



National Comprehensive  
Cancer Network®

NCCN 肿瘤临床实践指南（NCCN 指南）®

# B 细胞淋巴瘤

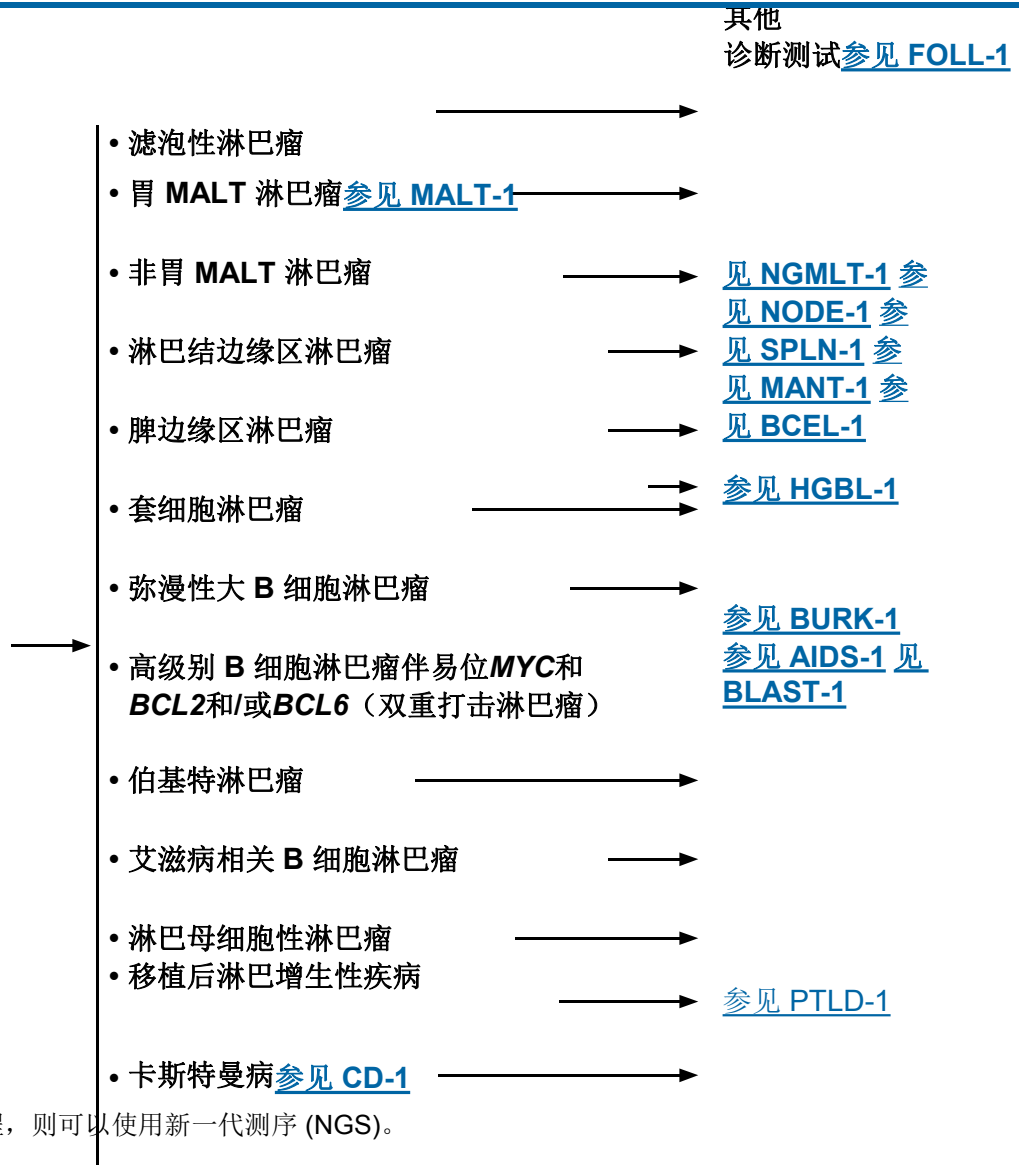
版本 1.2020—2020 年 1 月 22 日

[NCCN.org](https://www.nccn.org)

继续

## 诊断

- 切除或切开活检。单纯的 **FNA** 活检一般不适合淋巴瘤的初步诊断。芯针活检不是最佳选择，但可在某些情况下使用。在某些情况下，当淋巴结不易进行切除或切开活检时，组织芯活检（首选多次活检）和 **FNA** 活检结合适当的辅助技术进行鉴别诊断（免疫组化 [IHC]、流式细胞术、PCR 用于 *IGHV* 和 *TCR* 主要易位的基因重排、核型和 **FISH<sup>a</sup>**）可能足以诊断。
- 无法对 **FNA** 进行组织学分级。
- 对至少有一个代表肿瘤的石蜡块的所有切片进行血液病理学审查。如果会诊材料无诊断价值，则进行再活检。



<sup>a</sup> 如果高度怀疑克隆过程仍然存在，并且其他技术尚未明确识别克隆过程，则可以使用新一代测序 (NGS)。

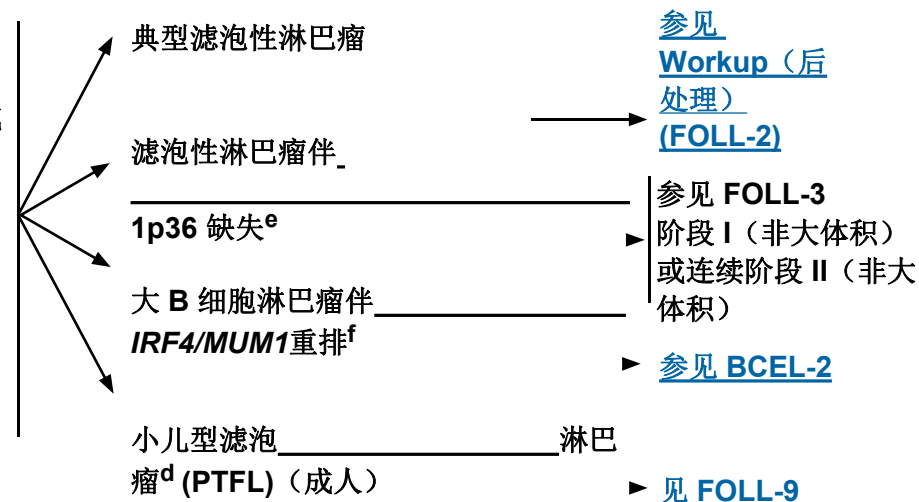
## 其他诊断试验<sup>a</sup>

### 基本信息:

- 充分的免疫表型分析以确定诊断<sup>b,c</sup>
  - ▶ IHC 组: CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2, <sup>d</sup> BCL6、CD21 或 CD23, 伴或无
  - ▶ 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记分析: κ/λ、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10

### 在特定情况下有用:

- 分子分析检测: 抗原受体基因重排; *BCL2* 重排<sup>d</sup>
- 核型或 FISH<sup>e,f</sup>: t(14;18); *BCL6*, 1p36, *IRF4/MUM1* 重排<sup>d</sup>
- IHC 面板: Ki-67<sup>g</sup>; FL 3 级的 *IRF4/MUM1*, 细胞周期蛋白 D1
- NGS 转化盘包括 *TNFRSF14* 和 *STAT6* 突变



生发中心或滤泡中心细胞表型类型不等同于滤泡性淋巴瘤, 好发于 Burkitt 淋巴瘤和部分 DLBCL。

重排可能有助于评估 PTFL 的诊断。

<sup>a</sup> 滤泡性淋巴瘤 (FL), 1-2 级。FL, 3b 级常用弥漫性大 b 细胞淋巴瘤治疗 ([BCEL-1](#))。FL, 3a 级的处理存在争议, 治疗应个体化。任何级别 FL 中的任何 DLBCL 区域均应诊断为 DLBCL 并作为 DLBCL 进行治疗。

<sup>b</sup> 典型免疫表型: CD10 +、BCL2 +、CD23 +/-、CD43-、CD5-、CD20 +、BCL6 +。罕见的滤泡性淋巴瘤病例可能是 CD10-或 BCL2-。

<sup>c</sup> 见 [免疫表型/基因检测在成熟鉴别诊断中的应用 B 细胞和 NK/T 细胞肿瘤 \(NHODG-A\)](#)。

<sup>d</sup> 在缺乏 BCL2 表达或 t(14; 18) 的局部疾病年轻患者中, 考虑 PTFL 实体。分析 *BCL6*



- <sup>e</sup> 1p36 缺失的 FL 在腹股沟淋巴结中以弥漫模式为主，局限性肿块较大，CD23 +，典型 1-2 级，预后良好。
- <sup>f</sup> 伴有 IRF4 易位的淋巴瘤通常为 DLBCL，但偶尔为单纯 FL 3b 级，通常为伴有 FL 3b 级的 DLBCL。患者通常表现为 Waldeyer 环受累，通常为儿童/幼儿成人。肿瘤具有局部侵袭性，但对化疗 +/-放疗反应良好。*BCL2*重排，不应视为低度恶性 FL。
- <sup>g</sup> 有报道显示 Ki-67 增殖分数 > 30% 可能与更具侵袭性的临床行为有关，但没有证据表明这应该指导治疗决策。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

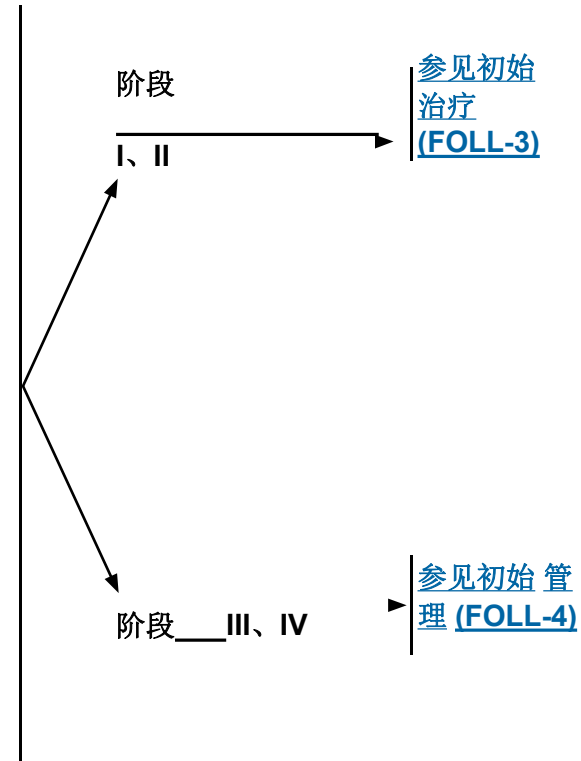
### 工作

#### 基本信息：

- 体格检查：注意淋巴结区域，包括 **Waldeyer** 环，以及肝脏和脾脏的大小
- 体力状态
- **B** 症状
- **CBC** 分类计数
- 乳酸脱氢酶
- 全面代谢检查
- 乙肝检测<sup>h</sup>
- 胸部/腹部/盆腔 (**C/A/P**) **CT** 与诊断质量对比
- 如果计划对 I、II 期疾病进行 **RT** 或全身治疗，则全身 **PET/CT** 扫描至关重要
- 记录临床 I–II 期疾病的骨髓活检 + 穿刺<sup>i</sup>
- 育龄妇女妊娠试验（如果计划化疗或 **RT**）

#### 用于选定病例：

- 如果适合蒽环类或蒽环类药物为基础的治疗方案，则进行超声心动图或 **MUGA** 扫描
- 颈部 **CT** 增强
- **β-2-微球蛋白**（计算 **FLIPI-2** 所必需）
- 尿酸
- **SPEP** 和/或免疫球蛋白定量水平
- 丙型肝炎检测
- 关于生育问题和精子库的讨论

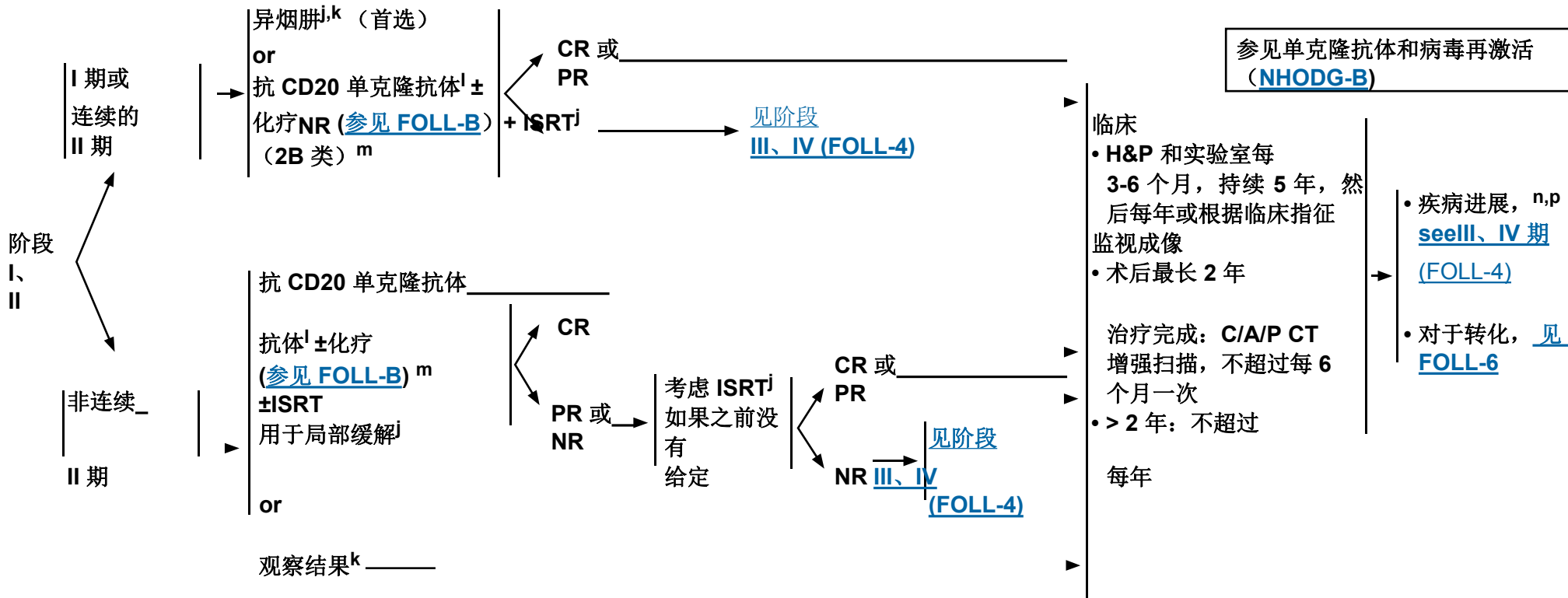


<sup>h</sup> 由于免疫治疗 + 化疗存在再激活风险，因此适合进行乙型肝炎检测。对于无危险因素的患者，检测包括乙型肝炎表面抗原和核心抗体。对于有危险因素或既往有乙肝病史的患者，加用 e 抗原（见 [NHODG-B](#)）。如果为阳性，检查病毒载量，并考虑咨询胃肠病学家。

