估计 12 个月和 18 个月的 PFS 发生率分别为 50% 和 46%。在 20 个月的中位随访中，未达到中位 OS。估计 12 个月和 18 个月的 OS 率分别为 64% 和 38%。Tafasitamab+来那度胺也使 GCB-DLBCL 患者获得了可喜的反应率，表明这种组合的活性与来那度胺单药治疗复发/难治性 DLBCL 的先前数据相比，与原发细胞无关。⁶ 然而，由于 27% 的患者的原发细胞尚未确定，或者 60% 患者的基因表达谱分析结果无价值，因此无法做出更明确的解释。值得注意的是，本研究排除了一线治疗的原发性难治性 DLBCL 患者。

中性粒细胞减少 (48%)、血小板减少 (17%) 和发热性中性粒细胞减少 (12%) 是最常见的 ≥ 3 级血液学毒性反应。大多数非血液学不良事件为 1-2 级，腹泻 (32%) 和皮疹 (27%) 是最常见的非血液学毒性反应。按照研究方案，12 个周期后停用来那度胺时，治疗相关不良事件的发生率和严重程度都有所下降。

Tafasitamab 被列为不适合移植的复发/难治性 DLBCL 患者的二线后续治疗选择。

Loncastuximab tesirine

在一项多中心、单组、II 期试验 (LOTIS-2) 中，145 名经过 ≥ 2 种多药系统治疗方案的复发/难治性 DLBCL 患者（包括伴有 MYC 和 BCL2 和/或

BCL6 重排的高级别 B 细胞淋巴瘤和原发性纵隔 B 细胞淋巴瘤），loncastuximab tesirine 的 ORR 为 48% (24% CR; 24% PR)。¹²⁵ 中位 PFS、OS 和无复发生存期分别为 5 个月、10 个月和 13 个月。一个亚组的患者 (10%) 在随后的 CD19 靶向 CAR T 细胞治疗中的 ORR 为 47% (40% CR)，另一项小型研究的结果也显示，在替朗妥昔单抗之后 CD19 抗原丢失并不常见。¹²⁸ 这些发现表明，使用 loncastuximab tesirine 并不排除随后对 CD19 靶向的 CAR T 细胞治疗的反应。但是，这些初步结果需要在更大的患者群中证实，目前还不清楚 loncastuximab tesirine 或任何其他 CD-19 靶向的疗法（如 tafasitamab）是否会对随后的抗 CD19 CAR T 细胞疗法的疗效产生负面影响。

中性粒细胞减少 (26%) 和血小板减少 (18%) 是最常见的 ≥ 3 级血液学毒性反应。大多数非血液学不良事件为 1-2 级，疲劳 (26%)、恶心 (23%)、咳嗽 (21%) 和周围水肿 (19%) 是最常见的非血液学毒性反应。γ-谷氨酰转移酶 (24%)、碱性磷酸酶 (19%)、天冬氨酸转氨酶 (15%) 和丙氨酸转氨酶 (13%) 水平升高，是最常见的 1-2 级生化治疗紧急不良事件，其中 γ-谷氨酰转移酶升高是最常见的治疗相关不良事件，导致了 10% 的患者中断治疗。

loncastuximab tesirine 被列入复发/难治性 DLBCL（不考虑是否适合移植）的三线 and 后续治疗选择。

塞利尼索

在一项多中心的 IIb 期研究 (SADAL) 中，对于重度预处理的复发/难治性 DLBCL（以前接受过 2 至 5 线治疗，自体 HCT 后疾病进展，或不适合自体 HCT），塞利尼索的 ORR 为 29% (12% CR; 17% PR)。¹²⁶ 在这项研究中，随机分配了 267 名患者，其中 175 名患者被分配到 60 mg 组，92 名患者被分配到 100 mg 组，该研究由于在预先指定的中期分析中观察到 60 mg 组的治疗窗口得到改善，而停止了治疗（包括高度选择的难治性 DLBCL 患者，他们必须在上次治疗结束后，停止治疗至少 3 个月）。主

要分析包括分配到 60 mg 组的（175 名患者中的）127 名患者。中位随访时间为 11 个月。所有患者的中位 OS 为 9 个月（PR 或以上患者未达到中位 OS，病情稳定患者的中位 OS 为 18 个月）。在一个亚组分析中，塞利尼索造成 GCB-DLBCL 的 ORR 为 34% (14% CR)，而非 GCB DLBCL 的 ORR 为 21% (10% CR)。

血小板减少 (46%)、中性粒细胞减少 (25%)、贫血 (22%)、疲劳 (11%)、低钠血症 (8%) 和恶心 (6%) 是最常见的 3-4 级不良事件。

塞利尼索被列为经过 ≥ 2 线全身治疗的复发/难治性 DLBCL 患者（包括移植或 CAR T 细胞治疗后疾病进展患者）的三线和后线治疗方案。

CAR T 细胞治疗

阿基仑赛、tisagenlecleucel 和 lisocabtagene maraleucel 是 FDA 批准用于复发/难治性 DLBCL（之前接受过 ≥ 2 种系统性治疗方案，不考虑是否符合移植条件）的 3 种抗 CD19 CAR T 细胞疗法。¹²⁹⁻¹³²

多中心 II 期研究 (ZUMA-1) 在难治性 DLBCL (n = 81)、TFL (n = 30) 或 PMBL (n = 8) 患者中评价了阿基仑赛。¹³³ 符合条件的患者中性粒细胞绝对计数 > 1,000 个/L，淋巴细胞绝对计数大于 > 100 个/L，血小板计数 > 75,000 个/L，器官功能充分，无中枢神经系统受累，无活动性感染。在主要分析中，共纳入 101 例患者（78 例难治性疾病患者接受过 ≥ 2 线治疗，21 例患者在 HDT/ASCR 后疾病复发），在输注阿基仑赛后 6 个月进行评价，ORR 为 82%（54% 为 CR，28% 为 PR）。中位随访 15 个月，15 个月时的估计 PFS 率和 18 个月时的 OS 率分别为 41% 和 52%。DLBCL 和 TFL 或 PMBL 患者亚组的 ORR 分别为 81% (49% CR; 32% PR) 和 83% (71% CR; 12% PR)。2 年随访数据也证实了这些初步结果。¹²⁹ 中位随访 27 个月后，39% 的患者仍处于持续缓解状态，51% 的患者仍存活。中位缓解持续时间为 11 个月，中位 PFS 为 6 个月。

多中心 II 期研究 (JULIET) 在复发性/难治性 DLBCL（至少两线治疗后，

包括利妥昔单抗和一种蒽环类抗生素）和 TFL 患者中评价了 tisagenlecleucel。¹³⁰ 既往接受过抗 CD19 CAR T 细胞治疗或同种异基因 HCT 的患者，以及 PMBL 或活动性 CNS 受累的患者被排除。在本研究中，115 例患者接受了 tisagenlecleucel 输注。在纳入疗效分析且随访 ≥ 3 个月或在 3 个月前中止参加研究的 93 例患者中，最佳 ORR 为 52% (40%CR; 12%PR)。对于在 3 个月时达到 CR 或 PR 的患者，12 个月时的估计 PFS 率为 83%。所有患者在 12 个月时的估计 OS 率为 49%，达到 CR 的患者为 90%。

TRASCEND NHL 001 研究对 344 名复发或难治的大 B 细胞淋巴瘤患者进行了评估，包括 DLBCL、伴有 MYC 和 BCL2 和/或 BCL6 重排的高级别 B 细胞淋巴瘤或两者（DHL 或 THL）、由任何惰性淋巴瘤转化而来的 DLBCL、PMBL 和 FL 3B 级。^{131,132} 在 255 名可评估疗效的患者中，lisocabtagene maraleucel 导致的 ORR 为 73% (53% CR)，所有患者亚组的反应率相似。中位随访 11 个月，中位 PFS 和 OS 分别为 7 个月和 20 个月。¹³¹

阿基仑赛、tisagenlecleucel 和 lisocabtagene maraleucel 在所有亚组（包括 DHL/THL、GCB 和 non-GCB 亚型）以及复发性或原发性难治性疾病患者中均产生缓解。CD19 表达水平与反应无关。NCCN Guidelines 建议使用 CAR T 细胞疗法（阿基仑赛、tisagenlecleucel 和 lisocabtagene maraleucel）用于二线治疗后达到 PR 的患者（不考虑其移植资格）以及二线治疗达到 CR 或疾病进展后疾病复发的患者。

CAR T 细胞疗法患者治疗指南

阿基仑赛和 tisagenlecleucel 应仅在入组并符合风险评价和缓解策略 (REMS) 要求的医疗保健机构分发和给药。细胞因子释放综合征 (CRS) 和神经毒性（也称为 CAR T 细胞相关脑病综合征 [CRES]）是与 CAR T 细胞疗法相关的最常见危及生命的毒性。在 ZUMA-1 试验中，分别有 93% 和 64% 的患者报告了各种级别的 CRS 和神经毒性。^{133,134} 从输注至症状

发作的中位时间分别为 2 天和 5 天，中位持续时间分别为 8 天和 17 天。分别有 13% 和 28% 的患者发生 ≥ 3 级的 CRS 和神经系统事件。发热 (11%)、缺氧 (9%) 和低血压 (9%) 是 ≥ 3 级 CRS 最常见的症状。至 CRS 发作的中位时间为输注后 2 天，至缓解的中位时间为 8 天。脑病 (21%)、意识模糊状态 (9%)、失语 (7%) 和嗜睡 (7%) 是最常见的 ≥ 3 级神经系统事件。 ≥ 3 级 CRS 和神经系统事件的发生率在研究过程中下降（中位随访 15 个月后，分别有 12% 和 31% 的患者发生）。在 JULIET 试验中，分别有 58% 和 21% 的患者报告了任何级别的 CRS 和神经毒性。¹³⁰ 分别有 22% 和 12% 的患者发生 ≥ 3 级 CRS 和神经系统事件。从输注至症状发作的中位时间分别为 2 天和 6 天，中位持续时间分别为 7 天和 14 天。值得注意的是，在 ZUMA-1 和 JULIET 试验中使用了不同的毒性量表对 CRS 进行分级（JULIET 中的 3 级 CRS 与 ZUMA-1 中的 2 级 CRS 相似），因此，虽然可以比较任何 CRS 的发生率，但不能直接比较重度（3 级或 4 级）CRS 的发生率。在 TRASCNED NHL 001 研究中，分别有 42% 和 30% 的患者报告了各种级别的 CRS 和神经毒性。分别有 2% 和 10% 的患者发生 ≥ 3 级的 CRS 和神经系统事件。

抗白细胞介素-6 (IL-6) 受体单克隆抗体托珠单抗对 CRS 的管理高度有效，可诱导大多数患者的症状快速逆转。¹³⁵ 托珠单抗获批用于治疗 CAR-T 细胞治疗后发生的 CRS，在缓解率或缓解持续时间方面，其使用未显示对 CAR-T 细胞治疗的疗效有任何影响。与托珠单抗联合使用，皮质类固醇也是 CRS 的重要辅助治疗。如果与 CRS 无关，首选皮质类固醇治疗神经毒性，而推荐托珠单抗联合皮质类固醇治疗与神经毒性同时发生的 CRS。¹³⁵ 使用皮质类固醇管理与 CAR T 细胞治疗相关的毒性不会影响 CAR T 细胞治疗的疗效，尽管已证明其使用会损害 T 细胞功能。CRS 和神经毒性应根据免疫治疗相关毒性管理 NCCN Guidelines 的 CAR T 细胞相关毒性管理章节的毒性分级进行管理。

本部分讨论对应于 B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines。上次更新日期：2019 年 12 月 18 日

原发性纵膈大 B 细胞淋巴瘤

PMBL 是 NHL 的一种独特亚型，在组织学上无法与 DLBCL 区分，PMBL 倾向于发生在中位年龄为 35 岁的年轻成人中，女性略占优势。^{136,137} PMBL 起源于胸腺 B 细胞，最初局部扩散至锁骨上、颈部、肺门淋巴结并进入纵膈和肺。¹³⁶ 广泛的结外病变在初诊时并不常见，大约四分之一的患者存在，但在复发时可更常见。¹³⁷ 临床症状可能与纵膈肿块的生长有关，包括上腔静脉 (SVC) 综合征、心包积液和胸腔积液。

GEP 表明 PMBL 与 DLBCL 不同；PMBL 的基因表达模式与经典型霍奇金淋巴瘤 (CHL) 更相似。^{138,139} PMBL 表达 B 细胞抗原，缺乏表面免疫球蛋白。PMBL 为 CD19+、CD20+、CD22+、CD21-、IRF4/MUM1+ 和 CD23+，具有 BCL2 和 BCL6 的可变表达。80% 以上的病例 CD30 弱且不均匀表达。¹³⁷ PMBL 还表现为 HLA I 或 II 分子的低表达。曾有罕见的纵膈灰区淋巴瘤病例，兼有 PMBL 和 CHL 的特征。PMBL 中常见的细胞遗传学异常包括染色体 9p24 的拷贝数增加（50–75% 的患者涉及 JAK2）和染色体 2p15（涉及 c-REL，编码转录因子 NF-κB 家族的一个成员）和染色体 1p、3p、13q、15q 和 17p 的丢失。¹³⁷ 年龄调整的 IPI 在诊断时判断 PMBL 预后的价值有限。^{136,140,141} 在 141 例患者的回顾性分析中，≥ 2 个结外部位和初始治疗类型是 EFS 结局的预测因素，而仅初始治疗是 OS 的预测因素。¹⁴⁰

回顾性分析发现，强化化疗方案好像比 CHOP 方案更有效，并且加用 IFRT 可改善 PFS；但是，这些研究都是在利妥昔单抗时代之前进行的。¹⁴¹⁻¹⁴⁵ 随后的回顾性研究结果表明，将利妥昔单抗加入到 CHOP 可改善 PMBL 患者的结局。¹⁴⁶⁻¹⁵⁰

在一项对 MinT 研究中 PMBL 患者亚组 (N=87) 的分析中，加入利妥昔单抗后显著提高 CR 率（80% vs. 未加利妥昔单抗时 54%； $P = 0.015$ ）和 3

年 EFS 率（78% vs. 52%； $P = 0.012$ ），但是 OS 率无明显改善（89% vs. 78%； $P = 0.158$ ）。¹⁴⁷ 然而，MinT 研究仅包含了 IPI 评分 0-1 的年轻低危患者。在最近一项回顾性分析中，评估了 80 例 PMBL 患者接受 CHOP 方案 ± 利妥昔单抗治疗的结局，利妥昔单抗组的 5 年 PFS（95% vs. 67%； $P = 0.001$ ）和 OS 率显著占优（92% vs. 72%； $P = 0.001$ ）。¹⁴⁸ 在多变量分析中，仅在诱导化疗中加入利妥昔单抗和一线治疗后 CR 对 PFS 和 OS 有利影响。在另一项 95 例连续接受化疗（VACOP-B 或 CHOP）± 利妥昔单抗治疗的患者中进行的回顾性分析中，接受基于利妥昔单抗的化疗的患者的 5 年 PFS 和 OS 率分别为 79% 和 97%，而接受单独化疗的患者分别为 58% 和 88%。¹⁵⁰ 接受 R-VACOP-B、R-CHOP、VACOP-B 和 CHOP 治疗的患者的 5 年 PFS 率分别为 83%、69%、62% 和 20%。

一项对接受 R-CHOP 治疗的 63 名 PMBL 患者的回顾性分析发现，主要诱导失败率达 21%（伴结局不良预后因素：晚期和高危 IPI 评分），表明 R-CHOP 可能不是 PMBL 中的最佳化疗基础方案，特别是对于高危患者。¹⁵¹ 序贯剂量密集型 R-CHOP 继以 ICE 巩固治疗（不加放疗）对 PMBL 患者也非常有效，与上述分析中来自 MinT 研究的 R- 化疗具有相似结局。¹⁵² 在中位随访时间为 3 年时，存活患者中的 OS 和 PFS 率分别为 88% 和 78%。¹⁵²

同样评估了 DA-EPOCH-R 在小群体 PMBL 患者中的疗效。¹⁵³⁻¹⁵⁶ 一项来自 NCI 的前瞻性 II 期研究表明，DA-EPOCH-R 是一种高效的 PMBL 治疗方案，绝大多数患者无需 RT。¹⁵³ 本研究评估了 DA-EPOCH-R（6 周期）和粒细胞集落刺激因子（不伴 RT）对 51 名初治 PMBL 患者的疗效。29% 的患者出现 IV 期病变。DAEPOCH-R 治疗后，2 名患者表现为持续性局灶疾病，1 名患者发生疾病进展；2 名患者需行纵膈放疗，而 1 名患者在切除活检后继续观察。中位随访 63 个月时，EFS 和 OS 率分别为 93% 和 97%。4 级中性粒细胞减少和血小板减少分别发生于 50% 和 6% 的疗程中。需住院治疗的发热性中性粒细胞减少发生于 13% 的疗程中。在一项为评估 156 例接受 DA-EPOCH-R 治疗的 PMBL 患者的结局进行的多

中心回顾性分析中（38 名儿童和 118 名成年，所有患者都接受至少一个周期的 DA-EPOCH-R 治疗。15% 的患者接受过放疗）。中位随访 23 个月时，预估 3 年 EFS 和 OS 率分别为 86% 和 95%。治疗结束时，PET 阴性与 EFS 得到改善有关（95% vs. 55%， $P < 0.001$ ）。¹⁵⁵ 在另一项对 132 名 PMBL 患者进行的多中心队列分析中（其中 56 名患者接受 R-CHOP，76 名患者接受 DA-EPOCH-R 治疗），R-CHOP 和 DA-EPOCH-R 均与 2 年 OS 率显著相关（分别为 89% 和 91%）。¹⁵⁶ 虽然 DA-EPOCH-R 的 CR 率高于 R-CHOP，但接受 DA-EPOCH-R 治疗的患者更容易出现与治疗相关的短期毒性反应，但可以避免与纵隔放疗相关的长期风险。

由于缺乏随机临床试验，PMBL 患者的最佳一线治疗较其他 NHL 亚型更具争议。然而，根据可获得的数据，包含了以下一线治疗方案：DA-EPOCH-R（6 周期）¹⁵³+放疗（仅用于持续性 PET 阳性局部疾病）；R-CHOP（6 周期）+/- RT；或者 R-CHOP（4 周期）继以 ICE ± 利妥昔单抗（3 周期）± 放疗（2B 类）。¹⁵²

治疗后 PET/CT 很重要；纵隔残留包块常见。对于初始接受 R-CHOP 治疗的患者，应考虑采用放疗巩固治疗，尤其是在原发肿瘤持续存在 FDG 活性增高的情况下。在更为强劲治疗（如 DA-EPOCH-R）后 PET/CT 呈阴性且原发病变为非巨块型的患者，观察可能是合适的选择。如果 PET/CT 呈阳性，在考虑进一步治疗前，建议对患者进行活检。

DLBCL 患者应按上述方法治疗复发/难治性疾病。但复发/难治性 PMBL 患者接受二线治疗后继以 HDT/ASCR 治疗的结局并不明确。根据评估复发性/难治性 PMBL 患者预后的回顾性分析报告，二线治疗后接受 HDT/ASCR 治疗的患者的 OS 率为 67% - 68%，PFS 率为 57%。^{157,158} 在一项多变量分析中，初次治疗反应不完全、疾病进展的 Ann Arbor 分区晚期、二线治疗后未能达到 ≥ PR 级均与低 EFS 和 OS 直接相关。¹⁵⁸

在 KEYNOTE-013 研究中加入的 18 名复发/难治性 PMBL 患者队列中，帕博利珠单抗（一种人源化抗 PD-1 单克隆抗体）在中位随访 11 个月后表现出良好的活性，ORR 为 41%。KEYNOTE-013 研究是一项多中心国际试验，旨在评估帕博利珠单抗治疗恶性血液病的安全性和疗效。¹⁵⁹ 帕博利珠单抗已获 FDA 批准用于治疗曾接受过 ≥ 2 线治疗的复发/难治性 PMBL 患者。如上所述，采用阿基仑赛的 CAR T 细胞疗法也批准用于曾接受过至少 2 种系统治疗的复发/难治性 PMBL 患者。^{133,129}

本部分讨论对应于 B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines。上次更新日期：
2019 年 12 月 18 日

灰区淋巴瘤

灰区淋巴瘤（在 2017 年 WHO 分类中被正式归为 B 细胞淋巴瘤）是指特征介于 DLBCL 和 CHL 之间的不可分类的一组淋巴瘤，其重叠病理特征介于 CHL 和 PMBL 之间，临床预后较 CHL 或 PMBL 差。¹⁶⁰⁻¹⁶⁵ 一项研究中，根据对来源于纵膈灰区淋巴瘤、PMBL、CHL 及 DLBCL 患者的微切割肿瘤细胞的 DNA 甲基化分析，评估了不同疾病的表现遗传学变化，结果显示，灰区淋巴瘤患者的甲基化谱介于 PMBL 和 CHL 之间，但不同于 DLBCL 患者。¹⁶⁶ 已确定的在淋巴瘤之间存在甲基化差异的 235 个 CpG 位点中，可用 22 个位点轻易区分 PMBL 和 CHL，而灰区淋巴瘤混有两者的状态。研究者的结论为，纵膈灰区淋巴瘤独特的表现遗传学状态为其在 2008 WHO 分类中被定为一个独立的疾病提供了证明。¹⁶⁶

灰区淋巴瘤的形态特征为弥漫纤维间质中多形性细胞的片状生长；通常比 PMBL 中细胞更大、更具多形性，有时类似腔隙或霍奇金样细胞；常出现不伴中性粒细胞浸润性坏死。^{161,163} 纵膈灰区淋巴瘤具有 CHL 和 DLBCL 的生物学和形态学特征，通常见于 20 - 40 岁的年轻成年男性，其特征为大型前纵膈肿块伴或不伴锁骨上淋巴结受累。^{160-162,164} 非纵膈灰区淋巴瘤发生在老年患者中，相比纵膈灰区淋巴瘤具有更高的骨髓受累发生率，包括一种以上结外疾病，有晚期疾病和高危 IPI 评分。¹⁶⁷ 在一项 112 例灰区淋巴瘤患者的回顾性多中心分析中，43% 的患者发现纵膈表现，而 57% 表现为非纵膈灰区淋巴瘤。¹⁶⁷

免疫表型不典型，常表现为介于 PMBL 和 CHL 之间的过渡特征。通常情况下，CD45 常呈阳性，CD15、CD20、CD30 和 CD79a 也常为阳性。CD10 和 ALK 常呈阴性。B-细胞转录因子如 PAX5、BOB.1 和 OCT-2 常呈阳性。BCL6 表达不定，EBV 通常为阴性。^{160,162,163,165} 若形态学上与

PMBL 相近，CD20 表达不明显或者不表达且 CD30、CD15 强表达，则支持灰区淋巴瘤诊断。若形态学上与 CHL 相近，CD20 强表达（和/或其他 B 细胞标志物）且缺乏 CD15，则支持灰区淋巴瘤诊断。¹⁶¹

灰区淋巴瘤患者的治疗是一个挑战，因为这些淋巴瘤相较 PMBL 或者 CHL 似乎预后更差。^{160,163,168} 虽然对于 DLBCL 患者通常采用多药化疗方案治疗，但对于灰区淋巴瘤患者的治疗还没有标准的方案或共识。在一项灰区淋巴瘤的多中心回顾性分析（无中心病理评估）中，接受 CHOP 样方案 ± 利妥昔单抗治疗的患者结局优于接受 ABVD 治疗的患者，2 年 PFS 率分别为 52% 和 22%。¹⁶⁷ DA-EPOCH-R 方案也可改善临床结果。^{169,170} 一项前瞻性研究在小群体纵膈灰区淋巴瘤患者 (n=24) 中评估了 6 - 8 周期 DA-EPOCH-R 方案的疗效，发现中位随访 59 个月时，EFS 和 OS 分别为 62% 和 74%。¹⁶⁹ 中位随访 5 年发现，与参加同一研究的 PMBL 患者 (n = 51) 相比，纵膈灰区淋巴瘤患者的 EFS (62% vs 93%; $P = 0.0005$) 与 OS (74% vs 97%; $P = 0.001$) 显著更低。

灰区淋巴瘤患者最好在具有治疗该型淋巴瘤经验的癌症中心接受治疗。无合适的临床试验的情况下，初始治疗应考虑 R-CHOP-21 方案或 DA-EPOCH-R 方案。鉴于用传统化疗方案治疗的灰区淋巴瘤显示出较差结局这一事实，应该强烈考虑对适合进行放疗的患有局限期病变的患者进行巩固性放疗。

本部分讨论对应于 B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines。上次更新日期：
2019 年 12 月 18 日

高级别 B 细胞淋巴瘤伴 MYC 和 BCL-2 和/或 BCL6 基因易位

在 2017 年 WHO 分类中，携带 MYC 和 BCL2 和/或 BCL6 易位的 DHL/THL 已被纳入一个独特的类别，称为高级别 B 细胞淋巴瘤 (HGBL) 伴 MYC 和 BCL2 和/或 BCL6 基因易位。⁴ 值得注意的是，该亚型与 IHC 检测 MYC 和 BCL2 双重表达的 DLBCL 不同，但重排阴性，即所谓的双表达淋巴瘤 (DEL)。与整体 DLBCL 相比，这些淋巴瘤的预后较差，但基于基因重排，与真正的双重打击淋巴瘤的程度不同，目前不需要不同于 DLBCL 典型病例的治疗。

已经在 2% 至 11% 的新诊断 DLBCL 患者中观察到高级别 B 细胞淋巴瘤伴 MYC 和 BCL-2 和/或 BCL6 基因易位。几乎所有的 HGBL 都是 GCB-DLBCL，其特点是具有高度侵袭性的疾病行为，并且病理特征与 DLBCL、B-淋巴细胞淋巴瘤/白血病 (B-LBL)、伯基特淋巴瘤 (BL) 有重叠。¹⁷¹ FISH 检测 MYC、BCL2 以及 BCL6 基因重排推荐用于有 MYC 表达以及经 IHC 证实伴有 BCL2 或 BCL6 的患者。

免疫组化染色也可以鉴别具有 MYC 和 BCL2 蛋白双重表达且无重排的 DLBCL (DEL)。这些患者整体预后较差。^{172,173} 在一系列 193 名统一采用标准 R-CHOP 方案治疗的 DLBCL 患者中，与不具有 MYC 和 BCL2 蛋白双重表达的患者相比，DEL 患者的 3 年 PFS 率 (46% vs. 65%; $P=0.012$) 和 3 年 OS 率 (46% vs. 75%; $P=0.002$) 显著更低。¹⁷² 在随访时间更长的另一项研究中，接受 R-CHOP 治疗的双重打击 DEL 患者的 5 年 PFS 和 OS 分别为 18% 和 27%。¹⁷³ 单独的 MYC 和 BCL2 表达水平不会导致预后更差。^{172,173} 包括 IPI 评分和细胞起源的多变量分析发现，同时存在 MYC/BCL2 表达仍然是 R-CHOP 后较差 PFS 和 OS 的显著独立预后因素。^{172,173}

回顾性研究数据表明，更强化的化疗方案可能会给 DHL/THL 患者带来更好的疗效。¹⁷⁴⁻¹⁷⁶ 在一项 106 名 DHL/THL 患者的多中心回顾性分析中，强化方案治疗，例如 DA-EPOCH-R、R-HyperCVAD (利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松) 或 R-CODOX-M/IVAC (利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、甲氨蝶呤/异环磷酰胺、依托泊苷、大剂量阿糖胞苷) 相比 R-CHOP，可获得更优的 CR 和 PFS。¹⁷⁴ 一项荟萃分析将接受更高强度方案 (包括 R-HyperCVAD、R-CODOX-M/IVAC 或 R-EPOCH) 的有双重打击细胞遗传学患者与接受一线治疗中 R-CHOP 的患者的生存结局进行了对比。¹⁷⁷ R-CHOP、DA-EPOCH-R 和其他剂量强化方案的中位 PFS 分别为 12、22 和 19 个月。相比 R-CHOP，DA-EPOCH-R 显著降低了进展风险；然而，两治疗方法之间的 OS 未见显著差异。

在一项前瞻性 II 期研究中，评估了 DA-EPOCH-R 对 53 例未经治疗的侵袭性 B 细胞淋巴瘤伴 MYC 基因重排患者的疗效 (其中 19 名患者仅确诊 MYC 重排，24 名患者确诊 BCL2、BCL6 或两者同时重排[双重打击])。中位随访 56 个月后，所有患者的 48 个月 EFS 和 OS 率分别为 71% 和 77%。¹⁷⁸ 需要额外的前瞻性研究评估 DA-EPOCH-R 及其他方案和干细胞移植策略对高级别 B 细胞淋巴瘤伴 MYC 和 BCL-2 和/或 BCL6 基因易位患者的疗效。对于这部分具有不良风险的患者人群，需要采用替代治疗策略以改善结局。

治疗高级别 B 细胞淋巴瘤伴 MYC 和 BCL-2 和/或 BCL6 基因易位患者以及 DEL 患者的标准方案尚未确立。R-CHOP 常伴不良结局。NCCN 各成员机构使用 DA-EPOCH-R、R-HyperCVAD (与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替应用) 或 R-CODOX-M/R-IVAC 治疗高级别 B 细胞淋巴瘤伴 MYC 和 BCL-2 和/或 BCL6 基因易位。这些患者的中枢神经系统 (CNS) 受累的风险较高，应根据机构标准考虑 CNS 预防。^{174,175} 一些 NCCN 成员机构也进行了 HDT/ASCR 巩固治疗；但其作用尚未确定。据报道，巩固性 RT 可以改善化疗后患者的 PFS。¹⁷⁹ 目前，没有数据支持使用 R-CHOP 以外的任何方案来治疗 DEL，还需要更多的临床试验。



NCCN Guidelines 版本 5.2022

B 细胞淋巴瘤

复发/难治性疾病应按照 DLBCL 的描述进行管理。然而，关于伴有 *MYC* 和 *BCL2* 和/或 *BCL6* 易位的复发/难治性 HGBL 或 DEL 患者，在 HDT/ASCR 或异基因 HCT 后疾病的预后，现有的数据有限。^{180, 181} 如上所述，FDA 批准 CAR T 细胞疗法 (阿基仑赛、tisagenlecleucel 或 lisocabtagene maraleucel) 用于治疗既往接受过 ≥ 2 种系统治疗方案后的复发/难治性 HGBL 患者。¹²⁹⁻¹³²

参考文献

1. Al-Hamadani M, Habermann TM, Cerhan JR, et al. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. *Am J Hematol* 2015;90:790-795. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26096944>.
2. U.S. National Library of Medicine Key MEDLINE® Indicators Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html.
3. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403:503-511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10676951>.
4. Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017.
5. Nowakowski GS, LaPlant B, Macon WR, et al. Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-Cell lymphoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2015;33:251-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25135992>.
6. Czuczman MS, Trnny M, Davies A, et al. A phase 2/3 multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of lenalidomide versus investigator's choice in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2017;23:4127-4137. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28381416>.
7. Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 2015;21:922-926. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26193343>.
8. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004;103:275-282. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504078>.
9. Choi WWL, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res* 2009;15:5494-5502. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19706817>.
10. Meyer PN, Fu K, Greiner TC, et al. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *J Clin Oncol* 2011;29:200-207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21135273>.
11. Visco C, Li Y, Xu-Monette ZY, et al. Comprehensive gene expression profiling and immunohistochemical studies support application of immunophenotypic algorithm for molecular subtype classification in diffuse large B-cell lymphoma: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Leukemia* 2012;26:2103-2113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22437443>.
12. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood* 2009;114:3533-3537. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704118>.
13. Barrans S, Crouch S, Smith A, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol* 2010;28:3360-3365. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498406>.
14. Tzankov A, Xu-Monette ZY, Gerhard M, et al. Rearrangements of MYC gene facilitate risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab-CHOP. *Mod Pathol* 2014;27:958-971. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24336156>.
15. Battle-Lopez A, Gonzalez de Villambrosia S, Francisco M, et al. Stratifying diffuse large B-cell lymphoma patients treated with chemoimmunotherapy: GCB/non-GCB by immunohistochemistry is still a robust and feasible marker. *Oncotarget* 2016;7:18036-18049. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26910115>.

16. Mozos A, Royo C, Hartmann E, et al. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype. *Haematologica* 2009;94:1555-1562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19880778>.
17. Zeng W, Fu K, Quintanilla-Fend L, et al. Cyclin D1-negative blastoid mantle cell lymphoma identified by SOX11 expression. *Am J Surg Pathol* 2012;36:214-219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22251940>.
18. Juweid ME. FDG-PET/CT in lymphoma. *Methods Mol Biol* 2011;727:1-19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21331925>.
19. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-3068. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113753>.
20. Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, et al. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:565-574. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24281821>.
21. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329:987-994. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8141877>.
22. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised international prognostic index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard ipi for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2006;109:1857-1861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105812>.
23. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014;123:837-842. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24264230>.
24. El-Galaly TC, Villa D, Alzahrani M, et al. Outcome prediction by extranodal involvement, IPI, R-IPI, and NCCN-IPI in the PET/CT and rituximab era: A Danish-Canadian study of 443 patients with diffuse-large B-cell lymphoma. *Am J Hematol* 2015;90:1041-1046. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26260224>.
25. Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group Study 0014. *J Clin Oncol* 2008;26:2258-2263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413640>.
26. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2011;12:1013-1022. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940214>.
27. Held G, Murawski N, Ziepert M, et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;32:1112-1118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24493716>.
28. Odejide OO, Cronin AM, Davidoff AJ, et al. Limited stage diffuse large B-cell lymphoma: comparative effectiveness of treatment strategies in a large cohort of elderly patients. *Leuk Lymphoma* 2015;56:716-724. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24913508>.
29. Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, et al. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2018;131:174-181. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29061568>.
30. Reyes F, Lepage E, Ganem G, et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005;352:1197-1205. Available at:

31. Recher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1858-1867. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22118442>.
32. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:460-468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482186>.
33. Peyrade F, Fain O, Fabiani B, et al. Long-term follow-up of the GELA LNH 03-7B study: A prospective phase II study of 150 patients over 80 years with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with RminiCHOP [abstract]. *J Clin Oncol* 2013;31(15_suppl):Abstract 8536. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/8536.
34. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2766-2772. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21646602>.
35. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11807147>.
36. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010;116:2040-2045. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20548096>.
37. Sonneveld P, van Putten W, Holte H, et al. Intensified CHOP with rituximab for intermediate or high-risk Non-hodgkin's lymphoma: interim analysis of a randomized phase III trial in elderly patients by the Dutch HOVON and Nordic Lymphoma Groups [abstract]. *Blood* 2005;106:Abstract 16. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/106/11/16>.
38. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:3121-3127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16754935>.
39. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008;9:105-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18226581>.
40. Pfreundschuh M, Ziepert M, Zeynalova S, et al. Six versus eight cycles of biweekly CHOP-14 with or without R in elderly patients (pts) with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: Seven-year FU of the RICOVER-60 trial of the DSHNHL [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29:Abstract 8029. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/8029.
41. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013;381:1817-1826. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23615461>.
42. Delarue R, Tilly H, Mounier N, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:525-533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23578722>.
43. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol* 2012;13:1250-1259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23168367>.
44. Friedrichs B, Nickelsen M, Ziepert M, et al. Doubling rituximab in high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma -results of the DENSE-R-MegaCHOEP trial. *Br J Haematol* 2019;184:760-768. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30520013>.

45. Huttman A, Rekowski J, Muller SP, et al. Six versus eight doses of rituximab in patients with aggressive B cell lymphoma receiving six cycles of CHOP: results from the "Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas" (PETAL) trial. *Ann Hematol* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30610279>.
46. Wilson WH, Jung SH, Porcu P, et al. A Cancer and Leukemia Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. *Haematologica* 2012;97:758-765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22133772>.
47. Purroy N, Bergua J, Gallur L, et al. Long-term follow-up of dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor prognosis large B-cell lymphoma. A phase II study conducted by the Spanish PETHEMA Group. *Br J Haematol* 2015;169:188-198. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25521006>.
48. Wilson WH, sin-Ho J, Pitcher BN, et al. Phase III Randomized Study of R-CHOP Versus DA-EPOCH-R and Molecular Analysis of Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma: CALGB/Alliance 50303 [abstract]. *Blood* 2016;128:Abstract 469. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/469.abstract>.
49. Pfreundschuh M, Muller C, Zeynalova S, et al. Suboptimal dosing of rituximab in male and female patients with DLBCL. *Blood* 2014;123:640-646. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297867>.
50. Pfreundschuh M, Murawski N, Zeynalova S, et al. Optimization of rituximab for the treatment of DLBCL: increasing the dose for elderly male patients. *Br J Haematol* 2017;179:410-420. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28990173>.
51. Fletcher CD, Kahl BS. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of risks and prevention strategies in the post-rituximab era. *Leuk Lymphoma* 2014;55:2228-2240. Available at:
52. Hosein PJ, Maragulia JC, Salzberg MP, et al. A multicentre study of primary breast diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Br J Haematol* 2014;165:358-363. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24467658>.
53. Ludmir EB, Milgrom SA, Pinnix CC, et al. Primary breast diffuse large B-cell lymphoma: treatment strategies and patterns of failure. *Leuk Lymphoma* 2018;59:2896-2903. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29697005>.
54. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol* 2016;34:3150-3156. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27382100>.
55. El-Galaly TC, Villa D, Michaelsen TY, et al. The number of extranodal sites assessed by PET/CT scan is a powerful predictor of CNS relapse for patients with diffuse large B-cell lymphoma: An international multicenter study of 1532 patients treated with chemoimmunotherapy. *Eur J Cancer* 2017;75:195-203. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28237865>.
56. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 2010;116:4283-4290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564149>.
57. Holte H, Leppa S, Bjorkholm M, et al. Dose-densified chemoimmunotherapy followed by systemic central nervous system prophylaxis for younger high-risk diffuse large B-cell/follicular grade 3 lymphoma patients: results of a phase II Nordic Lymphoma Group study. *Ann Oncol* 2013;24:1385-1392. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23247661>.
58. Cheah CY, Herbert KE, O'Rourke K, et al. A multicentre retrospective comparison of central nervous system prophylaxis strategies among patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer* 2014;111:1072-1079. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25072255>.
59. Ferreri AJ, Bruno-Ventre M, Donadoni G, et al. Risk-tailored CNS prophylaxis in a mono-institutional series of 200 patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol* 2015;168:654-662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25312994>.

60. Kumar A, Vanderplas A, LaCasce AS, et al. Lack of benefit of central nervous system prophylaxis for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: findings from a large national database. *Cancer* 2012;118:2944-2951. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006274>.
61. Tomita N, Takasaki H, Ishiyama Y, et al. Intrathecal methotrexate prophylaxis and central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma following rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone. *Leuk Lymphoma* 2015;56:725-729. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24913502>.
62. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol—a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol* 2000;18:3025-3030. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944137>.
63. Le Gouill S, Milpied NJ, Lamy T, et al. First-line rituximab (R) high-dose therapy (R-HDT) versus R-CHOP14 for young adults with diffuse large B-cell lymphoma: Preliminary results of the GOELAMS 075 prospective multicenter randomized trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29:Abstract 8003. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/8003.
64. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:1681-1690. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24171516>.
65. Chiappella A, Martelli M, Angelucci E, et al. Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1076-1088. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28668386>.
66. Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, et al. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma-comparison with CT. *Leuk Lymphoma* 2000;39:543-553. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342337>.
67. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Early restaging positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13:1356-1363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196360>.
68. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, et al. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 2005;106:1376-1381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15860666>.
69. Dupuis J, Itti E, Rahmouni A, et al. Response assessment after an inductive CHOP or CHOP-like regimen with or without rituximab in 103 patients with diffuse large B-cell lymphoma: integrating 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to the International Workshop Criteria. *Ann Oncol* 2009;20:503-507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074215>.
70. Moskowitz CH, Schoder H, Teruya-Feldstein J, et al. Risk-adapted dose-dense immunochemotherapy determined by interim FDG-PET in advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:1896-1903. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20212248>.
71. Pregno P, Chiappella A, Bello M, et al. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood* 2012;119:2066-2073. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22234681>.
72. Carr R, Fanti S, Paez D, et al. Prospective international cohort study demonstrates inability of interim PET to predict treatment failure in diffuse large B-cell lymphoma. *J Nucl Med* 2014;55:1936-1944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25429159>.
73. Dabaja BS, Vanderplas AM, Crosby-Thompson AL, et al. Radiation for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: analysis of the National Comprehensive Cancer Network lymphoma outcomes project. *Cancer* 2015;121:1032-1039. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25492236>.

74. Mamot C, Klingbiel D, Hitz F, et al. Final Results of a Prospective Evaluation of the Predictive Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP-14 (SAKK 38/07). *J Clin Oncol* 2015;33:2523-2529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26150440>.
75. Swinnen LJ, Li H, Quon A, et al. Response-adapted therapy for aggressive non-Hodgkin's lymphomas based on early [18F] FDG-PET scanning: ECOG-ACRIN Cancer Research Group study (E3404). *Br J Haematol* 2015;170:56-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25823885>.
76. Duhrsen U, Muller S, Hertenstein B, et al. Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2024-2034. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29750632>.
77. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014;32:3048-3058. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113771>.
78. Barrington SF, Qian W, Somer EJ, et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2010;37:1824-1833. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20505930>.
79. Meignan M, Gallamini A, Haioun C, Polliack A. Report on the Second International Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8-9 April 2010. *Leuk Lymphoma* 2010;51:2171-2180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21077737>.
80. Meignan M, Gallamini A, Itti E, et al. Report on the Third International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 26-27 September 2011 and Menton 2011 consensus. *Leuk Lymphoma* 2012;53:1876-1881. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22432519>.
81. Held G, Zeynalova S, Murawski N, et al. Impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement. *J Clin Oncol* 2013;31:4115-4122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24062391>.
82. Thieblemont C, Tilly H, Gomes da Silva M, et al. Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with first-line rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2017;35:2473-2481. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28426350>.
83. Guppy AE, Tebbutt NC, Norman A, Cunningham D. The role of surveillance CT scans in patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003;44:123-125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12691151>.
84. Liedtke M, Hamlin PA, Moskowitz CH, Zelenetz AD. Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: a retrospective analysis of a uniformly-treated patient population. *Ann Oncol* 2006;17:909-913. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16672295>.
85. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, et al. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:1781-1787. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19273712>.
86. Petrusch U, Samaras P, Haile SR, et al. Risk-adapted FDG-PET/CT-based follow-up in patients with diffuse large B-cell lymphoma after first-line therapy. *Ann Oncol* 2010;21:1694-1698. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20139151>.
87. Avivi I, Zilberlicht A, Dann EJ, et al. Strikingly high false positivity of surveillance FDG-PET/CT scanning among patients with diffuse large cell lymphoma in the rituximab era. *Am J Hematol* 2013;88:400-405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23423884>.