<sup>i</sup> 如果考虑使用替伊莫单抗，建议使用双侧骨髓芯，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。如果观察结果是初始治疗，则可推迟骨髓活检。选择患者需要骨髓细胞结构充足，>15% 且 <25% 的淋巴瘤累及骨髓，血小板 >100,000。对于既往接受过自体干细胞抢救的患者，强烈建议将替伊莫单抗转诊至三级医疗中心。

阶段初始治疗对治疗的反应<sup>n</sup>

随访<sup>o</sup>



<sup>n</sup> 见 [Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 \(NHODG-C\)](#)。PET/CT 扫描应通过 PET 五点量表 (5-PS) 进行解释。

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

<sup>k</sup> 在与放射肿瘤学家协商后，如果累及部位 RT (ISRT) 或全身治疗的潜在毒性超过潜在临床获益，则可能适合进行观察。

<sup>l</sup> 抗 CD20 单克隆抗体包括利妥昔单抗或 obinutuzumab。

Obinutuzumab 不适用于单药治疗。

<sup>m</sup> 开始化疗或更长时间的放疗可以改善无失败生存期 (FFS)，但尚未显示可改善总生存期。这些是治疗选择。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

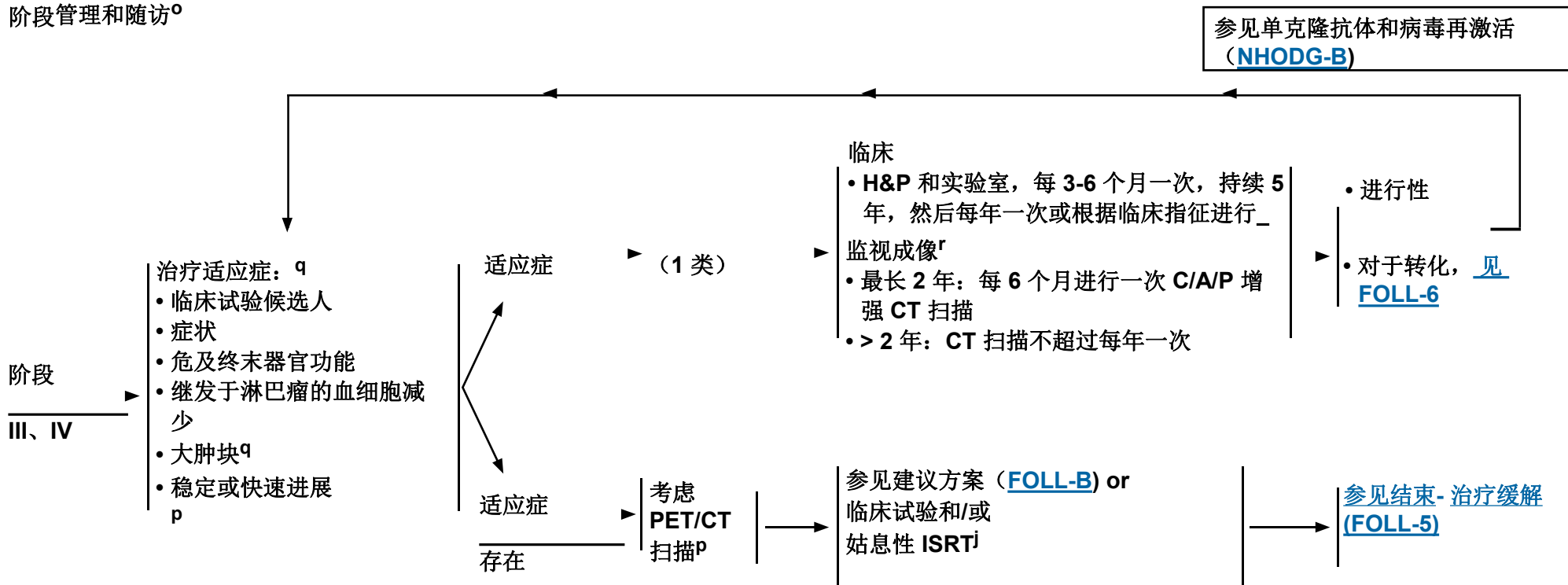


- 随访包括根据临床指征在检查期间使用相同模式进行的诊断检查和成像。有临床指征时应进行影像学检查。有关监视成像，请参见 [讨论](#) 用于共识成像建议。
- 考虑疾病进展患者发生组织学转化的可能性，尤其是当 LDH 水平升高、单个部位不成比例地生长、发生结外疾病或出现新的 B 症状时。如果临床怀疑转化，FDG-PET 可能有助于识别疑似转化的区域。FDG-PET 扫描显示明显的异质性或 FDG 亲和力较强的部位可能提示转化，应指导活检在最喜欢 FDG 的地区。功能成像不能取代活检来诊断转化。如果组织学证实转化，则采用以蒽环类药物为基础的治疗。参见 [转化管理 \(FOLL-6\)](#)。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

### 阶段管理和随访<sup>o</sup>



<sup>j</sup> 见放射治疗原则 ([NHODG-D](#)).

<sup>n</sup> 见 [Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 \(NHODG-C\)](#)。PET/CT 扫描应通过 PET 五点量表 (5-PS) 进行解释。

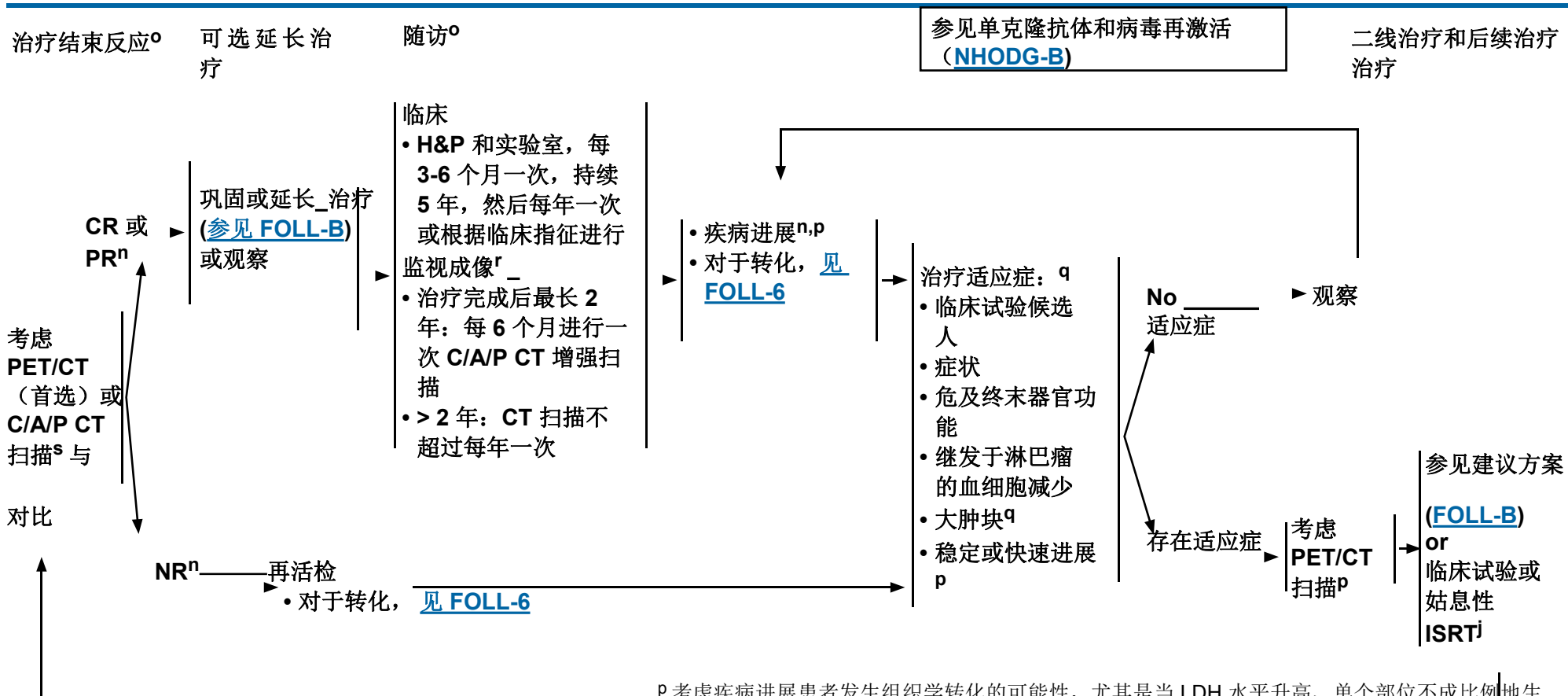
<sup>o</sup> 随访包括根据临床指征在检查期间使用相同模式进行的诊断检查和成像。有临床指征时应进行影像学检查。有关监视成像, 请参见 [讨论](#) 用于共识成像建议。

<sup>p</sup> 考虑疾病进展患者发生组织学转化的可能性, 尤其是当 LDH 水平升高、单个部位不成比例地生长、发生结外疾病或出现新的 B 症状时。如果临床怀疑转化, FDG-PET 可能有助于识别疑似转化的区域。FDG-PET 扫描显示明显的异质性或 FDG 高亲和力部位可能提示转化, 活检应指向 FDG 高亲和力区域。功能成像不能取代活检来诊断转化。如果组织学证实转化, 则采用以蒽环类药物为基础的治疗。参见 [转化管理 \(FOLL-6\)](#)。

<sup>q</sup> 参见 [GELF 标准 \(FOLL-A\)](#)。

<sup>r</sup> 当疾病 (如骨骼) 仅在 PET/CT 扫描成像时, 适合在随访中使用。





<sup>j</sup> 见放射治疗原则 (NHODG-D).

<sup>n</sup> 见 Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 (NHODG-C)。PET/CT 扫描应通过 PET 五点量表 (5-PS) 进行解释。

<sup>o</sup> 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成像。有临床指征时应进行影像学检查。

有关监视成像, 请参见讨论用于共识成像建议。

<sup>p</sup> 考虑疾病进展患者发生组织学转化的可能性, 尤其是当 LDH 水平升高、单个部位不成比例地生长、发生结外疾病或出现新的 B 症状时。如果临床怀疑转化, FDG-PET 可能有助于识别疑似转化的区域。FDG-PET 扫描显示明显的异质性或 FDG 高亲和力部位可能提示转化, 活检应指向 FDG 高亲和力区域。功能成像不能取代活检来诊断转化。如果组织学证实转化, 则采用以蒽环类药物为基础的治疗。参见管理人员的转化 (FOLL-6)。

<sup>q</sup> 参见 GELF 标准 (FOLL-A)。

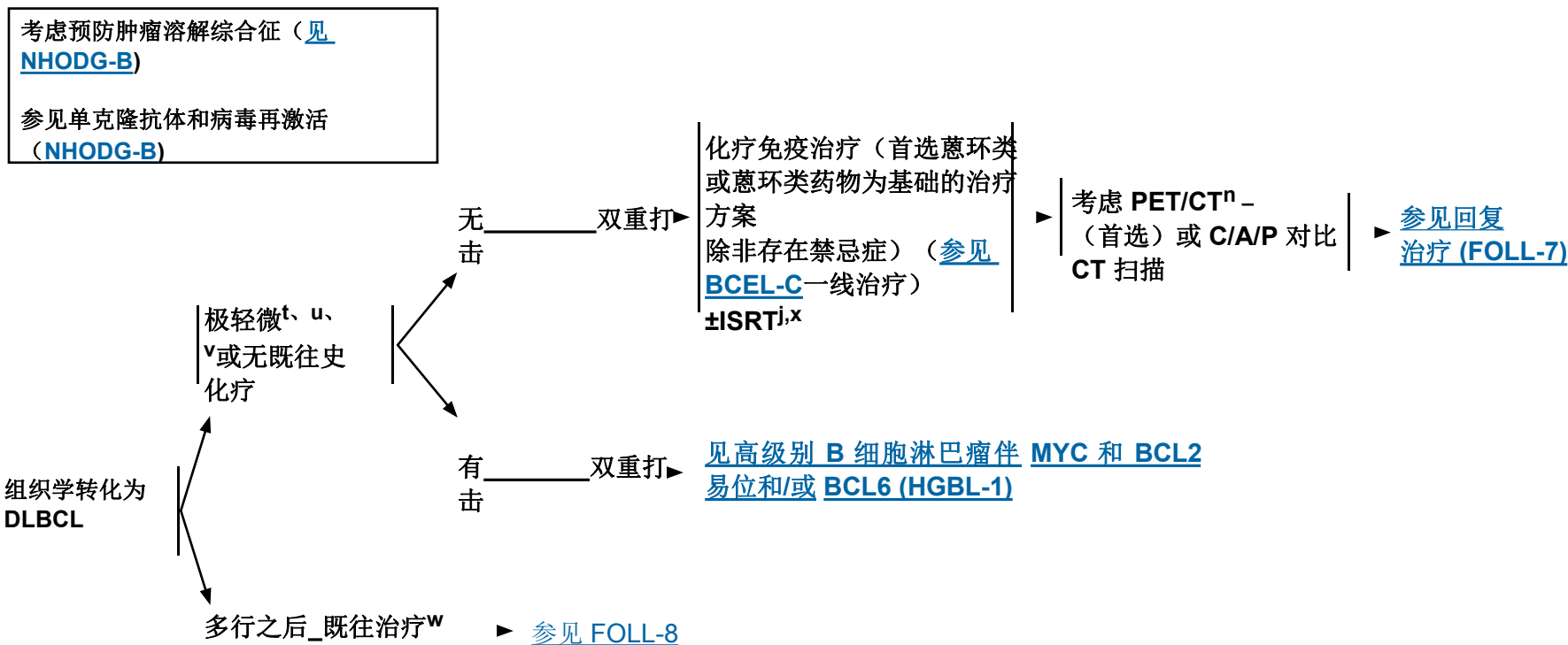
<sup>r</sup> 当疾病 (如骨骼) 仅在 PET/CT 扫描成像时, 适合在随访中使用。

<sup>s</sup> PET 阳性 PR 与 PFS 缩短相关 (参见讨论); 然而, 在这个关头的额外的治疗没有被证明改变结果。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

向弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的组织细胞转化



<sup>j</sup> 见放射治疗原则 ([NHODG-D](#)).

<sup>n</sup> See [Lugano 非霍奇金淋巴瘤疗效标准 \(NHODG-C\)](#). PET/CT 扫描应通过 PET 五点量表 (5-PS) 进行解释。

<sup>t</sup> 进行 FISHBCL2重排 [t (14; 18)], 和MYC重排 [t (8; 14) 或变体, t (8; 22), t (2; 8)].

<sup>u</sup> ISRT 单药或包括利妥昔单抗在内的一个疗程的单药治疗。

<sup>v</sup> NGS 可能对治疗选择有用。

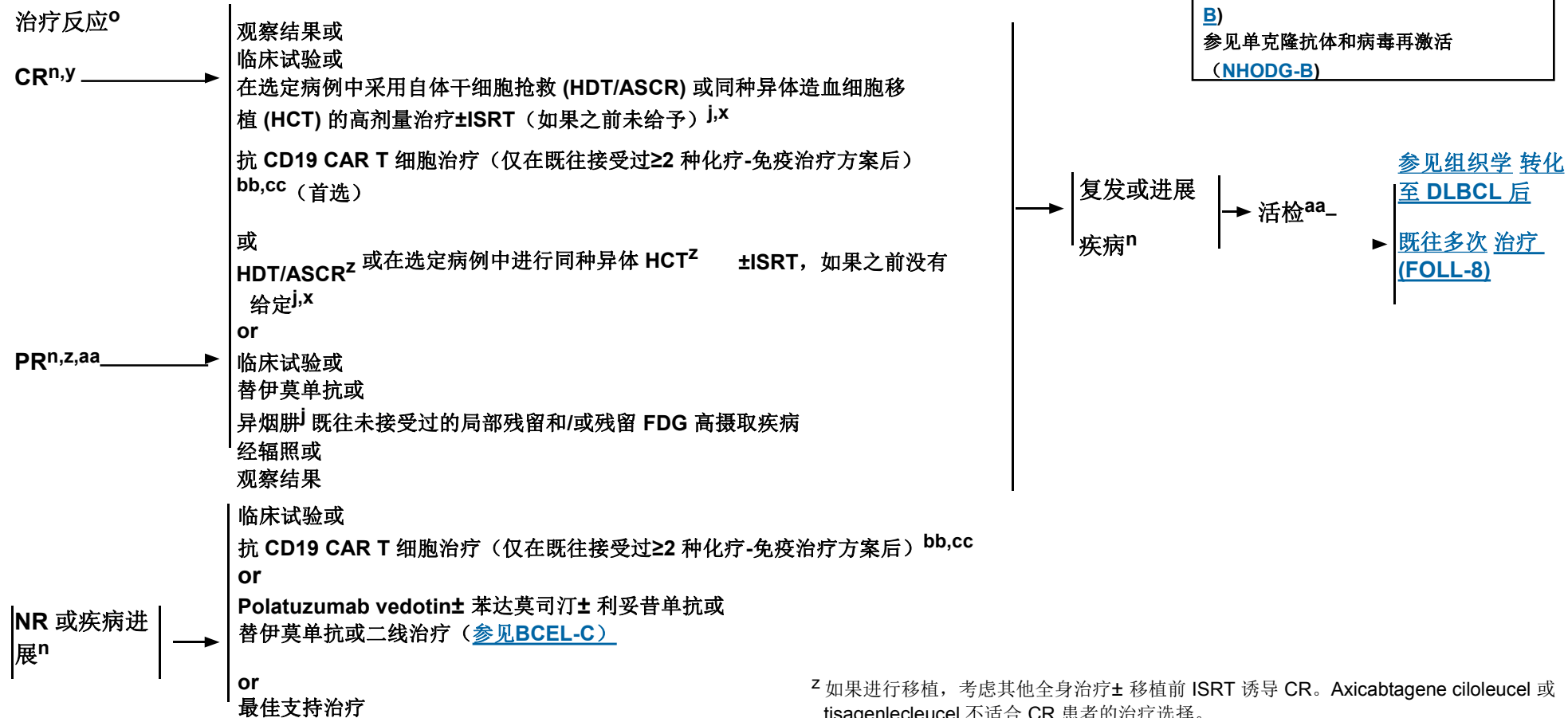
<sup>w</sup> 这包括针对惰性或转化疾病的≥2 种化学免疫治疗方案。例如, 既往接受过 BR 和 RCHOP 治疗。

<sup>x</sup> 对于局部表现、巨大病变和/或局限性骨病, 考虑 ISRT。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

### 向弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的组织细胞转化



<sup>j</sup> 见放射治疗原则 (NHODG-D).

<sup>n</sup> See Lugano 非霍奇金淋巴瘤疗效标准 (NHODG-C). PET/CT 扫描应通过 PET 五点量表 (5-PS) 进行解释。

<sup>o</sup> 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成像。有临床指征时应进行影像学检查。有关监视成像, 请参见 讨论 用于共识成像建议。

<sup>x</sup> 对于局部表现、巨大病变和/或局限性骨病, 考虑 ISRT。

<sup>y</sup> 如果转化与广泛 FL 共存, 考虑维护 (见 FOLL-5 可选扩展治疗)。

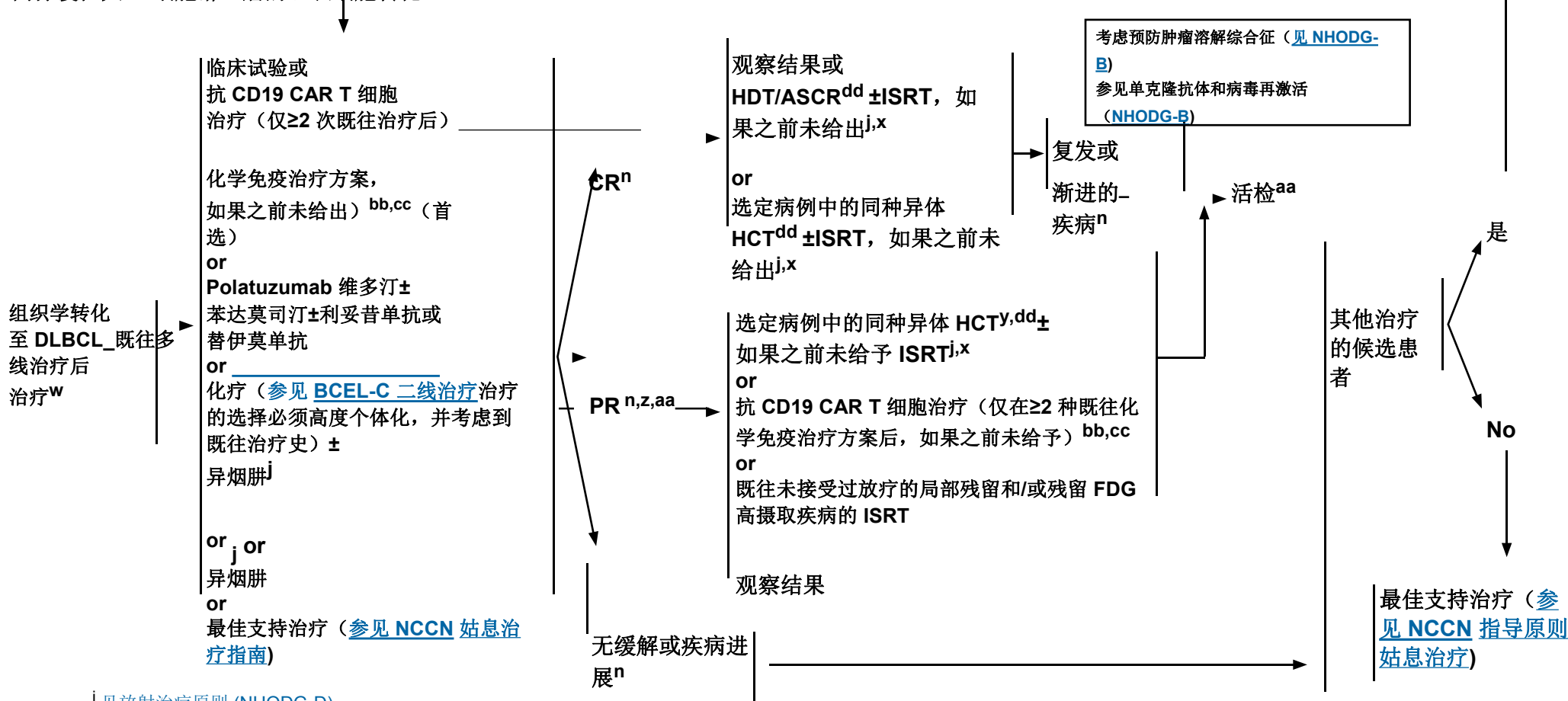
<sup>z</sup> 如果进行移植, 考虑其他全身治疗± 移植前 ISRT 诱导 CR。Axicabtagene ciloleucel 或 tisagenlecleucel 不适合 CR 患者的治疗选择。

<sup>aa</sup> 如果在额外治疗前 PET 阳性, 应强烈考虑重复活检 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。如果活检结果为阴性, 则遵循 CR 途径。

<sup>bb</sup> 见嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞患者治疗指南 治疗 (BCEL-D)。

<sup>cc</sup> 患者应至少接受过一种以蒽环类药物或蒽环类药物为基础的治疗方案, 除非存在禁忌症。

### 向弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的组织细胞转化<sup>o</sup>



<sup>j</sup> 见放射治疗原则 (NHODG-D).

<sup>n</sup> 见 Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 (NHODG-C). PET/CT 扫描应通过 PET 五点量表 (5-PS) 进行解释。

<sup>o</sup> 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成像。有临床指征时应进行影像学检查。有关监视成像, 请参见 讨论 用于共识成像建议。

<sup>w</sup> 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。

<sup>x</sup> 对于局部表现、巨大病变和/或局限性骨病, 考虑 ISRT。

<sup>z</sup> 如果继续移植, 考虑在移植前进行额外的全身治疗 ± ISRT 以诱导 CR。Axicabtagene ciloleucel 或 tisagenlecleucel 不适合 CR 患者的治疗选择。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**



- aa 如果在额外治疗前 PET 阳性，应强烈考虑重复活检，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，应遵循 [FOLL-5](#)。如果活检结果为阴性，则遵循 CR 途径。
- bb [见嵌合抗原受体 \(CAR\) T 细胞患者治疗指南治疗 \(BCEL-D\)](#)。
- cc 患者应至少接受过一种以蒽环类药物或蒽环类药物为基础的治疗方案，除非存在禁忌症。
- dd 尚未获得 axicabtagene ciloleucel 或 tisagenlecleucel 治疗后的移植数据。不建议在使用 axicabtagene ciloleucel 后使用 HDT/ASCR。可以考虑异基因 HCT，但仍在研究中。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

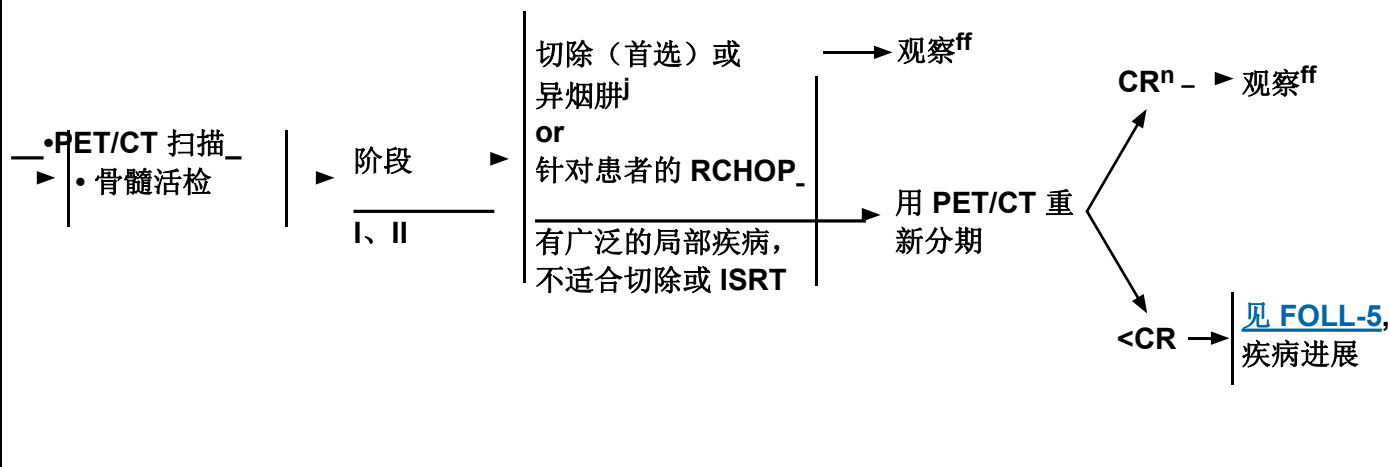
**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