88. Cheah CY, Hofman MS, Dickinson M, et al. Limited role for surveillance PET-CT scanning in patients with diffuse large B-cell lymphoma in complete metabolic remission following primary therapy. *Br J Cancer* 2013;109:312-317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23807169>.
89. Thompson CA, Ghesquieres H, Maurer MJ, et al. Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;32:3506-3512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25267745>.
90. El-Galaly TC, Jakobsen LH, Hutchings M, et al. Routine Imaging for Diffuse Large B-Cell Lymphoma in First Complete Remission Does Not Improve Post-Treatment Survival: A Danish-Swedish Population-Based Study. *J Clin Oncol* 2015;33:3993-3998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26438115>.
91. Maurer MJ, Ghesquieres H, Jais JP, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol* 2014;32:1066-1073. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24550425>.
92. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540-1545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7477169>.
93. Mounier N, Canals C, Gisselbrecht C, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:788-793. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22005647>.
94. Farooq U, Maurer MJ, Thompson CA, et al. Clinical heterogeneity of diffuse large B cell lymphoma following failure of front-line immunochemotherapy. *Br J Haematol* 2017;179:50-60. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28653407>.
95. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Blood* 2003;102:53-59. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12609836>.
96. Derenzini E, Musuraca G, Fanti S, et al. Pretransplantation positron emission tomography scan is the main predictor of autologous stem cell transplantation outcome in aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2008;113:2496-2503. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18833583>.
97. Hoppe BS, Moskowitz CH, Zhang Z, et al. The role of FDG-PET imaging and involved field radiotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:941-948. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139730>.
98. Vose JM, Zhang MJ, Rowlings PA, et al. Autologous transplantation for diffuse aggressive Non-hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 2001;19:406-413. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208832>.
99. Caballero MD, Pérez-Simón JA, Iriando A, et al. High-dose therapy in diffuse large cell lymphoma: results and prognostic factors in 452 patients from the GEL-TAMO Spanish Cooperative Group. *Annals of Oncology* 2003;14:140-151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12488306>.
100. Rodriguez J, Caballero MD, Gutierrez A, et al. Autologous stem-cell transplantation in diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma not achieving complete response after induction chemotherapy: the GEL/TAMO experience. *Annals of Oncology* 2004;15:1504-1509. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367411>.
101. Vose J, Sneller V. Outpatient regimen rituximab plus ifosfamide, carboplatin and etoposide (R-ICE) for relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 1:17-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736226>.

102. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004;103:3684-3688. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14739217>.
103. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: Final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:4462-4469. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23091101>.
104. Mey UJ, Orlopp KS, Flieger D, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest* 2006;24:593-600. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16982464>.
105. Lignon J, Sibon D, Madelaine I, et al. Rituximab, dexamethasone, cytarabine, and oxaliplatin (R-DHAX) is an effective and safe salvage regimen in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10:262-269. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20709662>.
106. Rigacci L, Fabbri A, Puccini B, et al. Oxaliplatin-based chemotherapy (dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin)+/-rituximab is an effective salvage regimen in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer* 2010;116:4573-4579. Available at:
107. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014;32:3490-3496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25267740>.
108. Gopal AK, Press OW, Shustov AR, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multi-center phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. *Leuk Lymphoma* 2010;51:1523-1529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20578815>.
109. Hamlin PA, Zelenetz AD, Kewalramani T, et al. Age-adjusted International Prognostic Index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2003;102:1989-1996. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12676776>.
110. Lerner RE, Thomas W, Defor TE, et al. The International Prognostic Index assessed at relapse predicts outcomes of autologous transplantation for diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma in second complete or partial remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:486-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382255>.
111. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, et al. The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study. *J Clin Oncol* 2011;29:4079-4087. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21947824>.
112. Cuccuini W, Briere J, Mounier N, et al. MYC+ diffuse large B-cell lymphoma is not salvaged by classical R-ICE or R-DHAP followed by BEAM plus autologous stem cell transplantation. *Blood* 2012;119:4619-4624. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22408263>.
113. Hoppe BS, Moskowitz CH, Filippa DA, et al. Involved-field radiotherapy before high-dose therapy and autologous stem-cell rescue in diffuse large-cell lymphoma: long-term disease control and toxicity. *J Clin Oncol* 2008;26:1858-1864. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18332466>.
114. Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol* 2008;80:127-132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18005385>.
115. Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:907-916. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19219604>.

116. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica* 2013;98:1726-1731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23753028>.
117. Weidmann E, Kim SZ, Rost A, et al. Bendamustine is effective in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13:1285-1289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181253>.
118. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:2103-2109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23650408>.
119. Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, et al. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2014;93:403-409. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23955074>.
120. Morschhauser F, Flinn IW, Advani R, et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS). *Lancet Haematol* 2019;6:e254-e265. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30935953>.
121. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2020;38:155-165. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31693429>.
122. Salles G, Duell J, Gonzalez Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021;21:978-988. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32511983>.
123. Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood* 2015;125:1394-1402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25573987>.
124. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130:1800-1808. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28774879>.
125. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:790-800. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33989558>.
126. Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F, et al. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2020;7:e511-e522. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32589977>.
127. Sehn LH, Herrera AF, Matasar MJ, et al. Polatuzumab Vedotin (Pola) Plus Bendamustine (B) with Rituximab (R) or Obinutuzumab (G) in Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Updated Results of a Phase (Ph) Ib/II Study [abstract]. *Blood* 2018;132:Abstract 1683. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/1683.abstract.
128. Thapa B, Caimi PF, Ardesna KM, et al. CD19 antibody-drug conjugate therapy in DLBCL does not preclude subsequent responses to CD19-directed CAR T-cell therapy. *Blood Adv* 2020;4:3850-3852. Available at:
129. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:31-42. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30518502>.
130. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380:45-56. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30501490>.
131. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Pivotal Safety and Efficacy Results from Transcend NHL 001, a Multicenter Phase 1 Study of Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) in Relapsed/Refractory (R/R) Large B Cell Lymphomas [abstract]. *Blood* 2019;134:Abstract 241. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-127508>.

132. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020;396:839-852. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32888407>.
133. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:2531-2544. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29226797>.
134. Neelapu SS, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. 2-Year Follow-up and High-Risk Subset Analysis of Zuma-1, the Pivotal Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients with Refractory Large B Cell Lymphoma. *Blood* 2018;132:2967. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/2967.abstract.
135. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:47-62. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28925994>.
136. Cazals-Hatem D, Lepage E, Brice P, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA ("Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte") study. *Am J Surg Pathol* 1996;20:877-888. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8669537>.
137. Faris JE, LaCasce AS. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009;7:125-133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19367254>.
138. Rosenwald A, Wright G, Leroy K, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med* 2003;198:851-862. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12975453>.
139. Savage KJ, Monti S, Kutok JL, et al. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003;102:3871-3879. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12933571>.
140. Hamlin PA, Portlock CS, Straus DJ, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: optimal therapy and prognostic factor analysis in 141 consecutive patients treated at Memorial Sloan Kettering from 1980 to 1999. *Br J Haematol* 2005;130:691-699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16115124>.
141. Savage KJ, Al-Rajhi N, Voss N, et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. *Ann Oncol* 2006;17:123-130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236753>.
142. Zinzani PL, Martelli M, Bertini M, et al. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. *Haematologica* 2002;87:1258-1264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12495899>.
143. Todeschini G, Secchi S, Morra E, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): long-term results from a retrospective multicentre Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/VACOP-B. *Br J Cancer* 2004;90:372-376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14735179>.
144. Mazzarotto R, Boso C, Vianello F, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of intensive chemotherapy regimens (MACOP-B/VACOP-B) plus involved field radiotherapy on 53 patients. A single institution experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:823-829. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379431>.
145. De Sanctis V, Finolezzi E, Osti MF, et al. MACOP-B and involved-field radiotherapy is an effective and safe therapy for primary mediastinal large B cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1154-1160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18472357>.
146. Zinzani PL, Stefoni V, Finolezzi E, et al. Rituximab combined with MACOP-B or VACOP-B and radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:381-385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858058>.

147. Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol* 2011;22:664-670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20724576>.
148. Lisenko K, Dingeldein G, Cremer M, et al. Addition of rituximab to CHOP-like chemotherapy in first line treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma. *BMC Cancer* 2017;17:359. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28532396>.
149. Vassilakopoulos TP, Pangalis GA, Katsigiannis A, et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone with or without radiotherapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: the emerging standard of care. *Oncologist* 2012;17:239-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22282906>.
150. Avigdor A, Sirotkin T, Kedmi M, et al. The impact of R-VACOP-B and interim FDG-PET/CT on outcome in primary mediastinal large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2014;93:1297-1304. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24595734>.
151. Soumerai JD, Hellmann MD, Feng Y, et al. Treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone is associated with a high rate of primary refractory disease. *Leuk Lymphoma* 2014;55:538-543. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23734654>.
152. Moskowitz C, Hamlin PA, Jr., Maragulia J, et al. Sequential dose-dense RCHOP followed by ICE consolidation (MSKCC protocol 01-142) without radiotherapy for patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma[abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 420. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/116/21/420>.
153. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013;368:1408-1416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23574119>.
154. Binkley MS, Hiniker SM, Wu S, et al. A single-institution retrospective analysis of outcomes for stage I-II primary mediastinal large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy with or without radiotherapy. *Leuk Lymphoma* 2015;1-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26159046>.
155. Giulino-Roth L, O'Donohue T, Chen Z, et al. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. *Br J Haematol* 2017;179:739-747. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29082519>.
156. Shah NN, Szabo A, Huntington SF, et al. R-CHOP versus dose-adjusted R-EPOCH in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a multi-centre analysis. *Br J Haematol* 2018;180:534-544. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29265182>.
157. Kuruvilla J, Pintilie M, Tsang R, et al. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1329-1336. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18604722>.
158. Vardhana S, Hamlin PA, Yang J, et al. Outcomes of Relapsed and Refractory Primary Mediastinal (Thymic) Large B Cell Lymphoma Treated with Second-Line Therapy and Intent to Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:2133-2138. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29909154>.
159. Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2017;130:267-270. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28490569>.
160. Traverse-Glehen A, Pittaluga S, Gaulard P, et al. Mediastinal gray zone lymphoma: the missing link between classic Hodgkin's lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1411-1421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16224207>.

161. Jaffe ES, Stein H, Swerdlow SH, et al. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:267-268.
162. Quintanilla-Martinez L, de Jong D, de Mascarel A, et al. Gray zones around diffuse large B cell lymphoma. Conclusions based on the workshop of the XIV meeting of the European Association for Hematopathology and the Society of Hematopathology in Bordeaux, France. *J Hematop* 2009;2:211-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20309430>.
163. Hoeller S, Copie-Bergman C. Gray zone lymphomas: lymphomas with intermediate features. *Adv Hematol* 2012;2012:460801. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22548066>.
164. Gualco G, Natkunam Y, Bacchi CE. The spectrum of B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma: a description of 10 cases. *Mod Pathol* 2012;25:661-674. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22222636>.
165. Pilichowska M, Pittaluga S, Ferry JA, et al. Clinicopathologic consensus study of gray zone lymphoma with features intermediate between DLBCL and classical HL. *Blood Adv* 2017;1:2600-2609. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29296913>.
166. Eberle FC, Rodriguez-Canales J, Wei L, et al. Methylation profiling of mediastinal gray zone lymphoma reveals a distinctive signature with elements shared by classical Hodgkin's lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2011;96:558-566. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21454882>.
167. Evens AM, Kanakry JA, Sehn LH, et al. Gray zone lymphoma with features intermediate between classical Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: Characteristics, outcomes, and prognostication among a large multicenter cohort. *Am J Hematol* 2015;90:778-783. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26044261>.
168. Garcia JF, Mollejo M, Fraga M, et al. Large B-cell lymphoma with Hodgkin's features. *Histopathology* 2005;47:101-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15982329>.
169. Wilson WH, Pittaluga S, Nicolae A, et al. A prospective study of mediastinal gray-zone lymphoma. *Blood* 2014;124:1563-1569. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25024303>.
170. Chihara D, Westin JR, Miranda RN, et al. Dose adjusted-EPOCH-R and mediastinal disease may improve outcomes for patients with gray-zone lymphoma. *Br J Haematol* 2017;179:503-506. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27378601>.
171. Snuderl M, Kolman OK, Chen YB, et al. B-cell lymphomas with concurrent IGH-BCL2 and MYC rearrangements are aggressive neoplasms with clinical and pathologic features distinct from Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2010;34:327-340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20118770>.
172. Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30:3460-3467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665537>.
173. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30:3452-3459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851565>.
174. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood* 2014;124:2354-2361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25161267>.
175. Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol* 2014;166:891-901. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24943107>.



NCCN Guidelines 版本 5.2022

B 细胞淋巴瘤

176. Sun H, Savage KJ, Karsan A, et al. Outcome of Patients With Non-Hodgkin Lymphomas With Concurrent MYC and BCL2 Rearrangements Treated With CODOX-M/IVAC With Rituximab Followed by Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15:341-348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25656914>.

177. Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 2015;170:504-514. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25907897>.

178. Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol* 2018;5:e609-e617. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30501868>.

179. Tumati V, Trivedi L, Li HC, et al. Patterns of Failure in Patients With Double Hit or Double Expressor Lymphomas: Implications for Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:1126-1132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29722657>.

180. Herrera AF, Mei M, Low L, et al. Relapsed or Refractory Double-Expressor and Double-Hit Lymphomas Have Inferior Progression-Free Survival After Autologous Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2017;35:24-31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28034071>.

181. Herrera AF, Rodig SJ, Song JY, et al. Outcomes after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Double-Hit and Double-Expressor Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:514-520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29196080>.

本部分讨论对应于 B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines。上次更新日期：
2019 年 12 月 18 日

伯基特淋巴瘤

伯基特淋巴瘤 (BL) 是一种罕见的侵袭性 B 细胞淋巴瘤，通常有结外病变。在 WHO 分类中，BL 有三种临床变异型：地方性、散发性和免疫缺陷相关 BL。¹ 地方性变异型是儿童恶性肿瘤最常见的类型，主要发生在非洲赤道地区，大部分病例都有 EB 病毒 (EBV) 感染。散发性 BL 占美国和西欧成人淋巴瘤总数的 1% 至 2%，其中约 30% 的病例与 EBV 感染相关。² 免疫缺陷相关 BL 主要发生在人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染者、先天性免疫缺陷者，以及一些造血细胞移植 (HCT) 后的患者。最近一项来自 NCI SEER 数据库的分析报道了在过去十年 (N=1922; 诊断年份 2002-2008) 中诊断出 BL 的患者的生存结果得到改善。³ 5 年生存率估计为 56%，而 2002 年之前诊断的患者为 43%。因此，大约 60% 的 BL 患者可能有持久缓解。

文献检索标准和指南更新方法

在更新本版 B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines®之前，对 PubMed 数据库进行电子检索，以获得自上一版指南更新以来发表的 BL 关键文献。选择 PubMed 数据库是因为它仍然是最广泛使用的医学文献资源，并且可索引同行评审的生物医学文献。⁴

通过选择以英文发表的人体研究，缩小了检索结果的范围。结果局限于以下文章类型：临床试验，II 期；临床试验，III 期；临床试验，IV 期；指南；随机对照试验；荟萃分析；系统综述和验证研究。

与这些指南相关并由专家组讨论的关键 PubMed 文章的数据已被纳入本版本的讨论部分（例如，打印前的电子出版物、会议摘要）。缺乏高级别证据的建议是基于专家组对较低级别证据和专家意见的审查。

NCCN Guidelines 开发和更新的完整详情请参见 www.NCCN.org。

诊断

确诊 BL 需要免疫组化 (IHC) 结合或不结合流式细胞仪进行充分的免疫表型分析。BL 的典型免疫表型是 sIg+、CD10+、CD19+、CD20+、CD22+、TdT-、Ki67+ (> 95%)、BCL2-、BCL6+，以及以 MYC 重排为唯一异常的简单核型。IHC 抗原谱应包括以下内容：CD3、CD10、CD20、CD45、TdT、Ki-67、BCL2 和 BCL6。流式细胞术分析应包括以下标志物：CD5、CD10、CD19、CD20、CD45、TDT 和 κ/λ。若先应用流式细胞术进行免疫表型分析，对选定标志物 (Ki-67 和 BCL2) 进行 IHC 检测可补充流式细胞术检测结果。EBV 编码 RNA 的原位杂交技术 (EBER-ISH) 可能有助于评估某些病例的 EBV 感染情况。

根据定义，经典 BL 的特征是 MYC 基因重排是唯一的细胞遗传学异常 [(80% 的病例是由于 t(8;14)，其余 20% 的病例是由于其变异型，t(2;8) 和 t(8;22)]，这导致 8 号染色体上的 MYC 基因与 14 号染色体上的免疫球蛋白重链可变区 (IGHV) 或免疫球蛋白轻链基因并置。⁵ 所有病例都应进行细胞遗传学分析（有或无荧光原位杂交 [FISH]），以检测 t(8;14) 或其变异型，并在某些情况下评估 BCL2 或 BCL6 基因重排。使用一个分离探针的 FISH 或长片段 PCR 来检测 t(8;14) 易位及其变异型更可靠，并经常用来检测这些重排。⁶

还有其他成熟的侵袭性 B 细胞淋巴瘤，其形态学、免疫表型和/或分子特征与 BL 相似，但不符合这一严格定义。^{7,8} 最近的研究发现了一个具有 BL 形态学和临床特征的 B 细胞淋巴瘤分子亚群，其特点是 11q 基因异常，但缺乏 MYC 重排。⁹⁻¹² 2017 年的 WHO 分类将这些淋巴瘤列为一个临时实体，命名为 11q 异常的伯基特样淋巴瘤。¹ 这些亚型淋巴瘤的临床过程与 BL 相似，尽管通常把这种亚型当作典型的 BL 来治疗，但这种罕见亚型的最佳管理方式还没有确定。

如上所述，*MYC* 易位在所有 BL 病例中都能检测到，但 *MYC* 易位也发生在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 以及具有介于 BL 和 DLBCL 之间特征的 B 细胞淋巴瘤亚群中。¹³ 含有 *MYC* 和 *BCL2* 和/或 *BCL6* 易位的双重打击或三重打击淋巴瘤具有高度侵袭性的疾病进程，预后差（中位生存期为 4–6 个月），最佳治疗方法尚未确定。¹⁴⁻¹⁸ 2017 年的分类将这些淋巴瘤纳入一个独特的类别，称为高等级 B 细胞淋巴瘤 (HGBL)，具有 *MYC* 和 *BCL2* 和/或 *BCL6* 的易位。¹

特征介于 DLBCL 和 BL 之间不能分类的 B-细胞淋巴瘤，2008 年 WHO 分类中将其添加为一个临时类别，作为 B 细胞淋巴瘤的子集，包括以下介于 BL 和 DLBCL 之间的特征：同时具有 DLBCL 和 BL 特征、但由于生物学和临床原因不能诊断为 DLBCL 或 BL 的淋巴瘤；形态上介于 BL 和 DLBCL 之间的淋巴瘤包括免疫表型提示为 BL 的淋巴瘤 (CD10 阳性、*BCL6* 阳性、*BCL2* 阴性和 *IRF4/MUM1* 阴性或弱阳性)；和形态与 BL 相似但 *BCL2* 强阳性的淋巴瘤。¹⁹ 这些淋巴瘤通常存在不良预后因素（如乳酸脱氢酶 [LDH] 升高、骨髓和中枢神经系统受累以及较高的国际预后指数 [IPI]），并且与不良的生存结果相关（中位生存期为 9 个月，5 年生存率仅为 30%）。¹³ 2017 年世界卫生组织分类已取消了具有如下特征的 BCLU 的临时分类：形态为母细胞样或淋巴瘤，其特征介于 DLBCL 和 BL 之间，但缺乏 *MYC* 和 *BCL2* 和/或 *BCL6* 重排。具有这些特征的 BCLU 列入了新的分类：HGBL, NOS。¹

检查

初始诊断性检查包括详细的体格检查（特别注意带有淋巴结的区域、肝脏和脾脏），以及胸部、腹部和盆腔增强 CT 扫描。在某些病例中，颈部 CT 检查可能有助于诊断。成年 BL 患者通常表现为巨块型腹部包块、B 症状，和肿瘤溶解的实验室证据；此外，骨髓受累（高达 70% 的病例）和脑膜 CNS 受累（高达 40% 的病例）在诊断时也可能是常见发现。头部 MRI 在某些情况下可能有助于诊断（如在诊断时根据神经系统体征和症

状怀疑存在 CNS 受累）。PET 或联合 PET-CT 扫描并不推荐作为常规使用，因为 PET 或 PET-CT 的结果不太可能会改变新诊断为 BL 的患者的治疗方案。如果治疗方案中包括蒽环类抗生素，推荐使用 MUGA 扫描或超声心动图评估心脏功能，特别是对于年龄较大患者。