## 成人小儿滤泡型淋巴瘤

### 病理和临床表现<sup>d, ee</sup>

- 病理学
  - ▶ 形态：滤泡扩张，结构消失，无弥散区域
  - ▶ 表达：BCL6、CD10、±IRF4/MUM1 (~20%)
  - ▶ 增殖指数 (Ki-67/MIB-1) > 30%
  - ▶ 无重排BCL2, BCL6/IRF4/MUM1
- 临床
  - ▶ 局部疾病 (I 期、II 期)
  - ▶ 头颈部 (颈部、下颌下、颞下、耳后或腮腺周围淋巴结) 或较少见的腹股沟淋巴结
  - ▶ 男性为主
  - ▶ 年龄小于典型 FL (但可发生于 60 岁以上的成人)

### 分期工作治疗



考虑预防肿瘤溶解综合征 (见 [NHODG-B](#))

参见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))

<sup>d</sup> 在缺乏 BCL2 表达或 t(14; 18) 的局部疾病年轻患者中，考虑 PTFL 实体。分析 BCL6 重排可能有助于评估 PTFL 的诊断。

<sup>j</sup> 见放射治疗原则 ([NHODG-D](#))。

<sup>n</sup> See Lugano 非霍奇金淋巴瘤疗效标准 ([NHODG-C](#))。PET/CT 扫描应通过 PET 五点量表 (5-PS) 进行解释。

<sup>ee</sup> 局限性疾病 (I、II 期) 较晚期疾病 (III、IV 期) 多见。如果患者疾病 > II 期，则定义为非 PTFL。

<sup>ff</sup> 如果患者预后极佳，则无需监测成像。没有数据支持维持治疗。

全球标准<sup>a,b</sup>

- 累及≥3 个淋巴结部位，每个部位直径≥3 cm
- 任何直径≥7 cm 的淋巴结或结外肿瘤肿块
- B 症状
- 脾肿大
- 胸腔积液或腹膜腹水
- 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（ $> 5.0 \times 10^9/L$  恶性细胞）

FLIPI-1 标准<sup>a、c、d</sup>

年龄≥60 岁

Ann Arbor III-IV 期

血红蛋白水平  $< 12 \text{ g/dL}$ 血清 LDH 水平  $> \text{ULN}$ （正常值上限）淋巴结部位数量<sup>d</sup> ≥5

根据 FLIPI 图表的风险组

因素数量

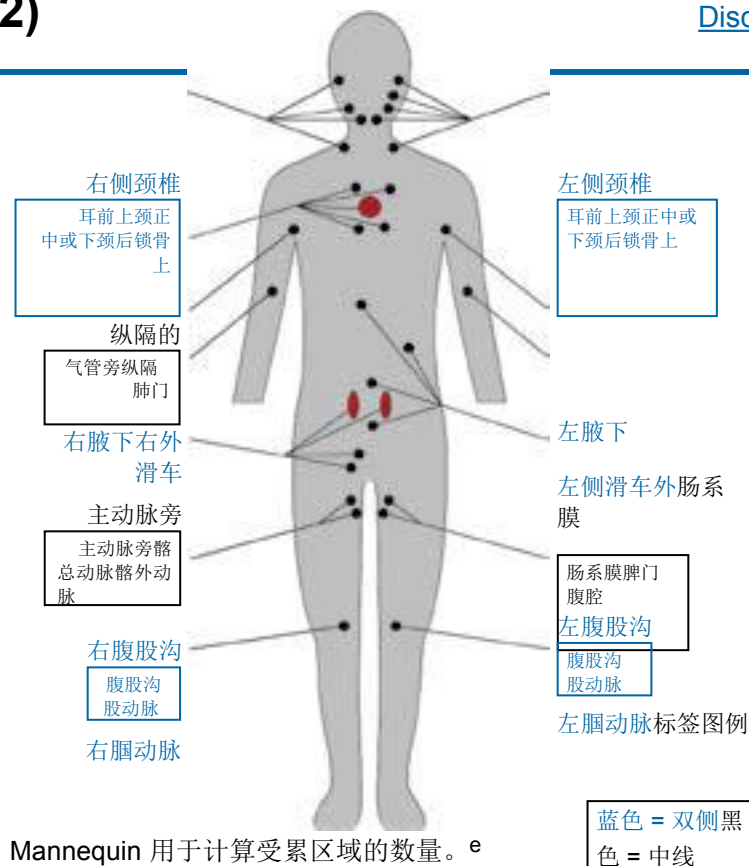
低 0-1

中间体 2

高≥3

<sup>a</sup> 这提供了有用的预后信息，可用于指导治疗决策。<sup>b</sup> Solal-Celigny P、Lepage E、Brousse N 等人含多柔比星方案联合或不联合干扰素  $\alpha 2b$  治疗晚期滤泡性淋巴瘤：滤泡性淋巴瘤研究组 86 试验中生存和毒性的最终分析。J Clin Oncol 1998;16:2332-2338.<sup>c</sup> 这项研究最初发表在 Blood 上。Solal-Celigny P,Roy P,Colombat P, 等人滤泡性淋巴瘤国际预后指数。Blood 2004;104:1258-1265.

(c) 美国血液学会。

<sup>d</sup> FLIPI-2 (Federico M,Bellei M,Marcheselli L,et al.J Clin Oncol 2009;27:4555-4562) 预测积极治疗后的结局；[见讨论](#)。<sup>e</sup> 该图谱用于确定 FLIPI-1 标准中的淋巴结位点数量，与传统的 Ann Arbor 位点图谱不同。

©2007 Dana-Farber Cancer Institute, Inc. 版权所有。

保留所有权利。通过复印或类似过程复制该图像，用于医学实践或研究目的，特此授予许可。未经 Dana-Farber Cancer Institute, Inc. 明确书面同意，不得使用会侵犯版权的其他用途。



建议的治疗方案<sup>a、b、c</sup>

FDA 批准的生物类似药是利妥昔单抗的适当替代品。

一线治疗

- 首选方案（按字母顺序排列）
  - ▶ 苯达莫司汀<sup>d</sup> + obinutuzumab<sup>e</sup> 或利妥昔单抗
  - ▶ CHOP（环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松）+ obinutuzumab<sup>e</sup> 或利妥昔单抗
  - ▶ CVP（环磷酰胺、长春新碱、泼尼松）+ obinutuzumab<sup>e</sup> 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 + obinutuzumab（2B 类）
  - ▶ 利妥昔单抗（375 mg/m<sup>2</sup> 每周一次，共 4 次）（考虑低肿瘤负荷）<sup>f</sup>

老年或虚弱患者的一线治疗（如果主治医师认为上述均不可耐受）

- 首选方案
  - ▶ 利妥昔单抗（375 mg/m<sup>2</sup> 每周 1 次，共 4 次）
- 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
  - ▶ 替伊莫单抗<sup>g</sup>（2B 类）

<sup>a</sup> 参见 FOLL-B 3/4 方案的参考文献 [FOLL-B 4/4](#)。

<sup>b</sup> 初始治疗的选择需要考虑许多因素，包括年龄、合并症和未来治疗的可能性（例如，HDT 伴 ASCR）。因此，治疗选择高度个体化。

<sup>c</sup> 患者通过静脉输注接受首剂利妥昔单抗全剂量后，可使用利妥昔单抗和透明质酸酶人皮下注射替代利妥昔单抗。利妥昔单抗与替伊莫单抗联合使用不能代替替伊莫单抗。

<sup>d</sup> 在 GALLIUM 研究中，接受苯达莫司汀治疗的患者机会性感染和继发性恶性肿瘤的死亡风险增加。在整个治疗项目期间和之后，死亡风险增加维护。应给予 PJP 和 VZV 预防治疗；参见 [NCCN 癌症相关感染的预防和治疗指南](#)。

<sup>e</sup> 评价该方案的临床试验包括 obinutuzumab 维持治疗。无维护使用是数据的外推。

一线巩固治疗或延长给药（可选）

- 化学免疫治疗后的首选方案
  - ▶ 利妥昔单抗维持剂量 375 mg/m<sup>2</sup> 对于最初表现出高肿瘤负荷的患者（1 类），每 8-12 周给药一次，共给药 12 次<sup>h</sup>
  - ▶ Obinutuzumab 维持治疗（1000 mg，每 8 周一次，共 12 次）
- 其他推荐方案
  - ▶ 如果最初接受利妥昔单抗单药治疗，则使用利妥昔单抗 375 mg/m 进行巩固治疗<sup>2</sup> 每 8 周 1 次，共 4 次
  - ▶ 替伊莫单抗<sup>g,i</sup>（2B 类）

参见 [FOLL-B 2/4 的二线和后续治疗](#)

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

<sup>f</sup> 利妥昔单抗可能适用于最初观察到的和不符合 GELF 标准的低肿瘤负荷疾病进展的患者（[FOLL-A](#)）。不符合 GELF 标准的患者立即接受利妥昔单抗初始治疗并未改善 OS（Ardeshtna K, et al. *Lancet Oncol* 2014;15:424-435）。

<sup>g</sup> 选择患者需要累及 > 15% 且 < 25% 的足够骨髓细胞的骨髓中淋巴瘤，且血小板 > 10 万。对于既往接受过自体干细胞抢救的患者，强烈建议将替伊莫单抗转诊至三级医疗中心。如果考虑使用替伊莫单抗，建议使用双侧核芯和病理学家应提供总体细胞成分的百分比和参与骨髓的细胞成分的百分比。截至 2010 年，更新提示 RIT 增加 MDS 风险的趋势。对于接受 RIT 的患者，建议对 MDS 标志物进行细胞遗传学/FISH 评估。

<sup>h</sup> 这是基于针对高肿瘤负荷治疗患者的 PRIMA 研究，RCVP 和 RCHOP。没有其他治疗方案的数据。

<sup>i</sup> 尚不清楚含利妥昔单抗的诱导治疗方案对 RIT 巩固治疗的完整影响。



### 建议的治疗方案<sup>a、b、c</sup>

FDA 批准的生物类似药是利妥昔单抗的适当替代品。

#### 二线及后续治疗

- 首选方案<sup>j</sup>（按字母顺序排列）
  - ▶ 苯达莫司汀<sup>k</sup> + obinutuzumab<sup>l</sup> 或利妥昔单抗
  - ▶ CHOP + obinutuzumab<sup>l</sup> 或利妥昔单抗
  - ▶ CVP + obinutuzumab<sup>l</sup> 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）
  - ▶ 替伊莫单抗<sup>g</sup>
  - ▶ 来那度胺（如果不是抗 CD20 单克隆抗体治疗的候选药物）
  - ▶ 来那度胺 + obinutuzumab
  - ▶ Obinutuzumab
  - ▶ PI3K 抑制剂（2 种既往治疗后复发/难治）
    - ◇ Copanlisib<sup>m</sup>
    - ◇ Duvelisib<sup>m</sup>
    - ◇ Idelalisib<sup>m</sup>
  - ▶ 利妥昔单抗
  - ▶ [参见 DLBCL 的二线治疗 \(BCEL-C 2/4\)](#) 不考虑可移植性

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

<sup>a</sup> 参见 FOLL-B 3/4 方案的参考文献 [FOLL-B 4/4](#)。

<sup>b</sup> 初始治疗的选择需要考虑许多因素，包括年龄、合并症和未来治疗的可能性（例如，HDT 伴 ASCR）。因此，治疗选择高度个体化。

<sup>c</sup> 利妥昔单抗和透明质酸酶人皮下注射可替代患者接受首次全剂量利妥昔单抗静脉输注后使用利妥昔单抗。利妥昔单抗与替伊莫单抗联合使用不能替代替伊莫单抗。

<sup>g</sup> 选择患者需要骨髓细胞结构充足，>15% 且 <25% 的淋巴瘤累及骨髓，血小板 >100,000。对于既往接受过自体干细胞抢救的患者，强烈建议将替伊莫单抗转诊至三级医疗中心。如果考虑使用替伊莫单抗，建议使用双侧骨髓芯，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。截至 2010 年，更新提示 RIT 增加 MDS 风险的趋势。对于接受 RIT 的患者，建议对 MDS 标志物进行细胞遗传学/FISH 评估。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

老年或虚弱患者的二线治疗和后续治疗（如果主治医师认为这些治疗均不可耐受）

- 首选方案
  - ▶ 利妥昔单抗（375 mg/m<sup>2</sup> 每周 1 次，共 4 次）
- 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
  - ▶ 替伊莫单抗<sup>g</sup>（2B 类）

#### 二线巩固治疗或延长给药（可选）

- 首选方案
  - ▶ 利妥昔单抗维持剂量 375 mg/m<sup>2</sup> 每 12 周一次，持续 2 年（1 类）
  - ▶ Obinutuzumab 维持治疗利妥昔单抗难治性疾病（1 g，每 8 周一次，共给药 12 次）
- 其他推荐方案
  - ▶ 自体干细胞抢救大剂量治疗
  - ▶ 高度选择患者的异基因造血细胞移植组织学转化为 DLBCL
- 抗 CD19 CAR T 细胞治疗（仅在既往 ≥2 次化疗后方案）<sup>n,o</sup>
  - ▶ Axicabtagene ciloleucel
  - ▶ Tisagenlecleucel

<sup>j</sup> 一般不重复一线方案。

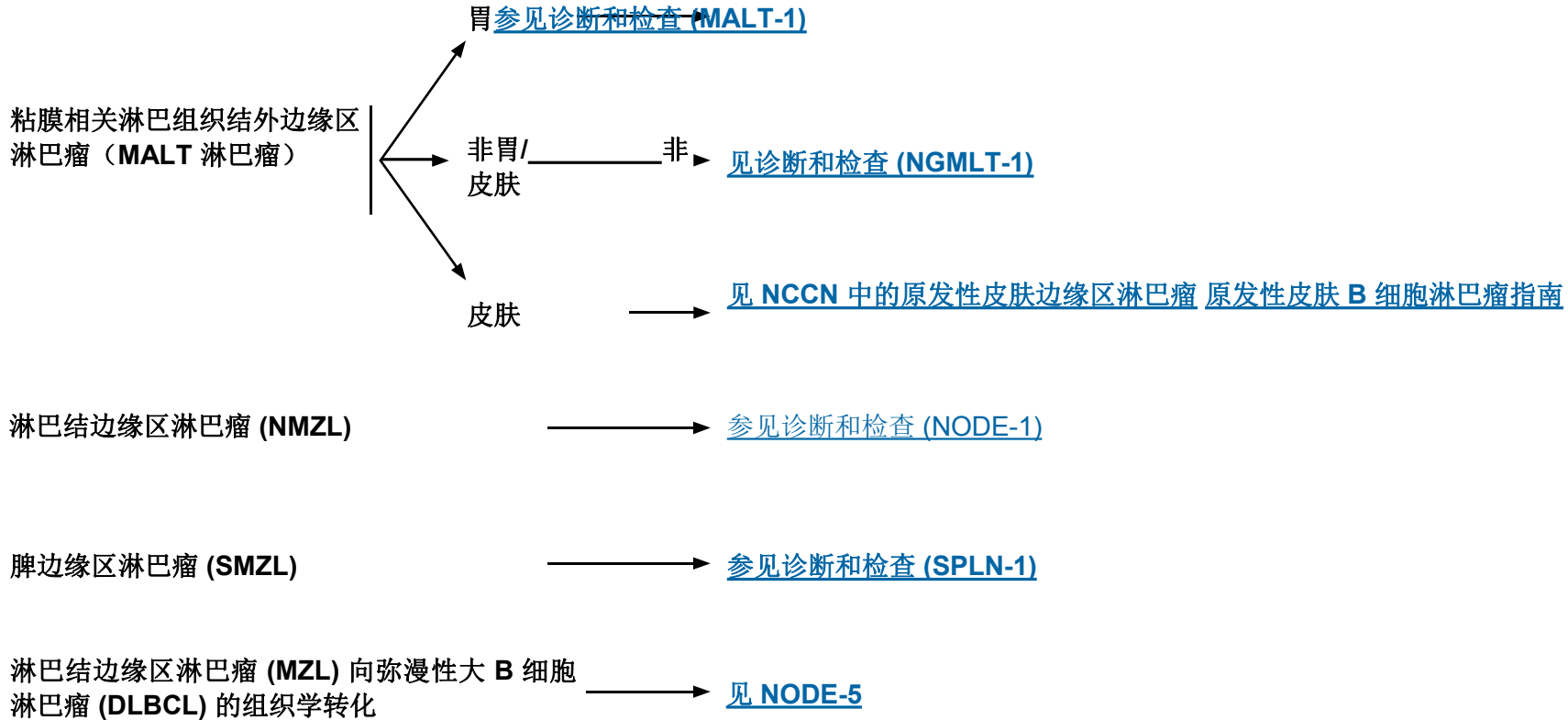
<sup>k</sup> 应给予 PJP 和 VZV 预防治疗；参见 [NCCN 指南 癌症相关感染的预防和治疗](#)。

<sup>l</sup> 评价该方案的临床试验包括 obinutuzumab 维持治疗。无维护使用是数据的外推。Obinutuzumab 首选用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 个月内疾病进展。

<sup>m</sup> 见 [使用小分子抑制剂的特殊注意事项 \(NHODG-E\)](#)。

<sup>n</sup> 见 [嵌合抗原受体 \(CAR\) T 细胞患者治疗指南 治疗 \(BCEL-D\)](#)。

<sup>o</sup> 患者应接受过至少一种葱环类药物或葱环类药物方案，除非有禁忌症。



#### 其他诊断试验<sup>a,b</sup> 基本工作:

#### 基本信息:

- 胃 MALT 淋巴瘤的诊断需要内镜活检, FNA 并不充分。
- 充分的免疫表型分析以确定诊断<sup>c,d</sup>
  - ▶ IHC 组: CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、κ/λ, CD21 或 CD23, 细胞周期蛋白 D1, <sup>f</sup>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记分析: κ/λ、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10
- 幽门螺杆菌 (幽门螺杆菌) 染色 (胃), 如果为阳性, 则进行 t(11; 18) 的 PCR 或 FISH<sup>e</sup>

#### 在特定情况下有用:

- 分子分析检测: 抗原受体基因重排; MYD88 如果存在浆细胞分化, 用于区分 WM 与 MZL 的突变状态
- 核型或 FISH: t(1; 14); t(3; 14); t(11; 14); <sup>f</sup>t(11;18)
- FISH 或 PCR: t(14; 18)

- 体格检查
- 体力状态
- CBC 分类计数
- 全面代谢检查
- 乳酸脱氢酶
- 如果组织病理学显示幽门螺杆菌阴性, 则使用无创幽门螺杆菌检测 (粪便抗原检测或尿素呼气检测)
- 乙肝检测<sup>g</sup> 如果计划使用利妥昔单抗
- 丙型肝炎检测
- C/A/P CT 与诊断质量对比
- 育龄妇女妊娠试验 (如果计划化疗或 RT)

#### 用于选定病例:

- 骨髓活检±穿刺
- PET/CT 扫描 (特别是在预期发生 ISRT 时)
- 如果适合蒽环类或蒽环类药物为基础的治疗方案, 则进行超声心动图或 MUGA 扫描
- 超声内镜 (如可用), 对解剖部位进行多次活检<sup>h</sup>
- 关于生育问题和精子库的讨论
- SPEP

→ [参见初始治疗 \(MALT-2\)](#)

<sup>a</sup> 幽门螺杆菌阳性的非诊断性非典型淋巴浸润应在幽门螺杆菌治疗前重新活检以确认或排除淋巴瘤。 <sup>b</sup> 任何 DLBCL 区域均应根据 [NCCN 指南 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 \(BCEL-1\)](#)。

<sup>c</sup> 典型免疫表型: CD10-、CD5-、CD20 +、cyclin D1-、BCL2-滤泡。

<sup>d</sup> 参见 [免疫表型/基因检测在以下疾病鉴别诊断中的应用 成熟 B 细胞和 NK/T 细胞肿瘤 \(NHODG-A\)](#)。

<sup>e</sup> 伴有 t(11; 18) 的胃 MALT 淋巴瘤患者更可能发生局部晚期疾病, 而 t(11; 18) 不太可能对抗生素产生反应。

<sup>f</sup> 如果细胞周期蛋白 D1 的 IHC 为阳性, 则无需进行 t(11; 14) 的 FISH; 参见 [MANT-1](#)。

<sup>g</sup> 由于免疫疗法存在再激活风险, 因此适合进行乙型肝炎检测 + 化疗。对于无危险因素的患者, 检测包括乙型肝炎表面抗原和核心抗体。对于有危险因素或既往有乙肝病史的患者, 加用 e 抗原 (见 [NHODG-B](#))。如果为阳性, 检查病毒载量, 并考虑咨询胃肠病学家。

<sup>h</sup> 这对于幽门螺杆菌阳性的病例特别有用, 因为肿瘤反应的可能性与肿瘤浸润深度有关。

#### 阶段<sup>i</sup> 初始治疗

阶段 I<sub>1</sub> 或 I<sub>2</sub><sup>j</sup> 或  
II 期<sub>1</sub><sup>j</sup>  
幽门螺杆菌阳性  
t (11; 18) 阴性或 t  
(11; 18) 未知

目前公认的抗生素  
幽门螺杆菌治疗

▶ 通过内镜检查进行评价 ([MALT-4](#))

阶段 I<sub>1</sub> 或 I<sub>2</sub><sup>j</sup>  
或 II 期<sub>1</sub><sup>j</sup>  
幽门螺杆菌阳性, t  
(11; 18) 阳性<sup>k</sup>

目前公认的幽门螺杆菌 + ISRT  
抗生素治疗<sup>m</sup> (首选)  
or  
利妥昔单抗 (如果禁  
用 ISRT)

通过内镜检查进行评价(MALT-5)

阶段 I<sub>1</sub> 或 I<sub>2</sub><sup>j</sup> 或  
II 期<sub>1</sub><sup>j</sup>  
幽门螺杆菌阴性

异烟肼<sup>l,m</sup> (首选)  
或  
利妥昔单抗 (如果禁用 ISRT)

II E 或 II 2 期  
或 IV 期 (远  
端淋巴结转移, 晚期)

▶ [参见 MALT-3](#)

参见单克隆抗体和病毒再激活  
([NHODG-B](#))

<sup>i</sup> 参见胃肠道淋巴瘤的 Lugano 分期系统 ([MALT-A](#)).

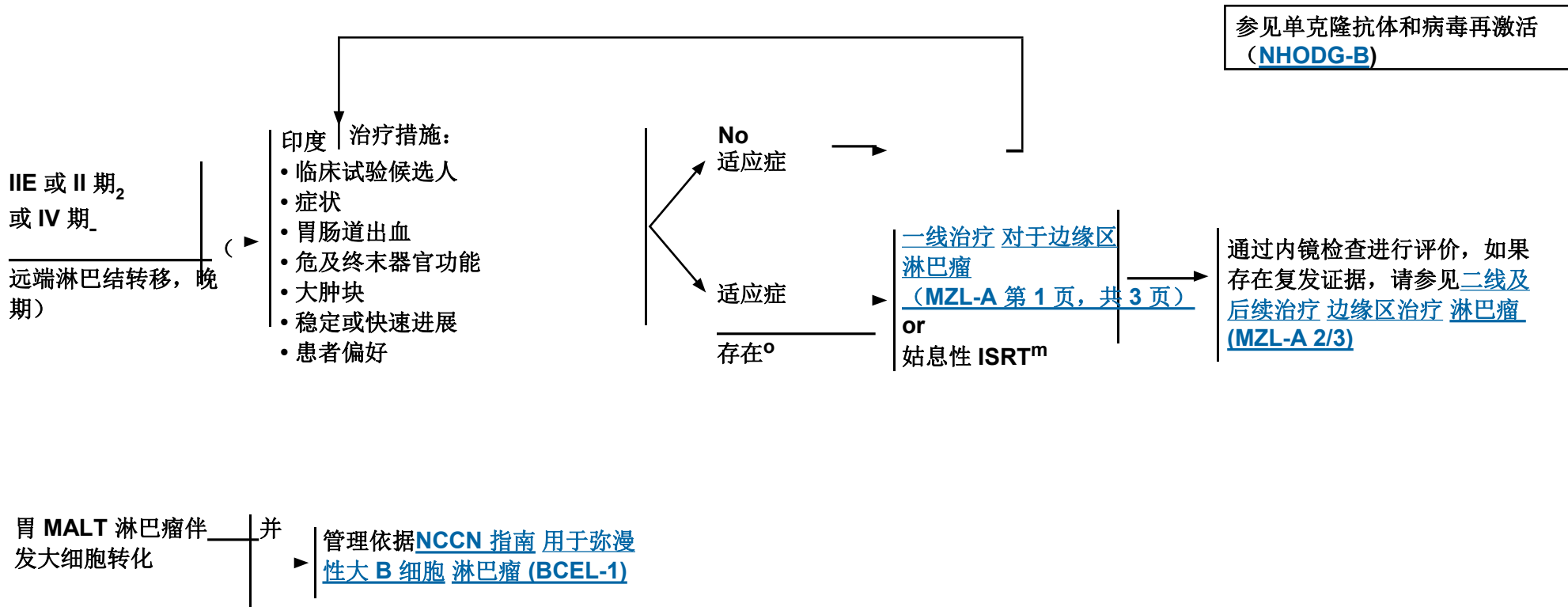
<sup>j</sup> 累及黏膜下层或局部淋巴结对抗生素治疗反应的可能性要小得多。如果评估后疾病持续存在, 可在病程早期考虑 RT。

<sup>k</sup> t (11; 18) 是抗生素缺乏肿瘤缓解 (< 5%) 的预测因素。在这些患者中使用抗生素以根除幽门螺杆菌感染。这些患者应考虑接受淋巴瘤的替代治疗。Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestraux A 等人 t (11; 18) 是对幽门螺杆菌根除无应答的所有分期胃 MALT 淋巴瘤的标志物。胃肠病学 2002;122:1286-1294.

<sup>l</sup> 如果组织学和血清抗体均显示幽门螺杆菌阴性, 则建议 RT。

<sup>m</sup> 见放射治疗原则 ([NHODG-D](#)).

#### 阶段<sup>i</sup> 初始治疗



<sup>i</sup> 参见胃肠道淋巴瘤的 Lugano 分期系统 ([MALT-A](#)).

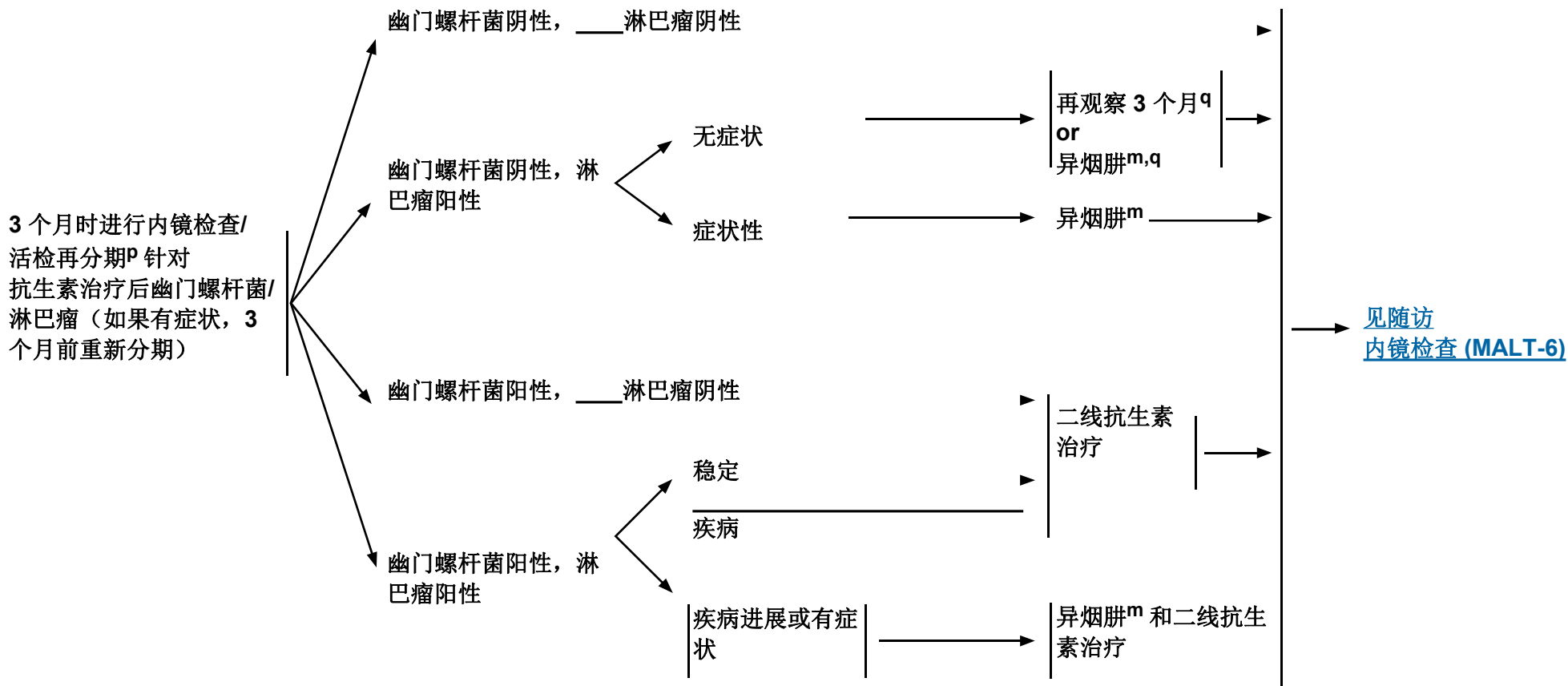
<sup>m</sup> 见[放射治疗原则 \(NHODG-D\)](#).