必须进行骨髓穿刺、活检、腰椎穿刺和流式细胞术检测脑脊液。与 DLBCL 患者一样，高度侵袭性淋巴瘤患者的血清 LDH 水平也具有预后意义。因为 BL 常与 HIV 感染相关，因此诊断性检查中应该包括 HIV 血清学检查（对于伴血清学 HIV 阳性的病例，请参见 NHL NCCN Guidelines 中关于艾滋病相关 B 细胞淋巴瘤建议）。此外，建议所有即将接受基于抗 CD20 单克隆抗体 (MAB) 治疗的患者在开始治疗前进行乙肝病毒 (HBV) 检测，因为该治疗方法会增加乙肝病毒再激活风险。

诱导治疗

通过同时采用包括中枢神经系统预防性治疗在内的强化多药联合化疗，很多 BL 患者可治愈。大约 60% - 90% 的儿童和青壮年 BL 患者经过恰当治疗可获得持久缓解。²⁰ 但是，与年轻患者相比，老年 BL 患者的生存率好像较差。²¹ 尽管 SEER 数据库显示老年患者（年龄>40 岁）占 BL 患者的 60%（约 30% 的年龄>60 岁），但是在已发表的临床试验中对这些患者的研究严重不足。^{20, 21}

成人患者的治疗方案大多由同期儿童患者的治疗方案衍生而成，包括强化多药联合化疗，以及中枢神经系统预防性治疗联合全身和/或鞘内化疗。肿瘤溶解综合征 (TLS) 在 BL 患者较为常见，应根据指南和讨论部分中“支持治疗”章节的“肿瘤溶解综合征”所列出的方案进行治疗。

很重要的一点是要注意到采用 CHOP（环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松）或类似方案治疗 BL 是不够的。回顾性分析的结果表明，与 CHOP 或 CHOP 加依托泊苷相比，强化多药化疗方案，如 hyper-CVAD（超分割环磷酰胺、长春新碱、多柔比星和地塞米松，与甲氨蝶呤和阿糖

胞苷交替使用，包括鞘内甲氨蝶呤）或 CODOX-M/IVAC（环磷酰胺、多柔比星和大剂量甲氨蝶呤，与异环磷酰胺、依托泊苷和大剂量阿糖胞苷交替使用）结果更好。^{22,23} 源自瑞典/丹麦 BL 患者数据（HIV 阴性 BL；N=258）的一项群体分析显示，CHOP（或 CHOP 加依托泊苷）疗法的 2 年 OS 率仅为 39%，而 hyper-CVAD 和 CODOX-M/IVAC 疗法的 2 年 OS 率分别为 83% 和 69%。²²

因此，对于可耐受高强度治疗的 BL 患者，选择强力的多药化疗可能会有最大的机会获得长期的疾病控制。下面讨论了使用更强效的多药化疗方案评估诱导治疗的临床试验数据。

CODOX-M/IVAC（最初发表于 1998 年）是一种高效的治疗方案，对以前未治疗的 BL 或伯基特样淋巴瘤的儿童和成人患者，该方案的 1 年无事件生存率 (EFS) 为 85%。²⁴⁻²⁵ 高危患者接受 CODOX-M (A) 和 IVAC (B) 4 疗程交替的治疗 (ABAB)，低危患者接受 CODOX-M 治疗 (3 疗程)。除了大剂量全身应用阿糖胞苷和甲氨蝶呤外，用于 CNS 预防的两个周期均包括鞘内化疗（阿糖胞苷或甲氨蝶呤）。

随后的 II 期和回顾性研究证实了这种方案以及一种“改良”方案（包括利妥昔单抗和剂量修正以减少毒性）的疗效。^{15,26-29}

一项国际 II 期研究证实了改良的 CODOX-M/IVAC 方案（略微将长春新碱剂量上限调整为 2 毫克）对成年 BL 患者的疗效 (n = 52；12 名患者为低危患者；40 名患者为高危患者)。²⁶ 2 年 EFS 和 OS 率分别为 65% 和 73%。低危患者 2 年 EFS 和 OS 分别为 83% 和 81%。而高危患者的相应生存率分别为 60% 和 70%。²⁶ 随后的报告显示，将全身甲氨蝶呤的剂量从最初报告的 7 g/m² 降低到 3 g/m²，可以保持疗效，同时也能降低毒性，2 年无进展生存率 (PFS) 为 62%-64%，2 年 OS 率为 71%。^{15,27} 在一项较小规模的评估 BL 或不能分类的 B-细胞淋巴瘤患者 (N=15) 研究中，对改良后的 CODOX-M/IVAC 疗法（将甲氨蝶呤的剂量从 7 g/m² 降

低到 3 g/m²）± 利妥昔单抗进行了评估，结果显示 5 年 PFS 和 OS 率均为 87%。²⁸

一项大型回顾性研究中，BL 患者 (N=80) 接受了改良后 CODOX-M/IVAC 联合利妥昔单抗。²⁹ 加入利妥昔单抗后，结局有改善的趋势，但差异没有统计学意义。加入利妥昔单抗后 3 年 EFS 和 OS 率分别为 74% 和 77%；未加入利妥昔单抗 3 年 EFS 和 OS 率分别为 61% 和 66%。

另一种改良 CODOX-M/IVAC：利用脂质体多柔比星代替多柔比星，加上利妥昔单抗，也证明对新诊断的典型 BL 患者有效。³⁰⁻³¹ 在一项 25 名患者参与的 II 期试验中，这种改良 CODOX-M/IVAC 方案的总反应率 (ORR) 为 100% (92% CR)。³¹ 在 34 个月的中位随访中，所有患者的 2 年 PFS 和 OS 率分别为 80% 和 84%（低风险 BL 患者的 PFS 和 OS 率均为 100%，高风险 BL 患者的相应生存率分别为 76% 和 81%）。高风险、HIV 阴性患者的 2 年 PFS 和 OS 率分别为 84% 和 89%。

Hyper-CVAD 方案也很有效，在 BL 或白血病患者中，CR 率为 81%，3 年 OS 率为 49%。³² 在 ≤ 60 岁的患者中，OS 率较高（77%，相比之下 > 60 岁的患者为 17%）。II 期研究的结果（57 名患者；30 名 HIV 阴性 BL 患者和 27 名 B-ALL 患者）表明，在 hyper-CVAD (R-hyper-CVAD) 的基础上加用利妥昔单抗可改善新诊断的 BL 或 B-ALL 患者的长期预后，尤其是在老年患者亚组中。^{33,34} 在 86% 的患者中，R-hyper-CVAD 实现完全缓解 (CR)，中位随访 62 个月时，联合 R-hyper-CVAD 的 5 年 OS 率为 74%。³⁴ 在 < 60 岁和 > 60 岁的患者中，5 年的 OS 率分别为 72% 和 70%。与单纯接受 hyper-CVAD 治疗的患者相比，这些患者的生存率更高。

剂量调整后的 EPOCH 联合利妥昔单抗 (DA-EPOCH-R) 在以前未经治疗的 BL 患者中也获得了非常可喜的结果。在一项评估 HIV 阴性患者 (n = 19) 接受 DA-EPOCH-R 和 HIV 阳性患者 (n = 11) 接受短期 EPOCH 加剂量强化利妥昔单抗 (SC-EPOCH-RR) 治疗的前瞻性研究中，在 86 个

月的中位随访时，DA-EPOCH-R 的无进展 (FFP) 率和 OS 率分别为 95% 和 100%。³⁵ 与其他研究相比，本研究中看到的高度正向结果可能是由于纳入了更多的低风险患者，所有患者中约有 53% (DA-EPOCH-R 组为 37%) LDH 水平正常。随后的一项多中心 II 期试验 (n = 113) 中验证了 DA-EPOCH-R 的风险适应性治疗方案。³⁶ 低风险患者接受 2 个周期的 DA-EPOCH-R 治疗，不进行鞘内治疗，然后进行 PET 检查，如果中期 PET 阴性，再进行一个疗程。没有中枢神经系统受累的高危患者接受 2 个疗程的 DA-EPOCH-R 治疗，不进行鞘内治疗，然后进行 PET 检查；除非中期 PET 显示病情进展，否则继续进行另外 4 个疗程的 DA-EPOCH-R 治疗。经过 36 个月的中位随访，PFS、FFP 和 OS 率分别为 86%、92% 和 86%。

德国研究组的一项大型、前瞻性、多中心研究评估了一种短期强化多药化疗方案 (包括大剂量甲氨蝶呤、大剂量阿糖胞苷、环磷酰胺、依托泊苷、异环磷酰胺和皮质类固醇) 联合利妥昔单抗对 BL (n = 225) 和伯基特白血病 (n = 138) 患者的疗效和安全性。³⁷ 患者也接受了甲氨蝶呤、阿糖胞苷和地塞米松三联鞘膜内化疗。整个患者队列的 CR 率为 88%。中位随访 7 年多，CR 率和 OS 率分别为 71% 和 80%。BL 与伯基特样淋巴瘤的诊断对结果没有影响。这些结果看起来令人满意，而且毒性范围可控。法国淋巴瘤研究组 (GELA) 的最近一项随机 III 期试验 (n = 260) 的结果也表明，在短期强化化疗中加入利妥昔单抗，可以改善 BL 成人患者的 EFS。³⁸ 对于接受利妥昔单抗和剂量密集型化疗的患者而言，在对其中位随访 38 个月，其 3 年 EFS 率明显高于仅接受剂量密集型化疗的患者 (75% vs. 62%; $P = 0.024$)。

一些研究评估了 HCT 对 BL 患者的疗效。荷兰比利时血液肿瘤协作组 (HOVON) 的研究表明，大剂量加强诱导化疗 (泼尼松、环磷酰胺、多柔比星、依托泊苷、米托蒽醌、无大剂量甲氨蝶呤或大剂量阿糖胞苷) 继以 BEAM 和自体 HCT 巩固治疗，用于初治 BL、伯基特样淋巴瘤或 B-ALL 患者是可行的。³⁹ 在患有 BL/伯基特样淋巴瘤 (n = 27) 的患者中，81% 的

患者达到 CR，11% 的患者达到部分缓解 (PR)；5 年 EFS 率和 OS 率分别为 73% 和 81%。³⁹ 最近一项对 CIBMTR 数据库中 BL 患者 (N=241) 采用 HCT (自体或异基因移植) 后的结局进行的分析显示，初次缓解时采用自体 HCT 的 5 年 PFS 和 OS 率分别为 78% 和 83%。⁴⁰ 这些采用自体 HCT 的结局与上面的 HOVON 研究结果相似，并且在 5 年 PFS 和 OS 率方面好像优于初次缓解时接受异基因 HCT 后的结局 (分别为 50% 和 53%)。不足为奇的是，不管采用何种类型移植治疗，未达到初次缓解而接受 HCT 的患者具有较差的结局。未获初次缓解接受自体 HCT 的 5 年 PFS 和 OS 率分别为 27% 和 31%；未获初次缓解接受异基因 HCT 的相应值分别为 19% 和 20%。患者在二次缓解期接受自体 HCT 后的 5 年 PFS 率为 44%。⁴⁰ 源自 CIBMTR 数据库的一项较早回顾性分析显示，复发或难治性 BL 患者 (儿童或青年年龄 ≤ 18 岁; n=41) 接受自体或异基因 HCT 后的 5 年 EFS 结局相似 (27% vs. 31%)。⁴¹ 如预期所料，移植时未处于完全缓解的患者的 EFS 率较低。

NCCN 建议

对于 BL 患者而言，最好在专门管理这类高度恶性疾病的中心接受治疗。建议所有患者都参加临床试验。如前面所述，CHOP 或类 CHOP 疗法对于治疗 BL 是不够的。^{22,23} 针对那些患有特征介于 BL 和 DLBCL 之间的 B 细胞淋巴瘤 (现在被归类为新的类别 HGBL, NOS) 的患者，以及针对那些患有双重打击或三重打击淋巴瘤 (具有 MYC 和 BCL2 和/或 BCL6 易位的 HGBL) 的患者而言，尚未对如何治疗这类患者进行过详细的研究。因此，对于这类患者，最好的治疗是参加评估新型靶向药物的临床试验。

具有以下任一临床特征的患者通常被认为患有低危疾病：正常血清 LDH 或 I 期疾病，以及完全切除的腹部病变或单个腹外肿块 < 10 cm。除此之外的所有其他患者应被视为患有高危疾病。

CODOX-M（原有或改良方案）± 利妥昔单抗（3 个周期）、DA-EPOCH-R（3 个周期，对于达到完全缓解的患者而言再增加一个周期）和 Hyper-CVAD + 利妥昔单抗均被列为低危 BL 患者的可选治疗方案。

CODOX-M/IVAC（原有或改良方案）± 利妥昔单抗、DA-EPOCH-R（用于无法耐受积极性治疗的患者）和 R-hyper-CVAD 均被列为高危 BL 患者的可选治疗方案。

建议在以上所有方案中，均应包括充分的中枢神经系统预防性治疗联合全身和/或鞘内甲氨蝶呤和/或阿糖胞苷化疗。

诱导治疗达完全缓解的患者第一年应每 2 至 3 个月随访一次，第二年每 3 个月随访一次，之后每 6 个月随访一次。诱导治疗达完全缓解的患者在 2 年后疾病复发的情况非常少见，应根据患者的临床特点制定个体化随访方案。诱导治疗达完全缓解的高危患者可以考虑参加针对巩固治疗的临床试验。诱导治疗未达完全缓解的患者应当参加临床试验治疗。在无合适的临床试验的情况下，可以适当考虑姑息性受累部位放疗 (ISRT)。

复发性或难治性疾病

复发或难治性病变患者应该参加临床试验。在无合适的临床试验的情况下，对于接受诱导治疗后有合理缓解时间的某些患者而言，可以采用多药化疗方案对其进行二线治疗。

DA-EPOCH-R、IVAC 联合利妥昔单抗 (R-IVAC)、R-GDP（吉西他滨、地塞米松、顺铂，联合利妥昔单抗）、R-ICE（异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷，联合利妥昔单抗）以及大剂量阿糖胞苷均被列为二线治疗的选择方案。

然而，应予以注意的是，对于接受一线治疗后复发的患者，治疗方案仍未确定，且这些建议乃基于对少数患者进行的非常有限的回顾性研究基础上

得出的。例如，R-ICE 方案的评估是在一小群复发性 BL 和 B-ALL (n=14) 儿童患者中进行的，结果 29% 获 CR，36% 获 PR。⁴²

对于在接受二线治疗后达到完全缓解或部分缓解的某些患者而言，可以考虑使用大剂量疗法和自体干细胞拯救 (HDT/ASCR) 或异基因 HCT（如果有供体可用的话）对这类患者进行巩固治疗。如果接受二线治疗后，患者的疾病没有反应，或无进展，则建议此类患者参与临床试验，或接受包括姑息性 ISRT 在内的最佳支持治疗。

参考文献

1. Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017.
2. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood* 2004;104:3009-3020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15265787>.
3. Costa LJ, Xavier AC, Wahlquist AE, Hill EG. Trends in survival of patients with Burkitt lymphoma/leukemia in the USA: an analysis of 3691 cases. *Blood* 2013;121:4861-4866. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23641015>.
4. U.S. National Library of Medicine Key MEDLINE® Indicators Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html.
5. Ferry JA. Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Oncologist* 2006;11:375-383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16614233>.
6. Burmeister T, Schwartz S, Horst HA, et al. Molecular heterogeneity of sporadic adult Burkitt-type leukemia/lymphoma as revealed by PCR and cytogenetics: correlation with morphology, immunology and clinical features. *Leukemia* 2005;19:1391-1398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15973450>.
7. Macpherson N, Lesack D, Klasa R, et al. Small noncleaved, non-Burkitt's (Burkitt-Like) lymphoma: cytogenetics predict outcome and reflect clinical presentation. *J Clin Oncol* 1999;17:1558-1567. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10334544>.
8. Hummel MI, Bentink S, Berger H, et al. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N Engl J Med* 2006;354:2419-2430. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16760442>.
9. Ferreiro JF, Morscio J, Dierickx D, et al. Post-transplant molecularly defined Burkitt lymphomas are frequently MYC-negative and characterized by the 11q-gain/loss pattern. *Haematologica* 2015;100:e275-279. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25795716>.
10. Salaverria I, Martin-Guerrero I, Wagener R, et al. A recurrent 11q aberration pattern characterizes a subset of MYC-negative high-grade B-cell lymphomas resembling Burkitt lymphoma. *Blood* 2014;123:1187-1198. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24398325>.
11. Rymkiewicz G, Grygalewicz B, Chechlinska M, et al. A comprehensive flow-cytometry-based immunophenotypic characterization of Burkitt-like lymphoma with 11q aberration. *Mod Pathol* 2018;31:732-743. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29327714>.
12. Wagener R, Seufert J, Raimondi F, et al. The mutational landscape of Burkitt-like lymphoma with 11q aberration is distinct from that of Burkitt lymphoma. *Blood* 2019;133:962-966. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30567752>.
13. Perry AM, Crockett D, Dave BJ, et al. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and burkitt lymphoma: study of 39 cases. *Br J Haematol* 2013;162:40-49. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23600716>.
14. Le Gouill S, Talmant P, Touzeau C, et al. The clinical presentation and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC rearrangement. *Haematologica* 2007;92:1335-1342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024371>.
15. Mead GM, Barrans SL, Qian W, et al. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood* 2008;112:2248-2260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18612102>.

16. Tomita N, Tokunaka M, Nakamura N, et al. Clinicopathological features of lymphoma/leukemia patients carrying both BCL2 and MYC translocations. *Haematologica* 2009;94:935-943. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19535347>.
17. Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O, et al. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. *Blood* 2009;114:2273-2279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19597184>.
18. Snuderl M, Kolman OK, Chen YB, et al. B-cell lymphomas with concurrent IGH-BCL2 and MYC rearrangements are aggressive neoplasms with clinical and pathologic features distinct from Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2010;34:327-340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20118770>.
19. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition, Lyon, France: IARC; ; 2008.
20. Perkins AS, Friedberg JW. Burkitt lymphoma in adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:341-348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074108>.
21. Kelly JL, Toothaker SR, Ciminello L, et al. Outcomes of patients with Burkitt lymphoma older than age 40 treated with intensive chemotherapeutic regimens. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:307-310. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717381>.
22. Wasterlid T, Brown PN, Hagberg O, et al. Impact of chemotherapy regimen and rituximab in adult Burkitt lymphoma: a retrospective population-based study from the Nordic Lymphoma Group. *Ann Oncol* 2013;24:1879-1886. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23446093>.
23. Oosten LEM, Chamuleau MED, Thielen FW, et al. Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens. *Ann Hematol* 2018;97:255-266. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29209924>.
24. Magrath I, Adde M, Shad A, et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1996;14:925-934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622041>.
25. Adde M, Shad A, Venzon D, et al. Additional chemotherapy agents improve treatment outcome for children and adults with advanced B-cell lymphomas. *Semin Oncol* 1998;25:33-39; discussion 45-38. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9578060>.
26. Mead GM, Sydes MR, Walewski J, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol* 2002;13:1264-1274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181251>.
27. Lacasce A, Howard O, Lib S, et al. Modified Magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymphoma* 2004;45:761-767. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15160953>.
28. Maruyama D, Watanabe T, Maeshima AM, et al. Modified cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and methotrexate (CODOX-M)/ifosfamide, etoposide, and cytarabine (IVAC) therapy with or without rituximab in Japanese adult patients with Burkitt lymphoma (BL) and B cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B cell lymphoma and BL. *Int J Hematol* 2010;92:732-743. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21120644>.
29. Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y, et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. *Ann Oncol* 2011;22:1859-1864. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21339382>.
30. Corazzelli G, Frigeri F, Russo F, et al. RD-CODOX-M/IVAC with rituximab and intrathecal liposomal cytarabine in adult Burkitt lymphoma and 'unclassifiable' highly aggressive B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2012;156:234-244. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22098541>.

31. Evens AM, Carson KR, Kolesar J, et al. A multicenter phase II study incorporating high-dose rituximab and liposomal doxorubicin into the CODOX-M/IVAC regimen for untreated Burkitt's lymphoma. *Ann Oncol* 2013;24:3076-3081. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24146219>.
32. Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1999;17:2461-2470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561310>.
33. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoinmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;106:1569-1580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16502413>.
34. Thomas DA, Kantarjian HM, Faderl S, et al. Hyper-CVAD and rituximab for de novo Burkitt lymphoma/leukemia [abstract]. *Blood* 2011;118:Abstract 2698. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/118/21/2698>.
35. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:1915-1925. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24224624>.
36. Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, et al. Risk-Adapted Therapy in Adults with Burkitt Lymphoma: Results of NCI 9177, a Multicenter Prospective Phase II Study of DA-EPOCH-R [abstract]. *Blood* 2017;130:Abstract 188. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/188.abstract.
37. Hoelzer D, Walewski J, Dohner H, et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood* 2014;124:3870-3879. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25359988>.
38. Ribrag V, Koscielny S, Bosq J, et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:2402-2411. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27080498>.
39. van Imhoff GW, van der Holt B, MacKenzie MA, et al. Short intensive sequential therapy followed by autologous stem cell transplantation in adult Burkitt, Burkitt-like and lymphoblastic lymphoma. *Leukemia* 2005;19:945-952. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15800666>.
40. Maramattom LV, Hari PN, Burns LJ, et al. Autologous and allogeneic transplantation for burkitt lymphoma outcomes and changes in utilization: a report from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:173-179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23200705>.
41. Gross TG, Hale GA, He W, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:223-230. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19800015>.
42. Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:177-181. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18816698>.