<sup>n</sup> 鉴于常规治疗无法治愈, 考虑将试验性治疗作为一线治疗。

<sup>°</sup> 手术切除通常仅限于特定的临床情况 (即危及生命的出血)。

3 个月恢复期和随访内窥镜检查

抗生素辅助治疗后



<sup>m</sup> 见放射治疗原则 (NHODG-D).

<sup>p</sup> 通过机构标准重新评估以排除幽门螺杆菌。活检排除大细胞淋巴瘤。任何 DLBCL 区域均应根据 [NCCN 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 \(BCEL-1\) 指南](#)。

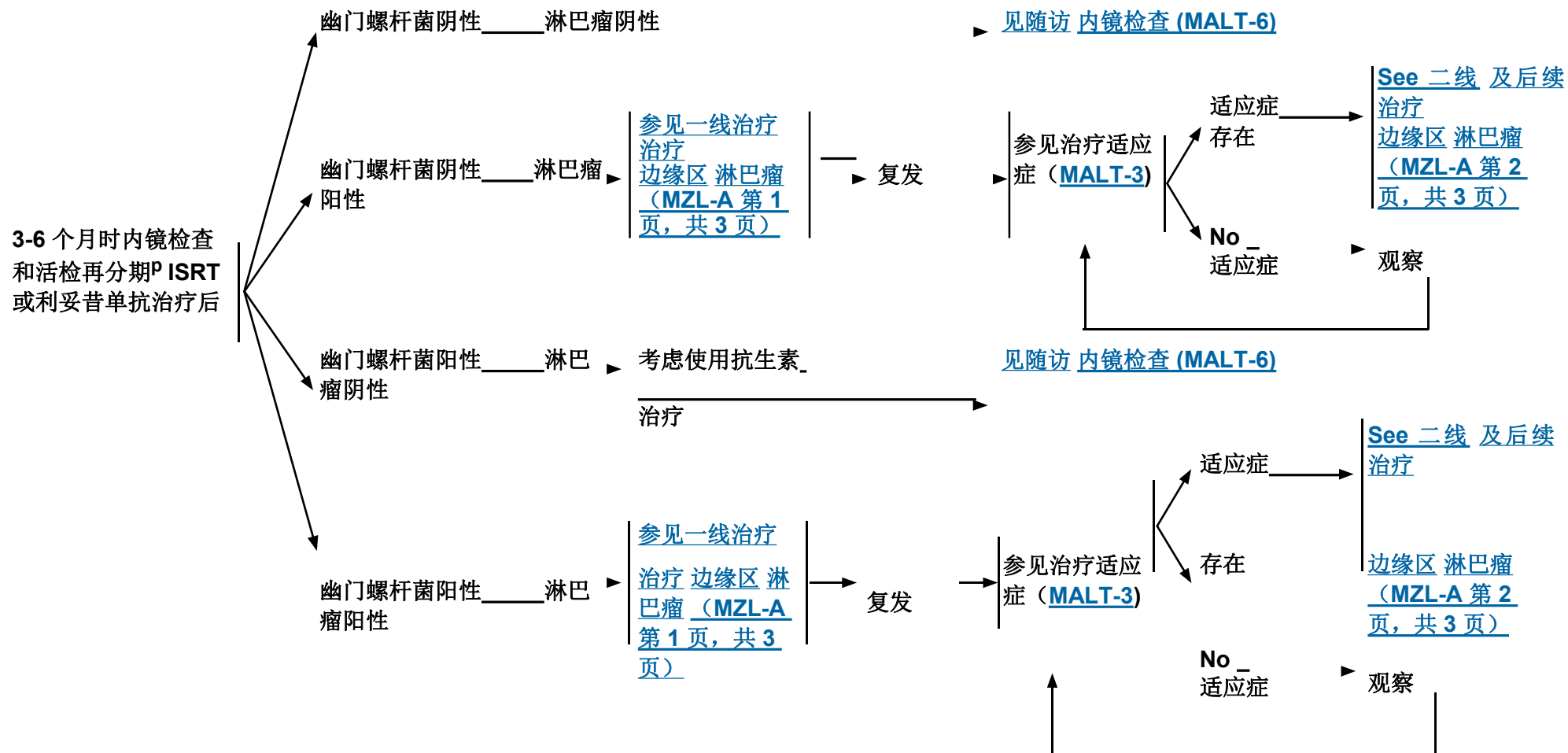
<sup>q</sup> 如果重新评价提示疾病缓慢缓解或无症状无进展，可能需要继续观察。最早可在抗生素治疗后 3 个月观察到完全缓解，但可能需要更长时间才能达到（长达 18 个月）（2B 类）。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

3-6 个月恢复和随访内镜检查

ISRT 或利妥昔单抗附加治疗后



Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



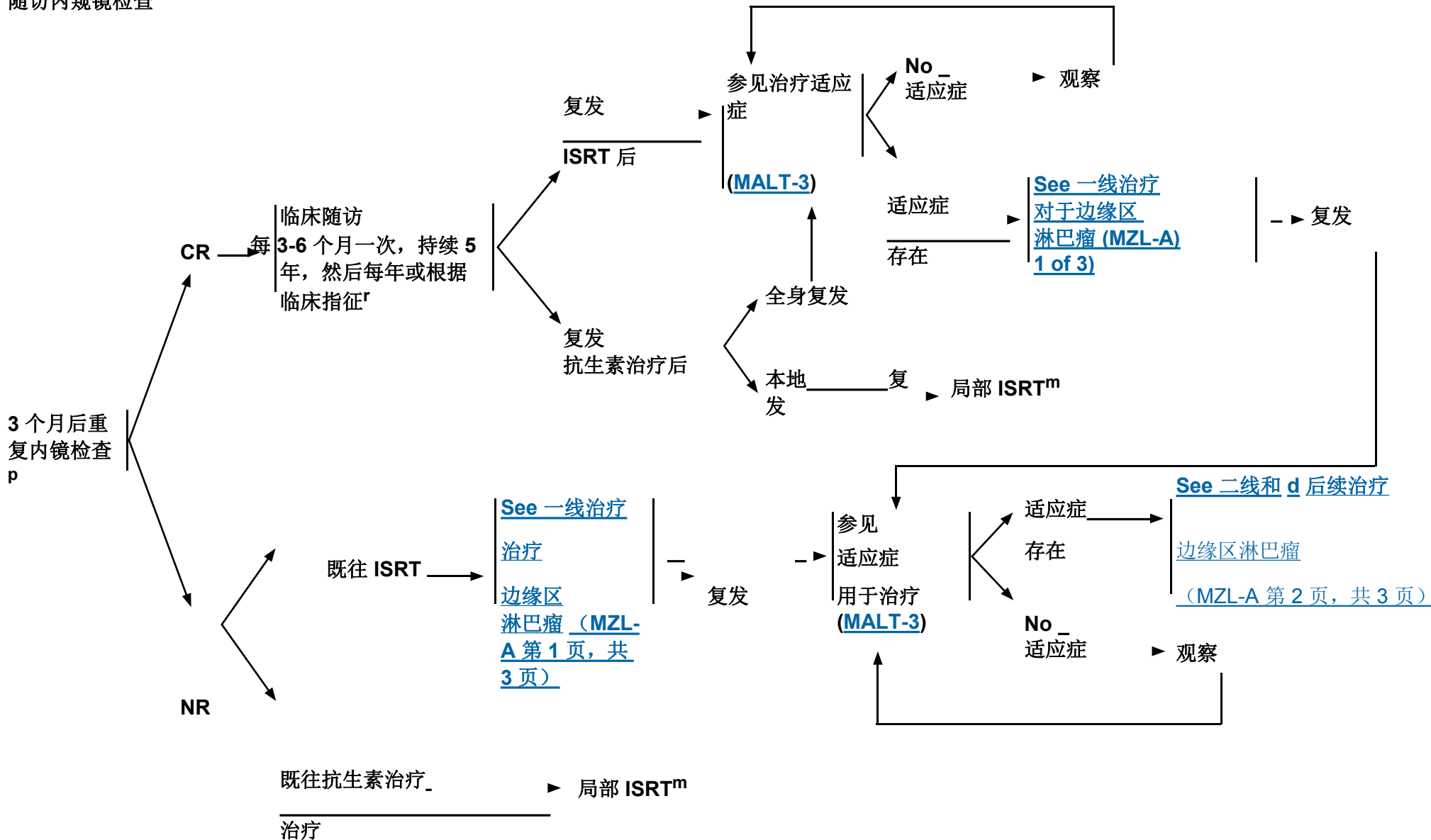
通过机构标准重新评估以排除幽门螺杆菌。活检排除大细胞淋巴瘤。任何 DLBCL 区域均应根据 [NCCN 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 \(BCEL-1\) 指南](#)。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



随访内窥镜检查



Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



# NCCN Guidelines Version 1.2020

## Extranodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma

### Gastric MALT Lymphoma

**m** [见放射治疗原则 \(NCCN D\)](#).

**P** 通过机构标准重新评估以排除幽门螺杆菌。活检排除大细胞淋巴瘤。任何 DLBCL 区域均应根据[NCCN 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 \(BCL-1\)](#) 指南。

**r** 随访内镜检查和成像的最佳间隔时间未知。在 NCCN 成员机构，检查期间使用模式进行的随访内镜检查和成像由症状驱动。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

胃 MALT 淋巴瘤分期：不同系统的比较

胃肠道淋巴瘤的 Lugano 分期系统		Ann Arbor 分期系统的 Lugano 修改	适用于胃淋巴瘤的 TNM 分期系统	肿瘤扩展
阶段 I	局限于胃肠道 <sup>a</sup>			
	I <sub>1</sub> = 粘膜, 粘膜下层	I <sub>E</sub>	T1 N0 M0	粘膜, 粘膜下层
	I <sub>2</sub> = 固有肌层, 浆膜	I <sub>E</sub>	T2 N0 M0	固有肌
I <sub>E</sub>		T3 N0 M0	浆膜层	
II 期	延伸至腹部			
	II <sub>1</sub> = 局部淋巴结受累	II <sub>E</sub>	T1-3 N1 M0	胃周淋巴结
	II <sub>2</sub> = 远处淋巴结受累	II <sub>E</sub>	T1-3 N2 M0	较远的区域淋巴结
III 期	穿透浆膜累及邻近器官或组织	III <sub>E</sub>	T4 N0 M0	侵犯邻近结构
IV 期 <sup>b</sup>	播散性结外受累或伴随膈上淋巴结受累		T1-4 N3 M0	膈肌两侧淋巴结/远处转移 (例如骨髓或其他结外部位)
		IV	T1-4 N0-3 M1	

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. 非霍奇金淋巴瘤。费城: Lippincott, 2010:242. (<http://lww.com>)

<sup>a</sup> 单个初级或多个, 非连续。

<sup>b</sup> MALT 淋巴瘤累及多个结外部位似乎在生物学上不同于其他淋巴瘤累及多个结外部位, 这些患者可通过切除或 RT 分别治疗每个部位。相反, 播散性淋巴结受累病例表现更像淋巴结边缘区淋巴瘤或播散性滤泡性淋巴瘤。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

#### 其他诊断试验<sup>a,b</sup> 基本工作:

#### 基本信息:

- 充分的免疫表型分析以确定诊断<sup>c,d</sup>

▶ IHC 面板: CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、κ/λ、CD21  
或 CD23、细胞周期蛋白 D1  
有或无

▶ 流式细胞仪分析细胞表面标志

外周血和/或活检标本: \_

、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10

#### 在特定情况下有用:

- 分子分析检测: 抗原受体基因重排; *MYD88*用于区分 WM 与 MZL (如果存在浆细胞分化) 的突变状态; t(11; 18) 的 PCR
- 核型或 FISH: t(11; 18)、t(11; 14)、t(3; 14)
- FISH 或 PCR: t(14; 18)

CD21  
κ/λ

- 体检, 注意非胃部位<sup>a</sup>
- 体力状态
- CBC 分类计数
- 全面代谢检查
- 乳酸脱氢酶
- 乙肝检测<sup>e</sup> 如果计划使用利妥昔单抗
- 丙型肝炎检测
- C/A/P CT 和其他具有诊断质量对比的疑似部位
- 如果计划对 I、II 期疾病进行 RT 或全身治疗, 则全身 PET/CT 扫描至关重要
- 育龄妇女妊娠试验 (如果计划化疗或放疗)

#### 用于选定病例:

- 如果适合蒽环类或蒽环类药物为基础的治疗方案, 则进行超声心动图或 MUGA 扫描
- 骨髓活检±穿刺
- 内镜检查伴解剖部位多次活检<sup>f</sup>
- 使用造影剂的 MRI 进行神经系统评价或如果禁忌使用造影剂的 CT
- 头/颈、颅和眼附属器 MRI
- 自身免疫性疾病检测, 尤其是干燥综合征
- 关于生育问题和精子库的讨论
- SPEP

计 ▶

[参见初始  
治疗  
\(NGMLT-2\)](#)