本部分讨论对应于 B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines。上次更新日期：
2019 年 12 月 18 日

艾滋病相关 B 细胞淋巴瘤

在美国，非霍奇金淋巴瘤 (NHL)、卡波西肉瘤 (KS) 和肺癌是人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染患者中最常见的癌症类型，预计到 2030 年，该患者群体的癌症发病率将发生相当大的变化，预计 NHL 和 KS 的发病率将大幅下降。^{1,2}

弥漫性大 B-细胞淋巴瘤 (DLBCL)、伯基特淋巴瘤 (BL) 和原发性中枢神经系统淋巴瘤 (PCNSL) 是 HIV 感染者中最常见的 NHL 亚型。³ 在公开发表的报告中，全身性淋巴瘤对 PCNSL 的分布不尽相同，取决于各种不同因素，如地理区域、时间跨度和机构的转诊模式。在 HIV 感染者中，霍奇金淋巴瘤 (HL) 和惰性淋巴瘤的发病率也有所升高，但远远低于 BL 或 DLBCL 的发病率。³ 浆母细胞淋巴瘤 (PBL) 和原发性渗出性淋巴瘤 (PEL) 均为不太常见的全身性淋巴瘤类型，在 HIV 感染者中，此类型占淋巴瘤的比例不到 5%。

文献检索标准和指南更新方法

在更新此版本的 NCCN Guidelines® for B-Cell Lymphomas (B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines) 之前，对 PubMed 数据库进行了电子检索，以获取自上次更新指南以来在“AIDS 相关淋巴瘤”方面发表的关键文献，搜索使用下面的术语：AIDS 相关淋巴瘤、HIV 相关淋巴瘤或 HIV 阳性淋巴瘤。选择 PubMed 数据库是因为它仍然是最广泛使用的医学文献资源，并且可索引同行评审的生物医学文献。⁴

通过选择以英文发表的人体研究，缩小了检索结果的范围。结果局限于以下文章类型：临床试验，II 期；临床试验，III 期；临床试验，IV 期；指南；随机对照试验；荟萃分析；系统综述和验证研究。

PubMed 检索获得 26 条引文，并检查其潜在的相关性。与这些指南相关并由专家组讨论的关键 PubMed 文章的数据已被纳入本版本的讨论部分（例如，打印前的电子出版物、会议摘要）。缺乏高级别证据的建议是基于专家组对较低级别证据和专家意见的审查。

NCCN Guidelines 开发和更新的完整详情请参见 www.NCCN.org。

预后

抗逆转录病毒治疗 (ART) 投入常规使用后，改善了 HIV 相关淋巴瘤患者的预后，并且在 ART 时代，HIV 感染者的淋巴瘤病理频谱也发生了变化，PBL 发病率出现迅速下降，全身性 HIV 相关淋巴瘤的发病率降低了很多。^{5,6} 然而，即使在美国的 ART 时代，HIV 仍然与 HIV 相关淋巴瘤患者的死亡风险增加直接相关，并且这种关联因淋巴瘤亚型而异。⁷⁻⁹ 也有描述称，HIV 感染者由于在接受 ART 后不久出现免疫重建炎症综合征，从而导致淋巴瘤的发病率增加。¹⁰

在 COHERE（欧洲观察性 HIV 流行病学研究合作组织）研究中，研究人员评估了 ART 治疗时代（1998-2006 年）下 HIV 相关淋巴瘤患者的结局，该研究报告显示，全身性淋巴瘤患者和 PCNSL 患者的 1 年 OS 率分别为 66% 和 54%。⁸ 在评估大规模 HIV 感染的淋巴瘤患者队列的表现和生存趋势的大规模队列研究中，DLBCL、BL、PCNSL 和其他 NHL 亚型的 5 年生存率分别为 50%、44%、23% 和 43%。³ 年龄较大、抗逆转录病毒治疗期间出现淋巴瘤、在淋巴瘤诊断时 CD4 计数较低、较高的 HIV RNA 和组织学类型均被确定为发生死亡率的独立危险因素。最近一项对 ART 时代 HIV 感染患者的 DLBCL 特征和结局进行的评估分析发现，这类患者接受 RCHOP 治疗后，其 2 年 OS 率和无进展生存期 (PFS) 率皆达到了 75%；这类 HIV 感染患者接受 RCHOP 治疗后的 PFS 率与 HIV 阴性患者的 PFS 率并无差别。¹¹

接受 PCNSL 的 HIV 感染者可能有更好的预后，并且实际上可以通过强度较低的化疗方案联合免疫重建获得治愈。¹²⁻¹⁵ 施用 ART 的免疫重建联合高剂量甲氨蝶呤或放射治疗 (RT) 与改善 HIV 相关 PCNSL 患者的生存结局有关联，即使这些患者有机会性感染史、无法充分获得医疗保健、具有医疗不依从性。¹⁴

PBL 是一种侵袭性 CD20 阴性大 B 细胞淋巴瘤，主要累及 HIV 感染者的下颌和口腔，也与 EBV 感染有关。^{16,17} 在 ART 时代，PBL 的预后得到了改善，甚至对于患有更高阶段疾病和具有更多结外受累的患者也是如此，据一些病例系列报告，对 HIV 相关 PBL 患者进行以蒽环类抗生素为基础的多药化疗联合 ART 治疗后，患者均取得了良好结局。¹⁸⁻²⁰ 在一项 61 名 PBL 患者的队列研究中，年龄 (< 50 岁) 和早期疾病 (I/II 期疾病) 均被确定为取得良好生存结局的预后因素。¹⁹ 与 EBV 阴性状态相比，EBV 阳性状态与较好的无事件生存率 (EFS) 相关。在 ART 时代，在 AIDS 恶性肿瘤协会 (AMC) 站点专门接受治疗的 12 名新诊断出 PBL 的患者的病例系列中，在中位随访 73 周时，1 年生存率为 67%，一年后随访期间内无死亡报告。²⁰ 然而，其他研究表明，即使在 ART 时代，HIV 相关 PBL 患者的预后仍然很差。²¹⁻²⁴ 在德国的 AIDS 相关淋巴瘤队列研究中，PBL 患者的 2 年 OS 率为 43%，而 BL 患者和 DLBCL 患者的 2 年 OS 率分别为 69% 和 63%。²³ PBL 组织学、国际预后指数 (IPI) 和骨髓受累均被确定为发生死亡率的独立预测因素。

PEL 的特征是在体腔内出现肿瘤性积液，但却没有可检测到的肿瘤块（最经常发生在胸膜、心包和腹腔），并且与卡波西肉瘤相关的疱疹病毒 (KSHV)（在其他情况下也被称为人类疱疹病毒 8 (HHV8)）有关，并且还有可能会合并感染爱泼斯坦巴尔病毒 (EBV)。^{25,26} 与 HIV 相关的 DLBCL 或 BL 相比，即使是在 ART 时代，PEL 的生存率也很差。在一项分析美国国家癌症数据库中确定的 10,769 名 HIV 相关淋巴瘤患者结局的研究中，DLBCL、BL、PCNSL 和 PEL 的预估 5 年 OS 率分别为 42%、45%、22% 和 28%。²⁷ 较差的体能状态、晚期疾病和在诊断出 PEL 之前未进行 ART

均已被确定为较短生存期的预后因素。^{28,29} 使用 ART 联合化疗对于改善 PEL 的结局至关重要。

诊断

影响 HIV 相关淋巴瘤诊断评估的主要因素是区分不同的亚型。使用联合或不联合流式细胞仪分析的免疫组织化学法 (IHC) 进行适当地免疫表型分型，对于 HIV 相关淋巴瘤亚型的确诊至关重要。³⁰ 由于爱泼斯坦-巴尔病毒 (EBV) 是 HIV 相关淋巴瘤患者中最常见的致癌病毒，所以 EBV 编码的 RNA 原位杂交 (EBER-ISH) 推荐用于所有患者。³¹ HHV8/KHSV 检测将有助于 PEL 的确诊，因为这种致癌病毒与 PEL 的发病机制有关。^{25,26}

检查

诊断性评估和检查请参见 NCCN Guidelines 中的 HIV 相关淋巴瘤部分。然而，所有患者（不考虑组织学的情况下）都应该进行腰椎穿刺检查，以排除 CNS 受累情况。此外，应检测 CD4 计数和 HIV 病毒载量的基线值。在全身性 HIV 相关淋巴瘤中，与 DLBCL 相比，BL 通常与诊断时的较高的 CD4+ 细胞计数相关。PCNSL、PBL 和 PEL 与低 CD4+ 计数水平尤为相关。

初始治疗

对 HIV 相关淋巴瘤患者而言，已经发现了几个关键因素对改善结局非常重要。ART 的引入使更多剂量密集型的化疗方案得以施用，并降低了治疗相关的毒性。此外，同步使用 ART 还与更好的结局相关（CR 率得到提高、出现了 OS 率提高和免疫恢复速度加快的趋势）。³²⁻³⁷

在前瞻性 II 期研究中，一些联合化疗方案（± 利妥昔单抗）同步 ART 已被证明对 HIV 相关淋巴瘤患者有效且患者可耐受。在对一项纳入了 1546 名 HIV 相关淋巴瘤患者进行的前瞻性临床试验的汇总分析中发现，初始

治疗如果采用更多剂量密集型方案并联用利妥昔单抗的话，会提高 CR 率；利妥昔单抗的使用也与 PFS 和 OS 的改善相关。³⁵

EPOCH (依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星) + 利妥昔单抗

在 AMC 034 试验中，HIV 相关侵袭性 B 细胞 NHL 患者随机接受输注型 EPOCH 方案同步联用利妥昔单抗或随后序贯联用利妥昔单抗（106 名 HIV 相关淋巴瘤患者；其中 75% 为 DLBCL；25% 为 BL 和类 BL）。³⁸ 同步和序贯联用利妥昔单抗后的完全缓解 (CR) 率分别为 73% 和 55%。治疗组之间在 2 年 PFS 率（66% vs. 63%）和 OS 率（70% vs. 67%）方面相似。2 个治疗组的毒性相当，尽管在基线 CD4 + 计数 < 50/mcL 的患者中，同步使用利妥昔单抗与较高的治疗相关死亡发生率相关。总体而言，同步利妥昔单抗组有 5 名患者 (10%) 出现治疗相关死亡，序贯利妥昔单抗组有 4 名患者 (7%) 出现治疗相关死亡。在该试验中，ART 与 EPOCH 同步给药，或根据研究者的选择延迟直至化疗完成后给药。虽然与延迟使用 ART 相比，同步使用 ART 与生存结局的改善无关，但同步使用 ART 与更快的免疫恢复相关（在 EPOCH 后 6 个月，CD4 计数高于基线，且 HIV 病毒载量在化疗期间降低）。³⁷

在一项对纳入到 AMC 试验（AMC 010 和 AMC 034）接受治疗的 150 名 HIV 相关 NHL 患者进行的汇总分析中发现，经年龄调整 IPI 评分低、基线 CD4 计数 ≥ 100/mcL 与较高 CR 率、EFS 及 OS 结局明显相关。³⁹ 接受同步 EPOCH-R 方案的患者在 EFS 和 OS 方面均显著优于接受 R-CHOP 方案的患者（针对 aIPI 和 CD4 计数调整之后）。基线 CD4 计数 < 50/mcL 的患者的治疗相关死亡率高于伴较高 CD4 计数的患者（37% vs. 6%； $P < 0.01$ ）。³⁹

剂量经调整的 EPOCH (DA-EPOCH) 也有效，该方案导致未经治疗的 HIV 相关 NHL 患者的 ORR 为 87%，CR 率为 74%（ $n=39$ ；79% 为 DLBCL；18% 为 BL）。⁴⁰ 中位随访 53 个月时，PFS 和 OS 率分别为 73% 和 60%。无病生存 (DFS) 率为 92%，只有 2 名 CR 患者在最后一次随访时出现疾病复发。基线 CD4 计数低（≤100/mcL）的患者的 OS 率低于伴较高 CD4 计数的患者（16% vs. 87%）。在多变量分析中，低 CD4 计数和 CNS 受累是与 OS 率降低相关的唯一重要因素。⁴⁰

在最近的一项 II 期研究中，短期 EPOCH 联合剂量密集利妥昔单抗 (SC-EPOCH-RR) 被证明是有效的，该方案导致 HIV 相关 DLBCL 患者的 CR 率达到 91%（ $n=33$ ）。中位随访 5 年时，PFS 和 OS 率分别为 84% 和 68%。⁴¹ 在这项研究中，添加使用利妥昔单抗似乎不会导致严重的感染相关并发症或死亡。在随后的一项包含 11 名 HIV 相关 BL 患者的前瞻性研究中，SC-EPOCH-RR 在低风险 HIV 相关 BL 患者中的安全性和有效性得到证实。⁴² 中位随访 86 个月时，接受 SC-EPOCH-RR 治疗的患者的无疾病进展率和 OS 率分别为 100% 和 90%。在发热发生率和中性粒细胞减少症发生率方面，该方案优于 DA-EPOCH-R。

Vorinostat 联合 EPOCH-R 方案对高危 HIV 相关 NHL 患者（至少具有以下高危特征之一：经年龄调整的 IPI 2–3、Ki-67 80%，非生发中心 B 细胞 (GCB) DLBCL，非伯基特 B 细胞 NHL）的安全性和初步疗效在 I 期研究中得到证实，并且在 EPOCH-R 方案中加入 vorinostat 的效用正在 II 期随机试验中进行评估。⁴³

一项回顾性研究的结果表明，在 EPOCH 中加入硼替佐米作为 HIV 相关 PBL 的一线治疗也是安全有效的，但这种做法必须在前瞻性研究中得到证实。⁴⁴

CHOP (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松) ± 利妥昔单抗

CHOP 方案已显示出可诱导 CR 率达至 30% 至 48%，中位 OS 约为 25 个月，并且加用利妥昔单抗与提高 HIV 相关淋巴瘤患者的 CR 率相关。⁴⁵⁻⁴⁹

一项针对 150 名 HIV 相关 NHL 患者（80% DLBCL；9% BL）进行的随机 III 期试验（AMC 010 研究）发现，相比于单独地使用 CHOP，在 CHOP 中加入利妥昔单抗 (RCHOP) 与改善的 CR 率（58% vs. 47%）、更长的中位进展时间（29 个月 vs. 20 个月）和更长的中位 OS（32 个月 vs. 25 个月）相关。⁴⁶ 治疗组之间的中位 PFS 相似（10 个月 vs. 9 个月）。还应该注意的，在该项研究中，随机分配到 RCHOP 组的 35 名患者在接受初步 RCHOP 后接受了维持性利妥昔单抗。⁴⁶ 然而，在对接受了维持性利妥昔单抗的非 HIV 患者进行评估的临床试验表明，并未显示出生存优势。此外，在上述临床试验中，所有因感染导致的死亡均发生在维持期。⁴⁶ 因此，不建议对 HIV 相关淋巴瘤患者使用维持性利妥昔单抗。在随后的 II 期试验中发现，HIV 相关 NHL（多数为 DLBCL）患者在接受 6 个周期的 RCHOP 后，CR/CRu 率达到 69% 至 77%，2 年 OS 和 3 年 OS 率分别达到 75% 和 56%，并且毒性可控。^{48,49}

脂质体多柔比星或聚乙二醇脂质体多柔比星联用环磷酰胺、长春新碱和泼尼松 (CDOP) 也被证明对 HIV 相关淋巴瘤患者有效。^{50,51} 一项针对 40 名 HIV 相关 NHL（98% 的病例为 DLBCL）患者的多中心 II 期试验（AMC 047 研究）表明，输注 CDOP（联用聚乙二醇化脂质体多柔比星）联合利妥昔单抗 (RCDOP) 的 ORR 为 68%（48% CR）。1 年 PFS 和 OS 率分别为 61% 和 70%；2 年 PFS 和 OS 分别为 52% 和 62%。40% 的患者报告称出现感染性并发症（4 级占 5%），但无感染相关死亡。这种情况在一定程度上可能是由于患者接受了同步 ART 治疗，以及 CD4 计数较低患者（基线或抗肿瘤治疗过程中 ≤ 100/mcL）接受了预防性抗菌治疗。CD4 计数下降或 HIV 病毒载量增加等因素似乎并不影响疗效。然而，RCHOP 方案的结果比 EPOCH 方案要差。

CODOX-M/IVAC 方案 (环磷酰胺、多柔比星和大剂量甲氨蝶呤，与异环磷酰胺、依托泊苷和大剂量阿糖胞苷交替应用) ± 利妥昔单抗

常用于治疗 BL 患者的 CODOX-M/IVAC 方案（环磷酰胺、多柔比星和大剂量甲氨蝶呤，与异环磷酰胺、依托泊苷和大剂量阿糖胞苷交替应用）± 利妥昔单抗，对 HIV-相关 BL 患者也有效。⁵²⁻⁵⁶

在一项回顾性研究中，对接受 CODOX-M/IVAC ± 利妥昔单抗治疗的 80 名 BL 患者进行了评估，结果表明，HIV 感染患者和非 HIV 感染患者的 CR 率（分别为 93% 和 88%）、3 年 PFS 率（两个亚组都为 68%）和 3 年 OS 率（分别为 68% 和 72%）相似。加用利妥昔单抗后可发现，3 年 PFS 率（74% vs. 61%）和 OS 率（77% vs. 66%）有改善的趋势。⁵³ AMC 048 试验前瞻性地评估了 34 名 HIV 相关 BL 患者（2 名患者患有低危疾病；32 名患者患有高危疾病）接受改良版 CODOX-M/IVAC ± 利妥昔单抗治疗后的结局。⁵⁶ 患有低危疾病的患者接受了 3 个周期的利妥昔单抗 + CODOX-M 治疗 (R-CODOX-M 治疗)，而所有其他患有高危疾病的患者均接受了 R-CODOX-M/IVAC 治疗。中位随访时间为 26 个月。1 年 PFS 和 OS 率分别为 69% 和 72%；2 年 OS 率为 69%。

HyperCVAD 方案 (超分割环磷酰胺、长春新碱、多柔比星和地塞米松，与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替应用)

HyperCVAD 方案（超分割环磷酰胺、长春新碱、多柔比星和地塞米松，与大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替应用）± 利妥昔单抗已被证明在治疗新发 BL/白血病方面有效，并且如果联合利妥昔单抗，可改善疾病结局，在老年患者亚群中的改善效果尤为明显。^{57,58} HyperCVAD 方案联合 ART 一起给用，也被证明对 HIV 相关的 BL/白血病和伯基特样淋巴瘤患者有效，可以实现 64–92% 的 CR 率和 12 个月的中位 OS。⁵⁹

NCCN 建议

NCCN Guidelines 建议使用 ART 和生长因子支持以及全剂量化疗 ± 利妥昔单抗。CD4+ 计数持续低于 50 至 100/mcL 的 ART 患者往往预后较差，出现感染和血细胞减少的风险较高。^{38,46,60} 因此，强烈建议这组患者不要使用利妥昔单抗，因为可能会面临较高的严重感染并发症风险。在对这组患者施用淋巴瘤治疗时，建议最大限度地给予支持治疗，并密切监测血细胞减少和感染情况。

ART 可以与化疗一起安全施用。然而，某些抗病毒药物通常会通过 CYP3A4 抑制（蛋白酶抑制剂）或 CYP3A4 诱导（非核苷类逆转录酶抑制剂）的方式干扰癌症治疗的代谢。^{61,62}

因此，应考虑采用有效的替代方案，以替代现有 ART，从而最大程度地减少所预期的毒性和药物-药物相互作用。总的来说，强烈建议避免齐多夫定、可比司他和利托那韦治疗。凡对抗病毒治疗进行变更，均需要传染病专家会诊后方可实施。

建议对 HIV 相关 BL 患者施用 CODOX-M/IVAC（± 利妥昔单抗）、EPOCH-R 和 hyperCVAD ± 利妥昔单抗。对于 HIV 相关的 DLBCL 患者，推荐施用 EPOCH 或 CHOP 联合利妥昔单抗。EPOCH-R 被列为治疗 HIV 相关的 BL 和 DLBCL 患者的首选方案。CNS 预防联合鞘内注射甲氨蝶呤或鞘内注射阿糖胞苷适用于具有选定高危特征（例如双重打击淋巴瘤、2 个或 2 个以上结外部位受累伴 LDH 水平升高、骨髓受累，或具有诸如硬膜外、睾丸或鼻旁窦等其他高危特征）的 HIV 相关 DLBCL 患者。

HHV8 阳性 DLBCL、NOS 和 PEL 相关的淋巴瘤患者也可以接受所述的与 HIV 相关 DLBCL 患者相同的治疗方案。由于大多数 PEL 病例呈 CD20 阴性，因此不建议在化疗中加用利妥昔单抗。

建议对 PBL 患者施用 CODOX-M/IVAC、EPOCH 或 Hyper-CVAD。应注意的是，当前对于这些患者的治疗，只存在有限数据。^{18,21,63} 一线化疗的诊断时 CD4 计数 > 100/ μ L、化疗敏感性疾病和 CR 均取得更好的结局。^{21,63} 对于具有高危特征（经年龄调整的 IPI > 2，存在 MYC 基因重排或 TP53 缺失）的 PCNSL 患者，应考虑在初始治疗后取得完全缓解后，对其施用大剂量化疗继以自体干细胞解救联合疗法 (HDT/ASCR)。^{64,65}

对于 PCNSL 患者，应考虑联合大剂量甲氨蝶呤使用 ART 进行免疫重建。¹²⁻¹⁵ 对于无法耐受全身治疗的患者，或对于患有难治性疾病而无法进行全身治疗的患者，应为他们保留 RT。对于接受 ART 且体能状态良好的选定患者，也可以按照 NCCN Guidelines 中关于原发 CNS 淋巴瘤的说明进行治疗。

复发/难治性疾病

在最近的一项多中心研究中，对一个 HIV 相关淋巴瘤患者大型队列（一线治疗达到 CR 后）进行评估后得出，无法分类的组织学、晚期疾病、化疗期间未同步使用 ART、使用基于 R-CHOP 的方案均与 BL 患者较高的复发风险独立相关。³⁶

硼替佐米联合 ICE（异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷）+ 利妥昔单抗是治疗复发/难治性 HIV 相关淋巴瘤患者的有效二线疗法。⁶⁶ 维布妥昔单抗也显示出对 PEL 患者有效（尽管是个案报告）。⁶⁷ 这些结果发现有必要通过额外前瞻性研究予以证实。

HDT/ASCR 与化疗敏感的复发或难治性 DLBCL 患者的良好生存结局相关，这类患者与 HIV-血清反应阴性的人群类似。⁶⁸⁻⁷⁴

在一项回顾性分析中，88 名复发或难治性 HIV 相关淋巴瘤患者在 AMC 站点接受了以治愈为目的的治疗，该项分析对这些患者的治疗结局进行了评估，发现 ICE（39%）、DA-EPOCH（19%）和 ESHAP（依托泊苷、

甲基泼尼松、阿糖胞苷和顺铂，13%）是最常用的二线治疗方案。⁷¹ 整体研究人群的 ORR 为 31%，1 年 OS 率为 37%。基线 CD4 计数不影响 OS 结局。与未接受自体造血干细胞移植 (HCT) 治疗的患者相比，后续接受 HCT 治疗的患者 1 年 OS 率得到改善 (63% vs. 37%)。对于二线治疗后出现缓解 (CR 或 PR) 的患者而言，基于 HCT 的 1 年 OS 率并无差别 (接受 HCT 治疗后为 88%，未接受移植为 82%)。非 BL 组织学患者的反应率和生存结局优于 BL 组织学患者。非 BL 组织学患者的 ORR 率和 1 年 OS 率分别为 33% 和 42%，而 BL 组织学患者的 ORR 率和 1 年 OS 率分别为 17% 和 12%。与复发性疾病患者相比，原发难治性疾病患者 (n=54) 在 ORR 率 (24% vs. 56%; $P = 0.003$) 和 1 年 OS 率 (31% vs. 59%; $P = 0.022$) 方面均有显著下降。

在一项针对 43 名化疗敏感的、复发或难治性 HIV 相关淋巴瘤患者进行的 II 期研究中，在中位随访 25 个月时，自体 HCT 与估计的 1 年 OS 率和 2 年 OS 率 (分别为 87% 和 82%) 存在关联。⁷² 估计的 2 年 PFS 率和 1 年移植相关死亡率分别为 80% 和 5%。来自 CIBMTR 数据注册中心的一个经匹配的对照患者群组显示，就统计学方面而言，这些结局与非 HIV 感染患者的结局并无差别。

在最近的一项回顾性研究中，研究者对在利妥昔单抗和 ART 时代接受自体 HCT 后的 HIV 相关淋巴瘤患者 (n = 118; DLBCL, 47%, HL, 24%, BL, 18%, PEL, 7%) 的结局进行了评价，结果发现，在中位随访 4 年时，3 年非复发死亡率、复发率、PFS 率和 OS 率分别为 10%、27%、63% 和 66%。⁷⁴ 在多变量分析中，移植时疾病状态未达到 PR 是出现不良 PFS 和 OS 的重要预测因素。

这些结果表明，对于化疗敏感的复发性或难治性 HIV 相关淋巴瘤患者而言，如果这类患者适合移植，则应考虑使用 HDT/ASCR。

参考文献

1. Rihana N, Nanjappa S, Sullivan C, et al. Malignancy Trends in HIV-Infected Patients Over the Past 10 Years in a Single-Center Retrospective Observational Study in the United States. *Cancer Control* 2018;25:1073274818797955. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30185062>.
2. Shiels MS, Islam JY, Rosenberg PS, et al. Projected Cancer Incidence Rates and Burden of Incident Cancer Cases in HIV-Infected Adults in the United States Through 2030. *Ann Intern Med* 2018;168:866-873. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29801099>.
3. Gopal S, Patel MR, Yanik EL, et al. Temporal trends in presentation and survival for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral therapy era. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1221-1229. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23892362>.
4. U.S. National Library of Medicine Key MEDLINE® Indicators Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html.
5. Levine AM, Seneviratne L, Espina BM, et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. *Blood* 2000;96:4084-4090. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11110677>.
6. Besson C, Goubar A, Gabarre J, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001;98:2339-2344. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11588028>.
7. Han X, Jemal A, Hulland E, et al. HIV Infection and Survival of Lymphoma Patients in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:303-311. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27756777>.
8. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study group. Prognosis of HIV-associated non-hodgkin lymphoma in patients starting combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2009;23:2029-2037. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19531926>.
9. Cingolani A, Cozzi Lepri A, Teofili L, et al. Survival and predictors of death in people with HIV-associated lymphoma compared to those with a diagnosis of lymphoma in general population. *PLoS One* 2017;12:e0186549. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29088223>.
10. Gopal S, Patel MR, Achenbach CJ, et al. Lymphoma immune reconstitution inflammatory syndrome in the center for AIDS research network of integrated clinical systems cohort. *Clin Infect Dis* 2014;59:279-286. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24755860>.
11. Besson C, Lancar R, Prevot S, et al. Outcomes for HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma in the modern combined antiretroviral therapy era. *AIDS* 2017;31:2493-2501. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28926410>.
12. Newell ME, Hoy JF, Cooper SG, et al. Human immunodeficiency virus-related primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2004;100:2627-2636. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197806>.
13. Diamond C, Taylor TH, Im T, et al. Highly active antiretroviral therapy is associated with improved survival among patients with AIDS-related primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma. *Curr HIV Res* 2006;4:375-378. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16842088>.
14. Gupta NK, Nolan A, Omuro A, et al. Long-term survival in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Neuro Oncol* 2017;19:99-108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27576871>.
15. Moulignier A, Lamirel C, Picard H, et al. Long-term AIDS-related PCNSL outcomes with HD-MTX and combined antiretroviral therapy. *Neurology* 2017; 89:796-804. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28747447>.
16. Dong HY, Scadden DT, de Leval L, et al. Plasmablastic lymphoma in HIV-positive patients: an aggressive Epstein-Barr virus-associated extramedullary

plasmacytic neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1633-1641. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16327436>.

17. Rodrigues-Fernandes CI, de Souza LL, Santos-Costa SFD, et al. Clinicopathological analysis of oral plasmablastic lymphoma: A systematic review. *J Oral Pathol Med* 2018;47:915-922. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29917262>.

18. Teruya-Feldstein J, Chiao E, Filippa DA, et al. CD20-negative large-cell lymphoma with plasmablastic features: a clinically heterogenous spectrum in both HIV-positive and -negative patients. *Ann Oncol* 2004;15:1673-1679. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520070>.

19. Loghavi S, Alayed K, Aladily TN, et al. Stage, age, and EBV status impact outcomes of plasmablastic lymphoma patients: a clinicopathologic analysis of 61 patients. *J Hematol Oncol* 2015;8:65. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26055271>.

20. Noy A, Lensing SY, Moore PC, et al. Plasmablastic lymphoma is treatable in the HAART era. A 10 year retrospective by the AIDS Malignancy Consortium. *Leuk Lymphoma* 2016;57:1731-1734. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26674561>.

21. Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, et al. Prognostic factors in chemotherapy-treated patients with HIV-associated Plasmablastic Lymphoma. *Oncologist* 2010;15:293-299. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20167839>.

22. Castillo JJ, Furman M, Beltran BE, et al. Human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 2012;118:5270-5277. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22510767>.

23. Schommers P, Hentrich M, Hoffmann C, et al. Survival of AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma, Burkitt lymphoma, and plasmablastic lymphoma in the German HIV Lymphoma Cohort. *Br J Haematol* 2015;168:806-810. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25403997>.

24. Schommers P, Wyen C, Hentrich M, et al. Poor outcome of HIV-infected patients with plasmablastic lymphoma: results from the German AIDS-related lymphoma cohort study. *AIDS* 2013;27:842-845. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23574794>.

25. Nador RG, Cesarman E, Chadburn A, et al. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood* 1996;88:645-656. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8695812>.

26. Shimada K, Hayakawa F, Kiyoi H. Biology and management of primary effusion lymphoma. *Blood* 2018;132:1879-1888. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30154110>.

27. Olszewski AJ, Fallah J, Castillo JJ. Human immunodeficiency virus-associated lymphomas in the antiretroviral therapy era: Analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2016;122:2689-2697. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27337679>.

28. Boulanger E, Gerard L, Gabarre J, et al. Prognostic factors and outcome of human herpesvirus 8-associated primary effusion lymphoma in patients with AIDS. *J Clin Oncol* 2005;23:4372-4380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994147>.

29. El-Fattah MA. Clinical characteristics and survival outcome of primary effusion lymphoma: A review of 105 patients. *Hematol Oncol* 2017;35:878-883. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27859456>.

30. Raphael MM, Audouin J, Lamine M, et al. Immunophenotypic and genotypic analysis of acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphomas. Correlation with histologic features in 36 cases. French Study Group of Pathology for HIV-Associated Tumors. *Am J Clin Pathol* 1994;101:773-782. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8209868>.

31. Arvey A, Ojesina AI, Pedamallu CS, et al. The tumor virus landscape of AIDS-related lymphomas. *Blood* 2015;125:e14-22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25827832>.

32. Cheung MC, Pantanowitz L, Dezube BJ. AIDS-related malignancies: emerging challenges in the era of highly active antiretroviral therapy. *Oncologist* 2005;10:412-426. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15967835>.
33. 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;107:3832-3840. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16410446>.
34. Mounier N, Spina M, Gisselbrecht C. Modern management of non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients. *Br J Haematol* 2007;136:685-698. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229246>.
35. Barta SK, Xue X, Wang D, et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood* 2013;122:3251-3262. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24014242>.
36. Schommers P, Gyllor D, Hentrich M, et al. Incidence and risk factors for relapses in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma as observed in the German HIV-related lymphoma cohort study. *Haematologica* 2018;103:857-864. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29439188>.
37. Tan CRC, Barta SK, Lee J, et al. Combination antiretroviral therapy accelerates immune recovery in patients with HIV-related lymphoma treated with EPOCH: a comparison within one prospective trial AMC034. *Leuk Lymphoma* 2018;59:1851-1860. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29160731>.
38. Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2010;115:3008-3016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20023215>.
39. Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, et al. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2012;118:3977-3983. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22180164>.
40. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12609827>.
41. Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S, et al. The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and short-course EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2010;115:3017-3024. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20130244>.
42. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:1915-1925. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24224624>.
43. Ramos JC, Sparano JA, Rudek MA, et al. Safety and Preliminary Efficacy of Vorinostat With R-EPOCH in High-risk HIV-associated Non-Hodgkin's Lymphoma (AMC-075). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;18:180-190 e182. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29426719>.
44. Castillo JJ, Guerrero-Garcia T, Baldini F, et al. Bortezomib plus EPOCH is effective as frontline treatment in patients with plasmablastic lymphoma. *Br J Haematol* 2019;184:679-682. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29527667>.
45. Ratner L, Lee J, Tang S, et al. Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2001;19:2171-2178. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11304769>.
46. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood* 2005;106:1538-1543. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15914552>.

47. Weiss R, Mitrou P, Arasteh K, et al. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: simultaneous treatment with combined cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is safe and improves survival--results of the German Multicenter Trial. *Cancer* 2006;106:1560-1568. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16502436>.
48. Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C, et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4123-4128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16896005>.
49. Ribera JM, Oriol A, Morgades M, et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Br J Haematol* 2008;140:411-419. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18162120>.
50. Levine AM, Tulpule A, Espina B, et al. Liposome-encapsulated doxorubicin in combination with standard agents (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) in patients with newly diagnosed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: results of therapy and correlates of response. *J Clin Oncol* 2004;22:2662-2670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15226333>.
51. Levine AM, Noy A, Lee JY, et al. Pegylated liposomal doxorubicin, rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in AIDS-related lymphoma: AIDS Malignancy Consortium Study 047. *J Clin Oncol* 2013;31:58-64. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169503>.
52. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer* 2003;98:1196-1205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12973843>.
53. Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y, et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. *Ann Oncol* 2011;22:1859-1864. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21339382>.
54. Rodrigo JA, Hicks LK, Cheung MC, et al. HIV-Associated Burkitt Lymphoma: Good Efficacy and Tolerance of Intensive Chemotherapy Including CODOX-M/IVAC with or without Rituximab in the HAART Era. *Adv Hematol* 2012;2012:735392. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22190945>.
55. Alwan F, He A, Montoto S, et al. Adding rituximab to CODOX-M/IVAC chemotherapy in the treatment of HIV-associated Burkitt lymphoma is safe when used with concurrent combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2015;29:903-910. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25730506>.
56. Noy A, Lee JY, Cesarman E, et al. AMC 048: modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma. *Blood* 2015;126:160-166. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25957391>.
57. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;106:1569-1580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16502413>.
58. Thomas DA, Kantarjian HM, Faderl S, et al. Hyper-CVAD and rituximab for de novo Burkitt lymphoma/leukemia [abstract]. *Blood* 2011;118:Abstract 2698. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/118/21/2698>.
59. Cortes J, Thomas D, Rios A, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer* 2002;94:1492-1499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920506>.
60. Spina M, Jaeger U, Sparano JA, et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. *Blood* 2005;105:1891-1897. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15550484>.

61. Foca E, Cavaglia G, Rusconi S, et al. Survival in HIV-infected patients with lymphoma according to the choice of antiretroviral treatment: an observational multicentre study. *HIV Med* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29862615>.
62. Sombogaard F, Franssen EJF, Terpstra WE, et al. Outcome effects of antiretroviral drug combinations in HIV-positive patients with chemotherapy for lymphoma: a retrospective analysis. *Int J Clin Pharm* 2018;40:1402-1408. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29948741>.
63. Koizumi Y, Uehira T, Ota Y, et al. Clinical and pathological aspects of human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma: analysis of 24 cases. *Int J Hematol* 2016;104:669-681. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27604616>.
64. Al-Malki MM, Castillo JJ, Sloan JM, Re A. Hematopoietic cell transplantation for plasmablastic lymphoma: a review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1877-1884. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24946718>.
65. Cattaneo C, Finel H, McQuaker G, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for plasmablastic lymphoma: the European Society for Blood and Marrow Transplantation experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1146-1147. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25783635>.
66. Reid EG, Looney D, Maldarelli F, et al. Safety and efficacy of an oncolytic viral strategy using bortezomib with ICE/R in relapsed/refractory HIV-positive lymphomas. *Blood Adv* 2018;2:3618-3626. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30573564>.
67. Chang VA, Wang HY, Reid EG. Activity of brentuximab vedotin in AIDS-related primary effusion lymphoma. *Blood Adv* 2019;3:766-768. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30837213>.
68. Serrano D, Carrion R, Balsalobre P, et al. HIV-associated lymphoma successfully treated with peripheral blood stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2005;33:487-494. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15781340>.
69. Spitzer TR, Ambinder RF, Lee JY, et al. Dose-reduced busulfan, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation for human immunodeficiency virus-associated lymphoma: AIDS Malignancy Consortium study 020. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:59-66. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158962>.
70. Re A, Michieli M, Casari S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for AIDS-related lymphoma: long-term results of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT) study with analysis of prognostic factors. *Blood* 2009;114:1306-1313. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451551>.
71. Bayraktar UD, Ramos JC, Petrich A, et al. Outcome of patients with relapsed/refractory acquired immune deficiency syndrome-related lymphoma diagnosed 1999-2008 and treated with curative intent in the AIDS Malignancy Consortium. *Leuk Lymphoma* 2012;53:2383-2389. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22642936>.
72. Alvarnas JC, Le Rademacher J, Wang Y, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of the BMT CTN 0803/AMC 071 trial. *Blood* 2016;128:1050-1058. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27297790>.
73. Ayala E, Chavez JC, Gomez A, et al. Feasibility and Efficacy of High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for HIV-Associated Lymphoma: A Single-Institution Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;18:548-551. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29937399>.
74. Hubel K, Re A, Boumendil A, et al. Autologous stem cell transplantation for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral and rituximab era: a retrospective study by the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30804486>.

本部分讨论对应于 B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines。上次更新日期：
2019 年 12 月 18 日

移植后淋巴组织增殖性疾病 (PTLD)

移植后淋巴增生性疾病 (PTLD) 是一组异质性淋巴瘤，发生在实体器官移植 (SOT) 或异基因造血细胞移植 (HCT) 之后，与免疫抑制和 EB 病毒 (EBV) 相关。¹ SOT 后出现的 PTLD 在大多数情况下来源于受体，通常涉及移植器官，而异基因 HCT 后出现的 PTLD 通常来源于供体。²⁻⁹

SOT 后 PTLD 的发病率因移植器官而异（肾移植，0.8% 至 2.5%；胰腺移植，0.5% 至 5%；肝移植，1% 至 5.5%；心脏移植，2.0% 至 8%；肺移植，3% 至 10%；多器官和肠道移植，≤20%）。¹ 异基因 HCT 后 PTLD 的发病率因人类白细胞抗原 (HLA) 匹配程度和移植前是否需要 T 细胞清除方案而异。^{4,5,9} 因此，PTLD 的发病率在单倍体异基因 HCT 后最高，特别是在选择性 T 细胞被清除 (>20%) 的情况下，其次是无关供体 (4% 至 10%)、脐带移植 (4% 至 5%) 和匹配相关供体 (1% 至 3%) 的情况下。

SOT 后约 50% 的 PTLD 被认为是迟发性 PTLD（在移植后经过 1 年以上的诊断后得出），并且更有可能呈 EBV 阴性。¹⁰⁻¹⁵ 基因表达谱研究还表明，EBV 阴性 PTLD 在临床学和生物学上不同于 EBV 阳性 PTLD。¹⁶⁻²⁰ EBV 阴性 PTLD 更有可能属于生发中心 B 细胞 (GCB) 型，而 EBV 阳性 PTLD 通常属于非 GCB 型。^{17,21}

文献检索标准和指南更新方法

在更新本版 B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines® 之前，对 PubMed 数据库进行电子检索，以获得自上一版指南更新以来发表的关键文献。选择 PubMed 数据库是因为它仍然是最广泛使用的医学文献资源，并且可索引同行评审的生物医学文献。²²

通过选择以英文发表的人体研究，缩小了检索结果的范围。结果局限于以下文章类型：临床试验，II 期；临床试验，III 期；临床试验，IV 期；指南；随机对照试验；荟萃分析；系统综述和验证研究。

与这些指南相关并由专家组讨论的关键 PubMed 文章的数据已被纳入本版本的讨论部分（例如，打印前的电子出版物、会议摘要）。缺乏高级别证据的建议是基于专家组对较低级别证据和专家意见的审查。

NCCN Guidelines 开发和更新的完整详情请参见 www.NCCN.org。

导致出现 PTLD 的风险因素

EBV 血清学不匹配（受体 EBV 阴性和供体 EBV 阳性）、移植器官的类型（多器官、肠、肺、心/肺移植的风险最高）、诱导免疫抑制的强度和免疫抑制的类型都被认为是导致出现 PTLD 的既定风险因素。²³⁻³⁰ 儿童比成人更容易出现 PTLD，因为 EBV 阴性器官受体的原发性 EBV 感染是导致儿童出现 PTLD 的最常见的驱动因素。³⁰⁻³⁷

无关或 HLA 不匹配的同种异体移植物、使用抗胸腺细胞球蛋白 (ATG) 或抗 CD3 单克隆抗体 (MAB) 预防或治疗移植物抗宿主病 (GVHD)，以及对同种异体移植物进行 T 细胞清除，皆与接受异基因 HCT 的患者的 PTLD 风险增加相关。^{4,5,34} 使用 ATG 或抗 CD3 MAB (OKT3)、将他克莫司钙调磷酸酶抑制剂作为主要免疫抑制治疗，以及使用硫唑嘌呤和新药物（例如在 EBV 阴性移植受体中使用贝拉西普）均与 SOT 后出现 PTLD 的风险增加相关。^{25,29} 一项针对 523 名接受心脏移植的患者进行的分析发现，将基于钙调磷酸酶抑制剂的免疫抑制换成基于西罗莫司的免疫抑制，与心脏移植后恶性肿瘤的发生率降低有关。³⁸

影响 PTLD 患者生存率的风险因素

年龄较大、体能状态差（美国东部肿瘤协作组体能评分 ≥ 2 ）、乳酸脱氢酶（LDH）水平升高、器官功能障碍、多发淋巴结受累、多器官受累、移植器官受累、中枢神经系统（CNS）受累、结外部位数量（一个对一个以上）、器官移植类型、低白蛋白血症、国际预后因素指数（IPI）和合并症均已被确定为 SOT 后 PTLD 患者生存率低的预后因素。³⁹⁻⁴³ 在 PTLD-1 试验中，IPI、肺移植和对利妥昔单抗诱导治疗反应不充分这些因素均与较差的预后有关。⁴⁴