<sup>a</sup> 典型的非胃部位包括: 肠 (小和大)、乳腺、头颈部、肺、硬脑膜、眼附属器、卵巢、腮腺、前列腺和唾液腺。据报道, 感染因子与许多非胃部位相关, 但在美国管理不需要检测这些感染微生物。

<sup>b</sup> 本指南涉及非皮肤性; 对于原发性皮肤边缘区淋巴瘤, 参见 [NCCN 原发性皮肤 B 细胞淋巴瘤指南](#)。

<sup>c</sup> 典型免疫表型: CD10-、CD5-、CD20 +、CD23-/+、CD43-/+、cyclin D1-、BCL2-滤泡。

<sup>d</sup> 见免疫表型/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 (NHODG-A)。

<sup>e</sup> 由于免疫治疗 + 化疗存在再激活风险, 因此适合进行乙型肝炎检测。对于无危险因素的患者, 检测包括乙型肝炎表面抗原和核心抗体。对于有危险因素或既往有乙肝病史的患者, 加用 e 抗原 (见 NHODG-B)。如果为阳性, 检查病毒载量, 并考虑咨询胃肠病学家。



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines Version 1.2020

## Extranodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma

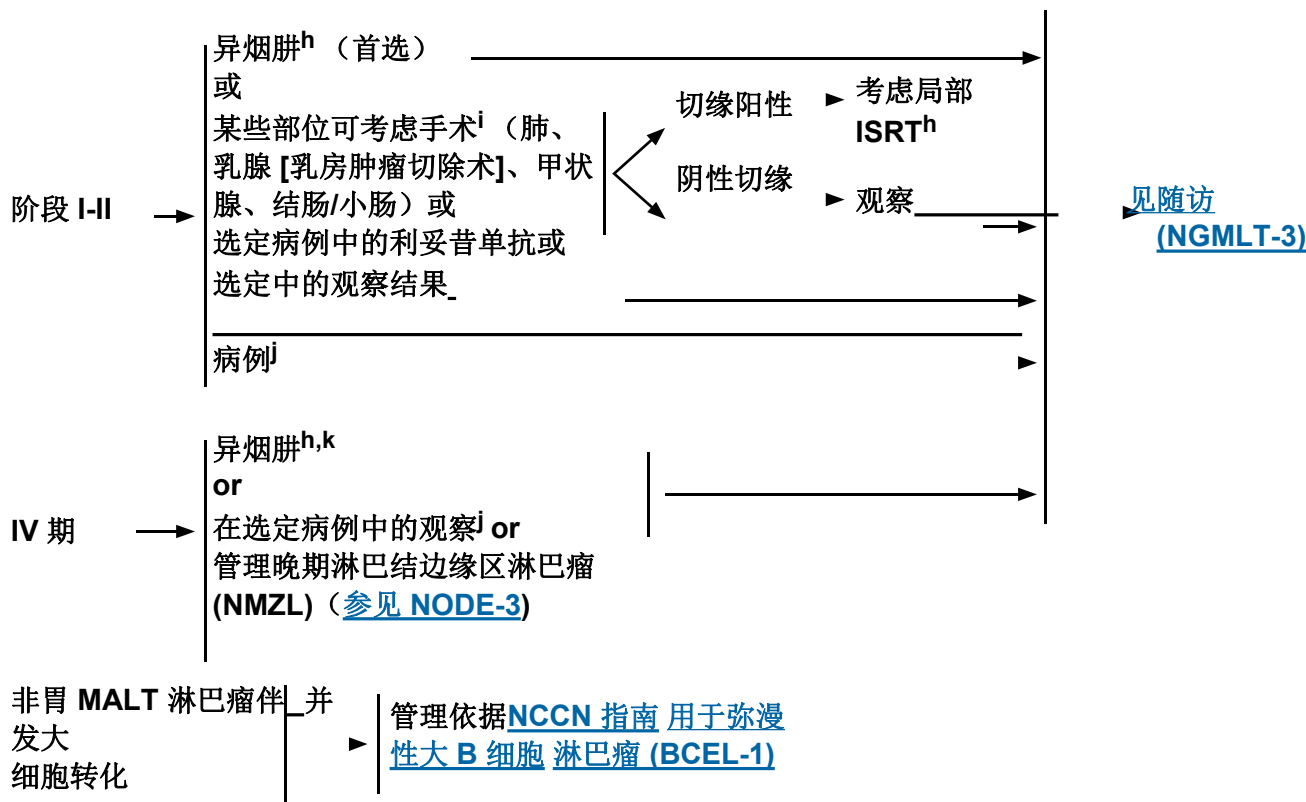
### Nongastric MALT Lymphoma (Noncutaneous)

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

如果认为主要部位是头部/颈部或肺部，则应考虑上消化道内镜检查。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

#### 分期初始治疗<sup>g</sup> 随访



<sup>g</sup> 基于眼部和皮肤边缘区淋巴瘤对抗生素的轶事反应，一些医生将在开始其他治疗前给予多西环素的经验性疗程。

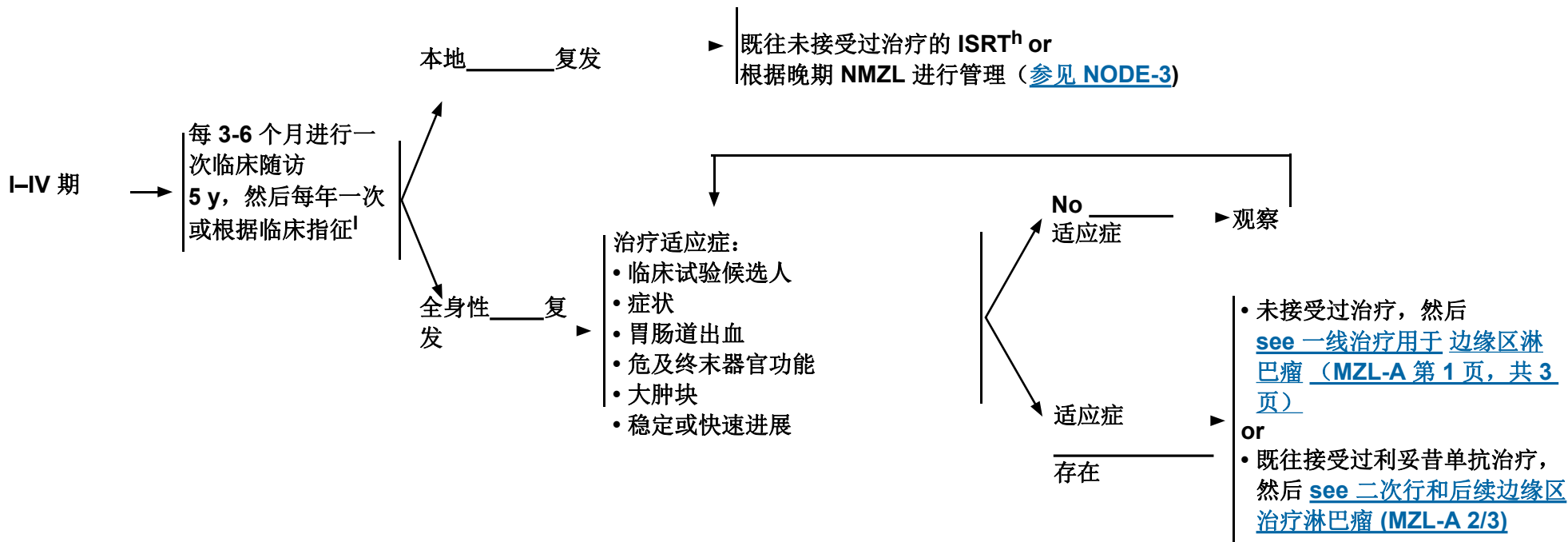
<sup>h</sup> 见[放射治疗原则 \(NHODG-D\)](#)。

<sup>i</sup> 为充分诊断而手术切除可能是治疗疾病的适当方法。

<sup>j</sup> 对于诊断性活检为切除的患者，或者 RT 可能导致显著发病率的患者，可以考虑进行观察。

<sup>k</sup> 可能需要多个部位的确定性治疗（例如，无其他疾病证据的双眼眶疾病）或有症状部位的姑息治疗。

#### 阶段随访



<sup>h</sup> 见放射治疗原则 (NHODG-D).

<sup>1</sup> 随访包括既往根据临床指征进行的诊断检查和成像。

### 其他诊断试验<sup>a</sup> 基本工作:

### 基本信息:

- 充分的免疫表型分析以确定诊断<sup>b,c</sup>
  - ▶ IHC 组: CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、κ/λ、CD21 或 CD23、细胞周期蛋白 D1 伴或不伴
  - ▶ 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记分析: κ/λ、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10
- 儿科 NMZL 应考虑局部轻患者的疾病。

### 在特定情况下有用:

- 分子分析检测: 抗原受体基因重排; **MYD88**用于区分 WM 与 MZL (如果存在浆细胞分化) 的突变状态; t(11; 18) 的 PCR
- 核型或 FISH: t(11; 18)、t(1; 14)、del(13q)、del(7q)
- FISH 或 PCR: t(14; 18)

年 ▶

- 体能状态体格检查
- CBC 分类计数
- 全面代谢检查
- 乳酸脱氢酶
- 乙肝检测<sup>d</sup> 如果计划使用利妥昔单抗
- 丙型肝炎检测
- C/A/P CT 或其他具有诊断质量对比的疑似部位
- 如果计划对 I、II 期疾病进行 RT 或全身治疗, 则全身 PET/CT 扫描至关重要
- 记录临床 I-II 期疾病的骨髓活检 + 穿刺<sup>e</sup>
- 评价以排除结外原发部位
  - ▶ 颈部淋巴结: 眼、腮腺、甲状腺和唾液腺
  - ▶ 腋窝淋巴结: 肺、乳腺和皮肤
  - ▶ 纵隔/肺门淋巴结: 肺
  - ▶ 腹部淋巴结: 脾和胃肠道
  - ▶ 腹股沟/髂淋巴结: 胃肠道和皮肤
- 育龄妇女妊娠试验 (如果计划化疗或 RT)

### 用于选定病例:

- 如果适合蒽环类或蒽环类药物为基础的治疗方案, 则进行超声心动图或 MUGA 扫描
- 适当时进行额外成像
- 关于生育问题和精子库的讨论
- SPEP

I 期、II 期见  
**NODE-2**

III、IV 期参见  
**NODE-3**

<sup>a</sup> NMZL 罕见, 最常发生为结外 MALT 扩散; 还必须与淋巴结 FL、MCL、淋巴浆细胞淋巴瘤和 CLL 区分, 所有这些疾病均更常见。

<sup>b</sup> 典型免疫表型: CD10-、CD5-、CD20 +、CD23-/+、CD43-/+、cyclin D1-、BCL2-滤泡。

<sup>c</sup> 参见免疫表型/基因检测在以下疾病鉴别诊断中的应用 [成熟 B 细胞和 NK/T 细胞肿瘤 \(NHODG-A\)](#)。

<sup>d</sup> 由于免疫治疗 + 化疗存在再激活风险, 因此适合进行乙型肝炎检测。检测项目包括乙肝表面抗原和核心抗体针对无风险因素的患者。对于有危险因素或既往有乙肝病史的患者, 加用 e 抗原 (见 [NHODG-B](#))。如果为阳性, 检查病毒载量, 并考虑咨询胃肠病学家。

<sup>e</sup> 双侧或单侧组织芯活检 > 2 cm。如果考虑替伊莫单抗, 建议双侧核芯, 病理学家应提供百分比





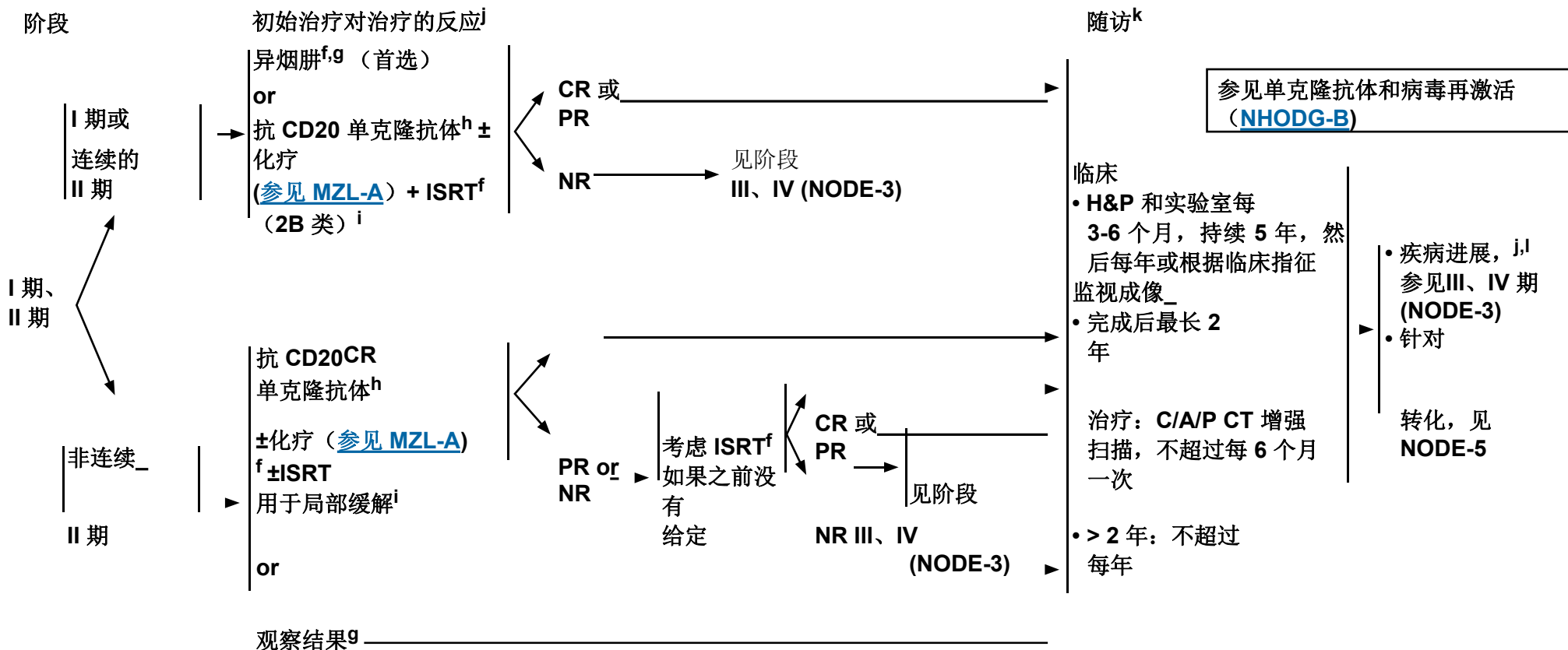
National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines Version 1.2020

## Nodal Marginal Zone Lymphoma

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



<sup>f</sup> 见放射治疗原则 (NHODG-D).