分类

在 2017 年 WHO 分类中，PTLD 被划分为 6 个亚类：3 种早期病变（非破坏性 PTLD）、单形性 PTLD（B 细胞、T 细胞和 NK 细胞类型）、多形性 PTLD 和经典型霍奇金淋巴瘤（CHL）PTLD。⁴⁵

早期病变包含 3 种组织学亚型：浆细胞增生 PTLD、传染性单核细胞增多症 PTLD 和花斑样滤泡增生 PTLD。早期病变通常在移植后一年内出现，并且在几乎所有的病例中均呈 EBV 阳性。⁴⁶

单形性 PTLD 似乎是 PTLD 的最常见的亚型，大部分为 B 细胞来源，其中弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）是最常见的亚型。^{21,37} 伯基特淋巴瘤（BL）、⁴⁷⁻⁵⁰ 浆细胞骨髓瘤或浆细胞瘤⁵¹⁻⁵⁵ 虽然不常见，但也有报道。移植受体中出现的惰性 B 细胞淋巴瘤不包括在 PTLD 内，但 EBV 阳性边缘区淋巴瘤除外。T 细胞或自然杀伤（NK）细胞来源的单形性 PTLD（尽管非常罕见）往往出现地较晚（在一系列移植后中位 6 年后出现）。^{56,57} 未另行说明的外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL, NOS）是最常见的亚型，其次是间变性大细胞淋巴瘤（ALCL）和肝脾 T 细胞淋巴瘤（HSTCL）。⁵⁷ 从病理学角度来看，单形性 PTLD 无法与免疫功能正常患者的具有相似谱系和源细胞的淋巴瘤区分开来，这表明这些类型的亚分类应该是相同的。

多形性 PTLD 大多呈 EBV 阳性，可为多克隆或单克隆。这是儿童中最常见的 PTLD 类型，其表现出的特征是一种由免疫母细胞、浆细胞和中等大小的淋巴细胞组成的淋巴组织增生。免疫组织化学（IHC）将显示 B 细胞和 T 细胞的可变混合物。然而，WHO 分类中并未指明对多形性 PTLD 的细分，因为即便指明也不能可靠地预测临床行为。⁴⁶

CHL PTLD 几乎总是呈 EBV 阳性，是四种 PTLD 类别中最不常见的一种。⁵⁸

诊断

PTLD 的临床表现具有异质性，其特点是结外疾病的发病率高，可能累及胃肠道（20% 至 30%）、实体同种异体移植（10% 至 15%）和 CNS（5% 至 20%）。鉴于 PTLD 具有非特异性临床表现，以及具有组织病理学和免疫表型表现的异质性，因此 PTLD 诊断起来会有困难。组织病理学和充分的免疫表型分析对于确认 PTLD 的诊断至关重要。^{59,60} 在 B 细胞 PTLD 中，BCL6、MUM1 和 CD138 的表达可用于区分 PTLD 的组织学亚型。^{61,62} 在大多数单形性 PTLD 的病例中检测到了 BCL6 表达（71% 的中心母细胞型 DLBCL），而在多形性 PTLD 中却始终检测不到。92% 的多形性 PTLD 中优先表达 MUM1。⁶¹ 总体而言，BCL6-、MUM1+ 和 CD138- 表型最常与多形性 PTLD 相关；BCL6+、MUM1+/- 和 CD138- 主要与单形性 PTLD 相关。^{61,62}

IHC 抗原谱的推荐标志物包括 CD3、CD5、CD10、BCL6、BCL2、IRF4/MUM1、CD20、CD79a、PAX5、Ki67 和 κ/λ 链。对于流式细胞术分析，推荐以下细胞表面标志物：CD3、CD5、CD7、CD4、CD8、CD19、CD20、CD10 和 κ/λ 。在某些情况下，以下额外标志物可能对 IHC 抗原谱有用：CD15、CD30、CD45、CD7、CD4、CD8、ALK、TIA-1、颗粒酶 B、CD57、CD56 和 CD138。此外，对于流式细胞术而言，以下标志物在某些情况下也可能有用：CD138、CD30、CD57、CD56、CD16、CD25、CD52 和细胞质 κ/λ 。

对于 SOT 后出现的 PTLTD 病例，其中高达 50% 的病例均与 EBV 无关。¹³ 是否与 EBV 相关，对 PTLTD 的诊断而言并不是必需的，但对 EBV 感染状态进行评估，是诊断检查的重要组成部分。可以通过适用于潜在膜蛋白 1 (LMP 1) 的 IHC，或 EBV 编码的 RNA 原位杂交技术 (EBER-ISH) 检测到 EBV。EBER-ISH 比 IHC 更具有敏感性，如果 EBV-LMP-1 呈阴性，建议使用 EBER-ISH。如果 EBV-LMP 1 的免疫染色呈阳性，则不推荐使用 EBER-ISH。在某些情况下，也可以通过 Southern 印迹法来评估 EBV。

免疫球蛋白重链变量 (IGHV) 基因突变见于大部分 B 细胞 PTLTD 病例，但早期病变除外。^{46,62,63} MYC、NRAS 和 TP53 的遗传改变仅见于单形性 PTLTD 和 BCL6 突变中（存在于 43% 的多形性 PTLTD 中），与较短的生存期和对治疗的较差反应有关。^{46,64,65} 特定情况下，通过分子遗传学分析来检测 IGH 重排和 BCL6 基因突变，也有助于疾病的诊治。

检查

PTLTD 的初始检查应包括体格检查和体能状态的评估。实验室检验应包括全血细胞计数 (CBC) + 分类计数、血生化全项（包括白蛋白、电解质、BUN 和肌酐）等常规血液检验，此外，还应检测血清乳酸脱氢酶 (LDH) 水平。骨髓检查对于某些病例的诊治有帮助。必须对免疫抑制治疗的既往史进行评估。在初步诊断检查中，建议加入胸部/腹部/盆腔 CT 扫描和/或加入全身 PET/CT 扫描。在某些病例中，脑部 MRI 可能有助于诊断，尤其是出现疑似 CNS 受累时。此外，如果考虑使用含蒽环类抗生素方案或含蒽醌类抗生素的治疗方案，可对患者进行 MUGA 扫描或超声心动图检查。考虑到患者进行免疫治疗（± 化疗）后病毒再激活的风险增加，因此开始治疗前应进行乙肝病毒 (HBV) 检测。

出现 PTLTD 的 SOT 和 HCT 受体的 EBV 病毒载量高于未出现 PTLTD 的移植受体。⁶⁶ 通过定量聚合酶链反应 (PCR) 扩增 EBV DNA 来检测 EBV 病毒载量，可帮助诊断以及监测 PTLTD 患者的缓解程度。⁶⁶⁻⁶⁹ 但 SOT 受体和 HCT 受体接受这种方法后所报告的阳性和阴性预测值却有着极大的差

异：SOT 受体（分别为 28% 至 100% 和 75% 至 100%），HCT 受体（分别为 25% 至 40% 和 67% 至 86%）。⁷⁰⁻⁷² 血浆或外周血单核细胞 (PBMC) 可用于测量 EBV 病毒载量。虽然一些研究发现，血浆中病毒载量要比 PBMC 更为敏感，特别是对于患有 EBV 阳性疾病的患者而言，^{68,73,74} 但最近的一些研究发现，无细胞血浆 EBV DNA 是一种比外周血单核细胞中的 EBV DNA 更好的标志物。^{70,71} EBV 血清学检测用于评估原发感染对再激活可能有助于疾病诊治。CMV 感染与 EBV 阳性 PTLTD 风险有关。^{24,75} 因此，EBV PCR（用于检测无细胞血浆 EBV DNA 标志物）和 CMV PCR 对于某些患者的诊断有帮助。

治疗

使用何种治疗方法，很大程度上取决于 PTLTD 亚型。⁷⁶ 在公开发表的报告中，PTLTD 的治疗包括减少免疫抑制 (RI)、使用抗病毒药物、利妥昔单抗单药治疗、化疗和/或化学免疫治疗方案。由于缺乏随机对照临床试验，以及鉴于该疾病具有异质性，因此 PTLTD 的最佳治疗方案仍未确定。

因为大部分 PTLTD 都与潜伏 EBV 有关，因此抗病毒治疗的作用一直存在争议。在免疫功能低下的患者中，大约 40% 的 EBV 相关淋巴细胞增殖性疾病都报告存在 EBV DNA 在体内复制。⁷⁷⁻⁷⁹ 针对 EBV 复制的抗病毒药物对于早期或多形性 PTLTD 亚型患者可能有效。^{80,81}

减少免疫抑制

减少免疫抑制 (RI) 仍然是几乎所有 PTLTD 病例治疗的第一步。⁸²⁻⁸⁴ 20% 至 80% 的多克隆和单克隆 PTLTD 患者的 PTLTD 通过 RI 得到了抑制。⁸²⁻⁸⁴ RI 对治疗 EBV 阴性疾病很少起作用，但已经有报告称有起作用的病例。^{21,37} 在一项前瞻性 II 期研究中，16 名符合条件的 PTLTD 患者在 SOT 后接受了序贯治疗方法（即首先使用 RI，如果未达到完全缓解 (CR)，则使用干扰素 α，如果使用干扰素后仍未达到 CR，则继以多药联合化疗），研究人员对该序贯治疗方法进行评估后发现，RI 治疗后，仅 1 名患者取得部分缓解 (PR)。⁸⁵

利妥昔单抗单药治疗

几项 II 期研究和回顾性分析证实了利妥昔单抗单药治疗 B 细胞 PTLD 患者的疗效。^{43,86-91} 一项对 43 名可评估的 SOT 后 PTLD 患者进行的前瞻性多中心 II 期研究发现，利妥昔单抗诱导 44% 的患者达到整体反应率 (ORR) (28% 的患者取得 CR)，一年总体生存 (OS) 率为 67%。⁸⁷ 另一项对 38 名 SOT 后 PTLD 患者进行的前瞻性多中心 II 期研究证实，风险适应延长治疗联合额外 4 个疗程的利妥昔单抗，可以将 CR 率从 34% 提高到 61%，而且毒性没有增加。⁹² 对于采用利妥昔单抗单药治疗后未能取得 CR 的患者而言，在后续接受利妥昔单抗联合化疗 (R-CHOP 或 REPOCH; n=8) 后，6 名患者取得了 CR (75%)。在中位随访 28 个月时，无事件生存率 (EFS) 和 OS 率分别为 42% 和 47%。⁹²

一项对 80 名 SOT 后 PTLD 患者进行的多中心回顾性分析结果显示，将利妥昔单抗纳入作为初始治疗的一部分后，无进展生存率 (PFS) 和 OS 率均得到了明显改善。⁴³ 所有患者均在初期接受了 RI，并且 74% 的患者接受了利妥昔单抗联合或不联合化疗。所有患者的 3 年 PFS 和 OS 率分别为 57% 和 62%。对于接受基于利妥昔单抗治疗作为初始治疗一部分的患者而言，此类患者的 3 年 PFS 率和 OS 率分别为 70% 和 73%，而对于未接受基于利妥昔单抗治疗的患者而言，3 年 PFS 率和 OS 率分别为 21% 和 33%。

化疗 ± 利妥昔单抗

以蒽环类抗生素为基础的化疗 ± 利妥昔单抗也被证实对治疗 PTLD 患者有效。^{88,93-97} 在一项回顾性分析中，26 名接受 RI 单独治疗后无缓解的 SOT 后 PTLD 患者在经过 CHOP (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松) 治疗后，总体缓解率 (ORR) 达到 65% (50% CR)。⁹⁵ 在中位随访接近 9 年时，中位 OS 为 14 个月。治疗相关死亡率高达 31%。⁹⁵ 有报告称，化疗联合 RI ± 利妥昔单抗作为一线治疗时也可诱导持久 CR，且移植物损伤风险降低。^{98,99}

序贯性化学免疫治疗

一项前瞻性多中心 II 期研究 (PTLD-1) 证实了序贯性化学免疫治疗 (4 周剂量的利妥昔单抗继以 4 周期的 CHOP-21) 联用 G-CSF 对初始 RI 治疗失败的 PTLD 患者 (n=74; 其中 70 名可评估患者) 的疗效。¹⁰⁰ 大部分患者为单形性 PTLD 表现 (主要为 DLBCL)，44% 的病例呈 EBV 阳性。利妥昔单抗的 ORR 为 60% (20% CR)，其中利妥昔单抗后继以 CHOP 化疗的患者的 ORR 升高至 90% (68% CR)。5 年 PFS 率和 OS 率分别为 50% 和 55%。¹⁰⁰ 最常见的 3 或 4 级毒性反应包括白细胞减少 (68%) 和感染事件 (41%)。11% 的患者据报告出现 CHOP 的治疗相关死亡率。

基于对利妥昔单抗的初始反应，制定了危险分层治疗策略，随后的一项前瞻性、国际、多中心 II 期试验对该策略进行了评估。在这项试验中，152 名 SOT 后对 RI 无反应的 PTLD 患者接受了 4 周剂量的利妥昔单抗的诱导治疗。¹⁰¹ 低危患者 (界定为在接受初始利妥昔单抗后达到 CR 的患者) 在第 50、72、94 和 116 天接受了利妥昔单抗单药治疗的巩固治疗。高危患者 (界定为在接受初始利妥昔单抗后未达到 CR 的患者) 接受了 R-CHOP-21 (4 个周期) 联合 G-CSF 的化学免疫治疗。推荐使用耶氏肺炎球菌预防性治疗。在参加危险分层方案的 126 名患者中，ORR 为 88% (70% CR)。估计的 3 年 OS 率为 70%，与 61% 的 OS 率相比是有优势的。治疗相关死亡率为 8%，中位 OS 为 6.6 年。对于接受利妥昔单抗巩固治疗的低危组患者而言，估计的 3 年进展时间 (TTP) 为 89%，尽管存在危险分层，但对利妥昔单抗的反应仍然是 OS 的一个预后因素。得益于这种危险分层的序贯治疗策略，因此无需对接受利妥昔单抗后达到 CR 的低危患者进行化学免疫治疗，同时为高低患者纳入了一项更为有效的化学免疫治疗方案 (R-CHOP)。^{44,101}

化疗的其他适应症包括特定的组织学亚型 (例如 PTCL、NOS、BL、CHL) 和其他不常见的淋巴瘤。这些适应症必须通过与特定组织学亚型的改善结局相关的治疗方法进行治疗。在对 84 名原发性 CNS PTLD 患者进行的一项回顾性多机构分析中，93% 的患者接受了 RI。¹⁰² 其他一线治疗

包括大剂量甲氨蝶呤 (48%)、大剂量阿糖胞苷 (33%)、脑放疗 (24%) 和/或利妥昔单抗 (44%)。ORR 为 60%。在 42 个月的中位随访中, 3 年 PFS 率和 OS 率分别为 32% 和 43%。

诊断和治疗 PTLD 后再移植

诊断和治疗 PTLD 后再移植对于 SOT 后的选定 PTLD 患者是可行的。^{83,103} 建议控制住 PTLD 后至少等待一年的时间进行再移植, 以最大程度地降低 PTLD 复发的风险。⁸³ 在一项法国队列研究中, 52 名 PTLD 肾移植患者接受了 55 次再移植, 从 PTLD 到再移植的中位时间为 90 个月, 只有 1 名患者在再移植后出现 PTLD 复发。¹⁰³

EBV 特异性细胞毒素 T 淋巴细胞过继免疫治疗

对于常规治疗失败的 PTLD 患者而言, 自体或异基因 EBV 特异性细胞毒素 T 淋巴细胞 (EBV CTL) 过继免疫治疗可能是一种具有前景的治疗策略。¹⁰⁴⁻¹⁰⁸ 一项前瞻性多中心 II 期研究在 33 名常规治疗失败的 PTLD 患者中对异基因 EBV-CTL 进行了评估。¹⁰⁷ 其中大部分患者 (94%) 曾接受 SOT。所有患者均进行 RI 作为 PTLD 初始治疗的一部分, 一些患者还接受了利妥昔单抗单药治疗、抗病毒治疗或化疗。在 6 个月时的 ORR 和 OS 率分别为 52% (42% CR) 和 79%。在一项研究中, 研究人员评估了异基因 EBV-CTL 在 114 名接受异基因 HSCT 的患者中的有效性, 发现 EBV-CTL 成功让 101 名患者避免了 PTLD 的发病, 并诱导现有 PTLD 亚组 (n=13) 中 85% 的患者达到持久 CR。¹⁰⁸ 该研究还表明, 在长期随访期间, 功能性 EBV-CTL 持续长达 9 年。

需要进行更进一步的前瞻性研究, 以更好地确定过继免疫治疗在预防和治疗 PTLD 中的作用。

NCCN 建议

采取何种方案治疗 PTLD, 取决于组织学亚型如何, 并应根据患者的个体情况来制定治疗方案。如果可能的话, 所有 PTLD 患者的初始治疗方法中均应包括 RI。⁸²⁻⁸⁴ 初始治疗策略包括将钙调神经磷酸酶抑制 (环孢素或他克莫司) 降低 50% 并停用抗代谢药物 (硫唑嘌呤或吗替麦考酚酯)。对于患有广泛期和危及生命疾病的危重患者而言, 应考虑停用所有非甾体免疫抑制剂。在多克隆或单克隆病例中, 患者对 RI 的反应为 20% 至 80%, 患者在 RI 期间应得到密切监测。有必要进行移植物监测, 以便在早期发现异基因移植排斥。重要的是, 应与移植团队协调启动和管理 RI, 从而尽量减少移植排斥的风险。与在免疫功能正常的患者中进行淋巴瘤分期相比, 应在 2 至 4 周内对接受 RI 作为唯一治疗方案的患者进行再分期, 因为患者对 RI 的反应发生得非常早。对于初始 RI 后未达到 CR 或仍然出现持续性或进行性疾病的患者而言, 有必要给予其他治疗方案 (如下文中所述, 基于亚型的基础上)。

CHL PTLD 应按照霍奇金淋巴瘤 NCCN Guidelines 中的说明进行治疗。在一项对移植受者科学登记系统 (SRTR) 中确定的 192 名 CHL 样 PTLD 患者进行的队列研究中, 在接受化疗的 145 名患者中, 大多数患者接受了 CHL 特异性方案, 并且使用 CHL 特异性化疗与改善 OS 和疾病特异性生存相关。⁵⁸

早期病变

对于早期病变患者而言, 单独使用 RI 是一种合适的一线治疗。对于达到 CR 的患者, 应针对患者的个体情况进行免疫抑制治疗的重新升级, 并同时考虑到初始 RI 的程度和器官移植物的性质。这些决策应联合移植团队共同完成。移植器官功能和 EBV 病毒载量应得到监测。

对于接受 RI 后仍然出现持续性或进行性疾病的患者而言, 推荐将利妥昔单抗作为二线治疗。应通过 PCR 监测 EBV 病毒载量。

单形性 PTL D

治疗方案包括 RI 和/或利妥昔单抗单药治疗^{43,86-91} 或针对 B 细胞型患者的化学免疫疗法。^{88,93-97} 危险分层方法（如上所述）可用于接受利妥昔单抗单药治疗后达到 CR 的患者。^{44,92,100,101} 对于症状不严重的患者，或因存在共病症状而不能耐受化学免疫治疗的患者而言，应仅将利妥昔单抗单药治疗视为分步治疗方法的一部分。此外，RI 对浆细胞性 PTL D 有效，在小系列中的反应范围为 33% 至 75%。^{51,53,54} 对于初始治疗后达到 CR 的患者，应根据 NCCN Guidelines 中关于 B 细胞淋巴瘤中特异性 B 细胞淋巴瘤亚型的部分，对此类患者进行监测/随访。

对于出现持续性或进行性疾病的患者而言，是否选择二线治疗方案，取决于初始治疗。对于单独接受 RI 作为初始治疗的患者，推荐使用利妥昔单抗或化学免疫治疗，而对于接受利妥昔单抗单药治疗的患者而言，则应接受化学免疫治疗。对于接受化学免疫疗法作为初始治疗的患者，应按照针对复发性或难治性 DLBCL 的方法对其进行管理。其他方案包括参与合适的临床试验（如有），或接受 EBV 特异性细胞毒素 T 淋巴细胞（如果呈 EBV 阳性）过继免疫治疗。¹⁰⁴⁻¹⁰⁸ 未来策略和其他疗法已经得到了审查。¹

对于 T 细胞亚型患者而言，概无既定的治疗方案（RI 除外）。可以考虑选择推荐用于 T 细胞淋巴瘤的基于蒽环类抗生素的多药化疗方案进行治疗。

多形性 PTL D

推荐将 RI 联合利妥昔单抗单药治疗^{43,86-91} 或化学免疫治疗^{88,93-97} 用于全身性疾病患者。对于局部疾病患者，推荐使用 RI 联合受累部位放疗 (ISRT) ± 利妥昔单抗、手术 ± 利妥昔单抗或利妥昔单抗单药治疗。危险分层方法（如上所述）可用于接受利妥昔单抗单药治疗后达到 CR 的患者。^{44,92,100,101}

对于达到 CR 的患者，建议观察或继续使用 RI ± 利妥昔单抗维持治疗。化学免疫疗法或 EBV 特异性细胞毒素 T 淋巴细胞（如果呈 EBV 阳性）过继免疫疗法被列入作为持续性或进行性疾病患者的选择。¹⁰⁴⁻¹⁰⁸ 还应考虑参加合适的临床试验（如有）。

参考文献

1. Dierickx D, Habermann TM. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. *N Engl J Med* 2018;378:549-562. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29414277>.
2. Chadburn A, Suci-Foca N, Cesarman E, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorders arising in solid organ transplant recipients are usually of recipient origin. *Am J Pathol* 1995;147:1862-1870. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7495309>.
3. Weissmann DJ, Ferry JA, Harris NL, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorders in solid organ recipients are predominantly aggressive tumors of host origin. *Am J Clin Pathol* 1995;103:748-755. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7785662>.
4. Micallef IN, Chhanabhai M, Gascoyne RD, et al. Lymphoproliferative disorders following allogeneic bone marrow transplantation: the Vancouver experience. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:981-987. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9849695>.
5. Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood* 1999;94:2208-2216. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10498590>.
6. Petit B, Le Meur Y, Jaccard A, et al. Influence of host-recipient origin on clinical aspects of posttransplantation lymphoproliferative disorders in kidney transplantation. *Transplantation* 2002;73:265-271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11821742>.
7. Gulley ML, Swinnen LJ, Plaisance KT, Jr., et al. Tumor origin and CD20 expression in posttransplant lymphoproliferative disorder occurring in solid organ transplant recipients: implications for immune-based therapy. *Transplantation* 2003;76:959-964. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14508361>.
8. Peterson MR, Emery SC, Yung GL, et al. Epstein-Barr virus-associated posttransplantation lymphoproliferative disorder following lung transplantation is more commonly of host origin. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:176-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16454557>.
9. Kinch A, Cavellier L, Bengtsson M, et al. Donor or recipient origin of posttransplant lymphoproliferative disorders following solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2014;14:2838-2845. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25307322>.
10. Leblond V, Davi F, Charlotte F, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders not associated with Epstein-Barr virus: a distinct entity? *J Clin Oncol* 1998;16:2052-2059. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626203>.
11. Nelson BP, Nalesnik MA, Bahler DW, et al. Epstein-Barr virus-negative post-transplant lymphoproliferative disorders: a distinct entity? *Am J Surg Pathol* 2000;24:375-385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10716151>.
12. Ghobrial IM, Habermann TM, Macon WR, et al. Differences between early and late posttransplant lymphoproliferative disorders in solid organ transplant patients: are they two different diseases? *Transplantation* 2005;79:244-247. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15665775>.
13. Luskin MR, Heil DS, Tan KS, et al. The Impact of EBV Status on Characteristics and Outcomes of Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder. *Am J Transplant* 2015;15:2665-2673. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25988622>.
14. Quinlan SC, Pfeiffer RM, Morton LM, Engels EA. Risk factors for early-onset and late-onset post-transplant lymphoproliferative disorder in kidney recipients in the United States. *Am J Hematol* 2011;86:206-209. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21264909>.

15. Schober T, Framke T, Kreipe H, et al. Characteristics of early and late PTLD development in pediatric solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2013;95:240-246. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23222898>.
16. Craig FE, Johnson LR, Harvey SA, et al. Gene expression profiling of Epstein-Barr virus-positive and -negative monomorphic B-cell posttransplant lymphoproliferative disorders. *Diagn Mol Pathol* 2007;16:158-168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17721324>.
17. Morscio J, Dierickx D, Ferreiro JF, et al. Gene Expression Profiling Reveals Clear Differences Between EBV-Positive and EBV-Negative Posttransplant Lymphoproliferative Disorders. *Am J Transplant* 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23489474>.
18. Ferreiro JF, Morscio J, Dierickx D, et al. EBV-Positive and EBV-Negative Posttransplant Diffuse Large B Cell Lymphomas Have Distinct Genomic and Transcriptomic Features. *Am J Transplant* 2016;16:414-425. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26780579>.
19. Margolskee E, Jobanputra V, Jain P, et al. Genetic landscape of T- and NK-cell post-transplant lymphoproliferative disorders. *Oncotarget* 2016;7:37636-37648. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27203213>.
20. Menter T, Juskevicius D, Alikian M, et al. Mutational landscape of B-cell post-transplant lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol* 2017;178:48-56. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28419429>.
21. Courville EL, Yohe S, Chou D, et al. EBV-negative monomorphic B-cell post-transplant lymphoproliferative disorders are pathologically distinct from EBV-positive cases and frequently contain TP53 mutations. *Mod Pathol* 2016;29:1200-1211. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27443517>.
22. U.S. National Library of Medicine Key MEDLINE® Indicators Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html.
23. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 1990;323:1723-1728. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2100991>.
24. Walker RC, Marshall WF, Strickler JG, et al. Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. *Clin Infect Dis* 1995;20:1346-1353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7620022>.
25. Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation* 2005;80:1233-1243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314791>.
26. Caillard S, Lelong C, Pessione F, Moulin B. Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults: report of 230 cases from the French Registry. *Am J Transplant* 2006;6:2735-2742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17049061>.
27. Knight JS, Tsodikov A, Cibrik DM, et al. Lymphoma after solid organ transplantation: risk, response to therapy, and survival at a transplantation center. *J Clin Oncol* 2009;27:3354-3362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451438>.
28. Caillard S, Lamy FX, Quelen C, et al. Epidemiology of posttransplant lymphoproliferative disorders in adult kidney and kidney pancreas recipients: report of the French registry and analysis of subgroups of lymphomas. *Am J Transplant* 2012;12:682-693. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22226336>.
29. Rausch L, Koenecke C, Koch HF, et al. Matched-pair analysis: identification of factors with independent influence on the development of PTLD after kidney or liver transplantation. *Transplant Res* 2016;5:6. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27486513>.

30. Francis A, Johnson DW, Teixeira-Pinto A, et al. Incidence and predictors of post-transplant lymphoproliferative disease after kidney transplantation during adulthood and childhood: a registry study. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:881-889. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29342279>.
31. Nalesnik M, Jaffe R, Reyes J, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in small bowel allograft recipients. *Transplant Proc* 2000;32:1213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10995914>.
32. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004;4:222-230. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14974943>.
33. Di Benedetto F, Lauro A, Masetti M, et al. Outcomes after adult isolated small bowel transplantation: experience from a single European centre. *Dig Liver Dis* 2005;37:240-246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15788207>.
34. Landgren O, Gilbert ES, Rizzo JD, et al. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009;113:4992-5001. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264919>.
35. Wudhikarn K, Holman CJ, Linan M, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders in lung transplant recipients: 20-yr experience at the University of Minnesota. *Clin Transplant* 2011;25:705-713. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21077949>.
36. Kremer BE, Reshef R, Misleh JG, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder after lung transplantation: a review of 35 cases. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:296-304. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22112992>.
37. Dierickx D, Tousseyn T, Sagaert X, et al. Single-center analysis of biopsy-confirmed posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, clinicopathological characteristics and prognostic factors. *Leuk Lymphoma* 2013;54:2433-2440. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23442063>.
38. Asleh R, Li X, Alnsasra H, et al. Long-Term Sirolimus for Primary Immunosuppression and Incidence of De Novo Malignancy Following Heart Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2019;38:S274. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.01.682>.
39. Leblond V, Dhedin N, Mamzer Bruneel MF, et al. Identification of prognostic factors in 61 patients with posttransplantation lymphoproliferative disorders. *J Clin Oncol* 2001;19:772-778. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157030>.
40. Ghobrial IM, Habermann TM, Ristow KM, et al. Prognostic factors in patients with post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) in the rituximab era. *Leuk Lymphoma* 2005;46:191-196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15621801>.
41. Oton AB, Wang H, Leleu X, et al. Clinical and pathological prognostic markers for survival in adult patients with post-transplant lymphoproliferative disorders in solid transplant. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1738-1744. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18798108>.
42. Caillard S, Porcher R, Provot F, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorder after kidney transplantation: report of a nationwide French registry and the development of a new prognostic score. *J Clin Oncol* 2013;31:1302-1309. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23423742>.
43. Evens AM, David KA, Helenowski I, et al. Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era. *J Clin Oncol* 2010;28:1038-1046. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20085936>.
44. Trappe RU, Choquet S, Dierickx D, et al. International prognostic index, type of transplant and response to rituximab are key parameters to tailor treatment in adults with CD20-positive B cell PTLD: clues from the PTLD-1 trial. *Am J Transplant* 2015;15:1091-1100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25736912>.

45. Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017.
46. Tsao L, Hsi ED. The clinicopathologic spectrum of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1209-1218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17683183>.
47. Xicoy B, Ribera JM, Esteve J, et al. Post-transplant Burkitt's leukemia or lymphoma. Study of five cases treated with specific intensive therapy (PETHEMA ALL-3/97 trial). *Leuk Lymphoma* 2003;44:1541-1543. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14565657>.
48. Picarsic J, Jaffe R, Mazariegos G, et al. Post-transplant Burkitt lymphoma is a more aggressive and distinct form of post-transplant lymphoproliferative disorder. *Cancer* 2011;117:4540-4550. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21446044>.
49. Zimmermann H, Reinke P, Neuhaus R, et al. Burkitt post-transplantation lymphoma in adult solid organ transplant recipients: sequential immunochemotherapy with rituximab (R) followed by cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) or R-CHOP is safe and effective in an analysis of 8 patients. *Cancer* 2012;118:4715-4724. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22392525>.
50. Ferreiro JF, Morscio J, Dierickx D, et al. Post-transplant molecularly defined Burkitt lymphomas are frequently MYC-negative and characterized by the 11q-gain/loss pattern. *Haematologica* 2015;100:e275-279. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25795716>.
51. Richendollar BG, Hsi ED, Cook JR. Extramedullary plasmacytoma-like posttransplantation lymphoproliferative disorders: clinical and pathologic features. *Am J Clin Pathol* 2009;132:581-588. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19762536>.
52. Trappe R, Zimmermann H, Fink S, et al. Plasmacytoma-like post-transplant lymphoproliferative disorder, a rare subtype of monomorphic B-cell post-transplant lymphoproliferation, is associated with a favorable outcome in localized as well as in advanced disease: a prospective analysis of 8 cases. *Haematologica* 2011;96:1067-1071. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21719885>.
53. Zimmermann H, Oschlies I, Fink S, et al. Plasmablastic posttransplant lymphoma: cytogenetic aberrations and lack of Epstein-Barr virus association linked with poor outcome in the prospective German Posttransplant Lymphoproliferative Disorder Registry. *Transplantation* 2012;93:543-550. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22234349>.
54. Karuturi M, Shah N, Frank D, et al. Plasmacytic post-transplant lymphoproliferative disorder: a case series of nine patients. *Transpl Int* 2013;26:616-622. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23551167>.
55. Kormann R, Francois H, Moles T, et al. Plasma cell neoplasia after kidney transplantation: French cohort series and review of the literature. *PLoS One* 2017;12:e0179406. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28636627>.
56. Berg LC, Copenhaver CM, Morrison VA, et al. B-cell lymphoproliferative disorders in solid-organ transplant patients: detection of Epstein-Barr virus by in situ hybridization. *Hum Pathol* 1992;23:159-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1310951>.
57. Herreman A, Dierickx D, Morscio J, et al. Clinicopathological characteristics of posttransplant lymphoproliferative disorders of T-cell origin: single-center series of nine cases and meta-analysis of 147 reported cases. *Leuk Lymphoma* 2013;54:2190-2199. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23402267>.
58. Rosenberg AS, Klein AK, Ruthazer R, Evens AM. Hodgkin lymphoma post-transplant lymphoproliferative disorder: A comparative analysis of clinical characteristics, prognosis, and survival. *Am J Hematol* 2016;91:560-565. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26928381>.

59. Harris NL, Ferry JA, Swerdlow SH. Posttransplant lymphoproliferative disorders: summary of Society for Hematopathology Workshop. *Semin Diagn Pathol* 1997;14:8-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9044505>.
60. Parker A, Bowles K, Bradley JA, et al. Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol* 2010;149:675-692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20408847>.
61. Capello D, Cerri M, Muti G, et al. Molecular histogenesis of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Blood* 2003;102:3775-3785. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12907442>.
62. Capello D, Rossi D, Gaidano G. Post-transplant lymphoproliferative disorders: molecular basis of disease histogenesis and pathogenesis. *Hematol Oncol* 2005;23:61-67. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16216037>.
63. Capello D, Cerri M, Muti G, et al. Analysis of immunoglobulin heavy and light chain variable genes in post-transplant lymphoproliferative disorders. *Hematol Oncol* 2006;24:212-219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16897790>.
64. Knowles DM, Cesarman E, Chadburn A, et al. Correlative morphologic and molecular genetic analysis demonstrates three distinct categories of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Blood* 1995;85:552-565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7812011>.
65. Cesarman E, Chadburn A, Liu YF, et al. BCL-6 gene mutations in posttransplantation lymphoproliferative disorders predict response to therapy and clinical outcome. *Blood* 1998;92:2294-2302. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9746767>.
66. van Esser JW, van der Holt B, Meijer E, et al. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation is a frequent event after allogeneic stem cell transplantation (SCT) and quantitatively predicts EBV-lymphoproliferative disease following T-cell-depleted SCT. *Blood* 2001;98:972-978. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11493441>.
67. Stevens SJ, Verschuuren EA, Pronk I, et al. Frequent monitoring of Epstein-Barr virus DNA load in unfractionated whole blood is essential for early detection of posttransplant lymphoproliferative disease in high-risk patients. *Blood* 2001;97:1165-1171. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11222357>.
68. Tsai DE, Douglas L, Andreadis C, et al. EBV PCR in the diagnosis and monitoring of posttransplant lymphoproliferative disorder: results of a two-arm prospective trial. *Am J Transplant* 2008;8:1016-1024. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18312608>.
69. Omar H, Hagglund H, Gustafsson-Jernberg A, et al. Targeted monitoring of patients at high risk of post-transplant lymphoproliferative disease by quantitative Epstein-Barr virus polymerase chain reaction. *Transpl Infect Dis* 2009;11:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19497070>.
70. Kanakry JA, Hegde AM, Durand CM, et al. The clinical significance of EBV DNA in the plasma and peripheral blood mononuclear cells of patients with or without EBV diseases. *Blood* 2016;127:2007-2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26744460>.
71. Semenova T, Lupo J, Alain S, et al. Multicenter Evaluation of Whole-Blood Epstein-Barr Viral Load Standardization Using the WHO International Standard. *J Clin Microbiol* 2016;54:1746-1750. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27076661>.
72. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica* 2016;101:803-811. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27365460>.
73. Wagner HJ, Fischer L, Jabs WJ, et al. Longitudinal analysis of Epstein-Barr viral load in plasma and peripheral blood mononuclear cells of transplanted patients by real-time polymerase chain reaction. *Transplantation* 2002;74:656-664. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352882>.

74. Ryan JL, Fan H, Swinnen LJ, et al. Epstein-Barr Virus (EBV) DNA in plasma is not encapsidated in patients with EBV-related malignancies. *Diagn Mol Pathol* 2004;13:61-68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15167006>.
75. Manez R, Breinig MC, Linden P, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in primary Epstein-Barr virus infection after liver transplantation: the role of cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 1997;176:1462-1467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9395355>.
76. Muti G, Cantoni S, Oreste P, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders: improved outcome after clinico-pathologically tailored treatment. *Haematologica* 2002;87:67-77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11801467>.
77. Katz BZ, Raab-Traub N, Miller G. Latent and replicating forms of Epstein-Barr virus DNA in lymphomas and lymphoproliferative diseases. *J Infect Dis* 1989;160:589-598. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2551973>.
78. Kroll J, Li S, Levi M, Weinberg A. Lytic and latent EBV gene expression in transplant recipients with and without post-transplant lymphoproliferative disorder. *J Clin Virol* 2011;52:231-235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900040>.
79. Gonzalez-Farre B, Rovira J, Martinez D, et al. In vivo intratumoral Epstein-Barr virus replication is associated with XBP1 activation and early-onset post-transplant lymphoproliferative disorders with prognostic implications. *Mod Pathol* 2014;27:1599-1611. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24762547>.
80. Hanto DW, Frizzera G, Gajl-Peczalska KJ, et al. Epstein-Barr virus-induced B-cell lymphoma after renal transplantation: acyclovir therapy and transition from polyclonal to monoclonal B-cell proliferation. *N Engl J Med* 1982;306:913-918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6278307>.
81. Birkeland SA, Andersen HK, Hamilton-Dutoit SJ. Preventing acute rejection, Epstein-Barr virus infection, and posttransplant lymphoproliferative disorders after kidney transplantation: use of aciclovir and mycophenolate mofetil in a steroid-free immunosuppressive protocol. *Transplantation* 1999;67:1209-1214. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10342310>.
82. Tsai DE, Hardy CL, Tomaszewski JE, et al. Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. *Transplantation* 2001;71:1076-1088. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11374406>.
83. Parker A, Bowles K, Bradley JA, et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol* 2010;149:693-705. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20408848>.
84. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, et al. Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant* 2011;11:336-347. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21219573>.
85. Swinnen LJ, LeBlanc M, Grogan TM, et al. Prospective study of sequential reduction in immunosuppression, interferon alpha-2B, and chemotherapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Transplantation* 2008;86:215-222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18645482>.
86. Blaes AH, Peterson BA, Bartlett N, et al. Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: results of a phase II trial. *Cancer* 2005;104:1661-1667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16149091>.
87. Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2006;107:3053-3057. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16254143>.

88. Elstrom RL, Andreadis C, Aqui NA, et al. Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. *Am J Transplant* 2006;6:569-576. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16468968>.
89. Jain AB, Marcos A, Pokharna R, et al. Rituximab (chimeric anti-CD20 antibody) for posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in adults: long-term experience from a single center. *Transplantation* 2005;80:1692-1698. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16378063>.
90. Milpied N, Vasseur B, Parquet N, et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol* 2000;11 Suppl 1:113-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10707791>.
91. Oertel SHK, Verschuuren E, Reinke P, et al. Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). *Am J Transplant* 2005;5:2901-2906. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16303003>.
92. Gonzalez-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ, et al. Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica* 2007;92:1489-1494. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024397>.
93. Buadi FK, Heyman MR, Gocke CD, et al. Treatment and outcomes of post-transplant lymphoproliferative disease: a single institution study. *Am J Hematol* 2007;82:208-214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17022049>.
94. Buell JF, Gross TG, Hanaway MJ, et al. Chemotherapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. *Transplant Proc* 2005;37:956-957. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15848588>.
95. Choquet S, Trappe R, Leblond V, et al. CHOP-21 for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) following solid organ transplantation. *Haematologica* 2007;92:273-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296588>.
96. Fohrer C, Caillard S, Koumarianou A, et al. Long-term survival in post-transplant lymphoproliferative disorders with a dose-adjusted ACVBP regimen. *Br J Haematol* 2006;134:602-612. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16889621>.
97. Orjuela M, Gross TG, Cheung Y-K, et al. A pilot study of chemoimmunotherapy (cyclophosphamide, prednisone, and rituximab) in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder following solid organ transplantation. *Clin Cancer Res* 2003;9:52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14506193>.
98. Taylor AL, Bowles KM, Callaghan CJ, et al. Anthracycline-based chemotherapy as first-line treatment in adults with malignant posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. *Transplantation* 2006;82:375-381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16906036>.
99. Trappe R, Hinrichs C, Appel U, et al. Treatment of PTLD with rituximab and CHOP reduces the risk of renal graft impairment after reduction of immunosuppression. *Am J Transplant* 2009;9:2331-2337. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19663889>.
100. Trappe R, Oertel S, Leblond V, et al. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLT-1 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:196-206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22173060>.
101. Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H, et al. Response to Rituximab Induction Is a Predictive Marker in B-Cell Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder and Allows Successful Stratification Into Rituximab or R-CHOP Consolidation in an International, Prospective, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:536-543. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27992268>.
102. Evens AM, Choquet S, Kroll-Desrosiers AR, et al. Primary CNS posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD): an international report of 84 cases in the modern era. *Am J Transplant* 2013;13:1512-1522. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23721553>.



NCCN Guidelines 版本 5.2022

B 细胞淋巴瘤

103. Caillard S, Cellot E, Dantal J, et al. A French Cohort Study of Kidney Retransplantation after Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12:1663-1670. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28818847>.

104. Rooney CM, Smith CA, Ng CY, et al. Infusion of cytotoxic T cells for the prevention and treatment of Epstein-Barr virus-induced lymphoma in allogeneic transplant recipients. Blood 1998;92:1549-1555. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9716582>.

105. Comoli P, Labirio M, Basso S, et al. Infusion of autologous Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T cells for prevention of EBV-related lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients with evidence of active virus replication. Blood 2002;99:2592-2598. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11895798>.

106. Savoldo B, Goss JA, Hammer MM, et al. Treatment of solid organ transplant recipients with autologous Epstein Barr virus-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs). Blood 2006;108:2942-2949. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16835376>.

107. Haque T, Wilkie GM, Jones MM, et al. Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial. Blood 2007;110:1123-1131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17468341>.

108. Heslop HE, Slobod KS, Pule MA, et al. Long-term outcome of EBV-specific T-cell infusions to prevent or treat EBV-related lymphoproliferative disease in transplant recipients. Blood 2010;115:925-935. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19880495>.