<sup>g</sup> 在与放射肿瘤学家协商后，如果 ISRT 或全身治疗的潜在毒性超过潜在临床获益，则可能适合进行观察。

<sup>h</sup> 抗 CD20 单克隆抗体包括利妥昔单抗或 obinutuzumab。Obinutuzumab 不适用于单药治疗。

<sup>i</sup> 开始化疗或更长时间的延长放疗可以改善 FFS，但尚未显示可改善总生存期。这些是治疗选择。

<sup>j</sup> 见 Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 (NHODG-C)。PET/CT 扫描应通过 PET 五点量表 (5-PS) 进行解释。

<sup>k</sup> 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成像。有临床指征时应进行影像学检查。有关监视成像，请参见讨论用于共识成像建议。

<sup>l</sup> 考虑疾病进展患者发生组织学转化的可能性，尤其是当 LDH 水平升高、单个部位不成比例地生长、发生结外疾病或出现新的 B 症状时。如果临床怀疑转化，FDG-PET 可能有助于识别疑似转化的区域。FDG-PET 扫描显示明显的异质性或 FDG 高亲和力部位可能提示转化，活检应指向 FDG 高亲和力区域。功能成像不能取代

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

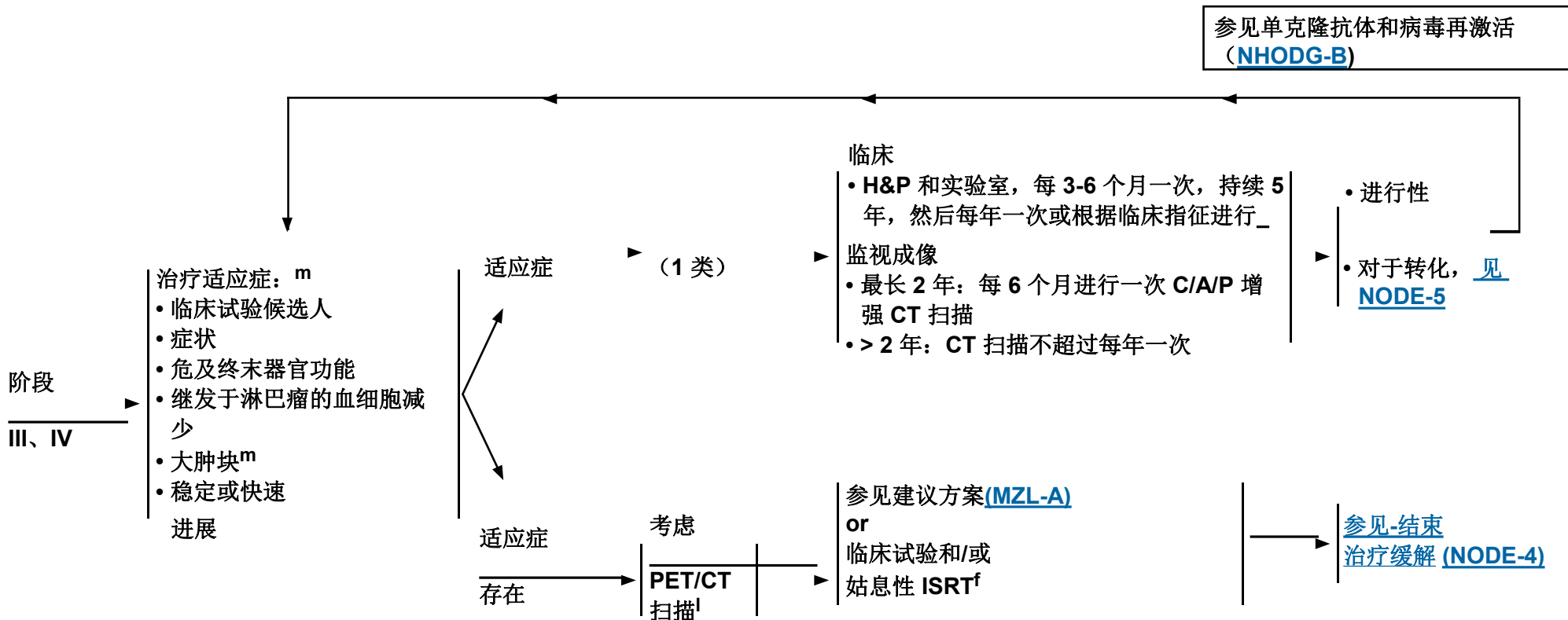
# NCCN Guidelines Version 1.2020

## Nodal Marginal Zone Lymphoma

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

### 阶段管理和随访<sup>k</sup>



<sup>f</sup> 见放射治疗原则 (NHODG-D).

<sup>j</sup> 见 Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 (NHODG-C)。PET/CT 扫描应通过 PET 五点量表 (5-PS) 进行解释。

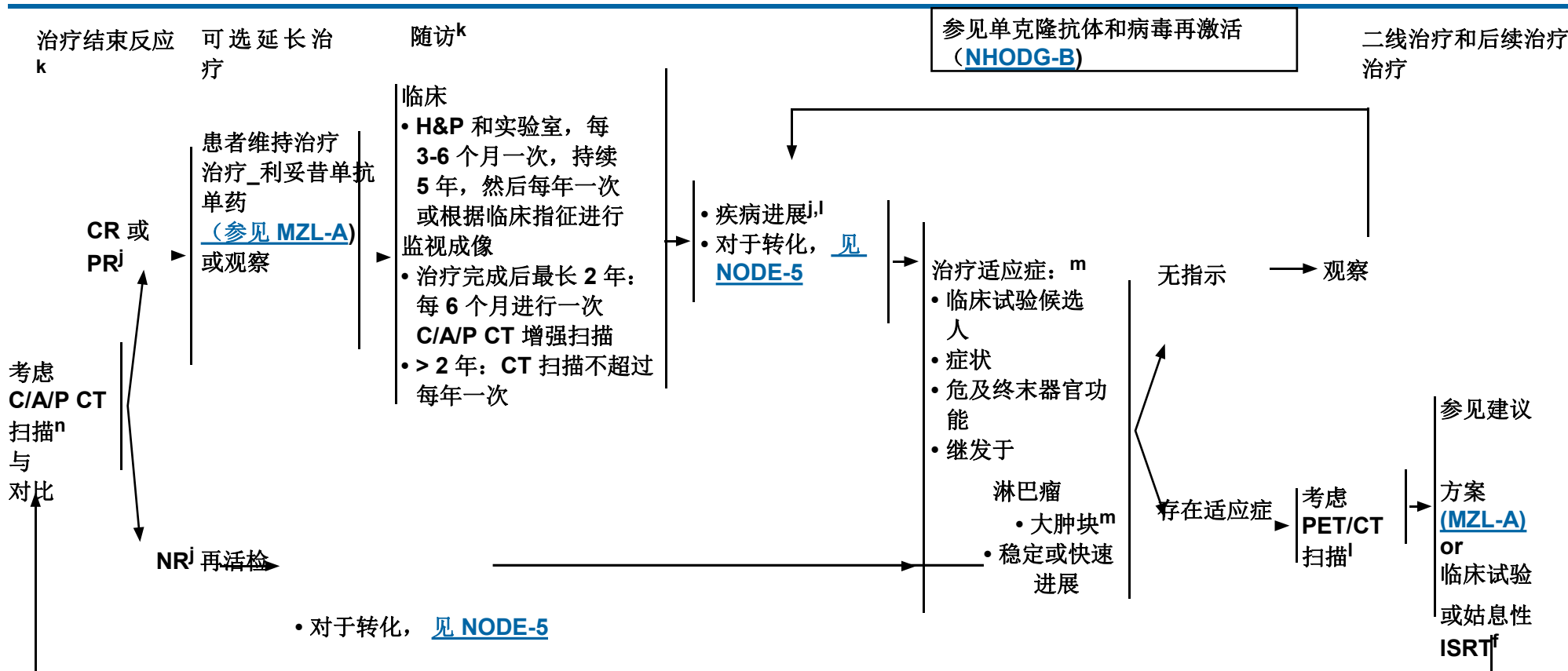
<sup>k</sup> 随访包括根据临床指征在检查期间使用相同模式进行的诊断检查和成像。有临床指征时应进行影像学检查。有关监视成像, 请参见讨论用于共识成像建议。

<sup>l</sup> 考虑疾病进展患者发生组织学转化的可能性, 尤其是当 LDH 水平升高、单个部位不成比例地生长、发生结外疾病或出现新的 B 症状时。如果临床怀疑转化, FDG-PET 可能有助于识别疑似转化的区域。FDG-PET 扫描显示明显的异质性或 FDG 高亲和力部位可能提示转化, 活检应指向 FDG 高亲和力区域。功能成像不能取代活检来诊断转化。如果组织学证实转化, 则采用以蒽环类药物为基础的治疗。参见转化管理 (NODE-5)。

<sup>m</sup> 参见 GELF 标准 (FOLL-A)。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



<sup>f</sup> 见放射治疗原则 (NHODG-D).

<sup>j</sup> 见 Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 (NHODG-C)。PET/CT 扫描应通过 PET 五点量表 (5-PS) 进行解释。

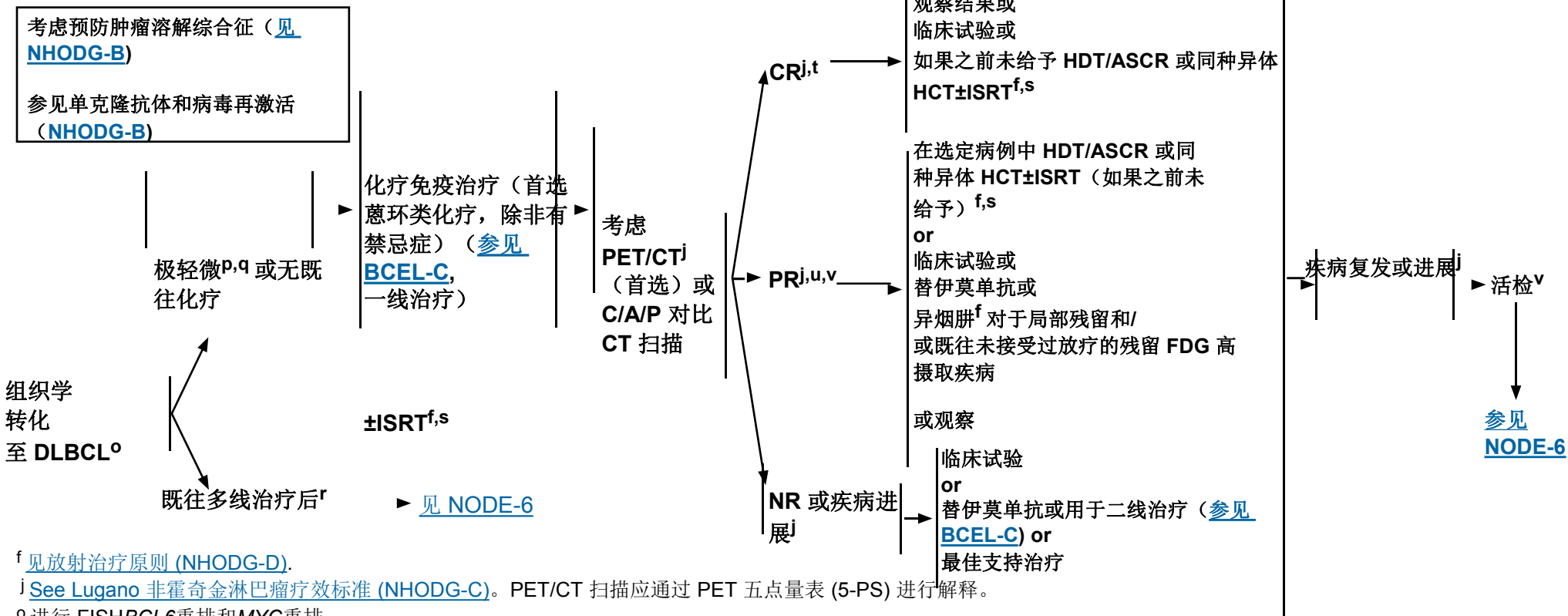
<sup>k</sup> 随访包括根据临床指征在检查期间使用相同模式进行的诊断检查和成像。有临床指征时应进行影像学检查。有关监视成像, 请参见讨论用于共识成像建议。

<sup>l</sup> 考虑疾病进展患者发生组织学转化的可能性, 尤其是当 LDH 水平升高、单个部位不成比例地生长、发生结外疾病或出现新的 B 症状时。如果临床怀疑转化, FDG-PET 可能有助于识别疑似转化的区域。FDG-PET 扫描显示明显的异质性或 FDG 高亲和力部位可能提示转化, 活检应指向 FDG 高亲和力区域。功能成像不能取代活检来诊断转化。如果组织学证实转化, 则采用以蒽环类药物为基础的治疗。参见转化管理 (NODE-5)。

<sup>m</sup> 参见 GELF 标准 (FOLL-A)。

<sup>n</sup> PET 阳性 PR 与 PFS 缩短相关 (见讨论); 然而, 在这个关头的额外的治疗没有被证明改变结果。

### 向弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的组织细胞转化



<sup>f</sup> 见放射治疗原则 (NHODG-D).

<sup>j</sup> See [Lugano 非霍奇金淋巴瘤疗效标准 \(NHODG-C\)](#). PET/CT 扫描应通过 PET 五点量表 (5-PS) 进行解释。

<sup>o</sup> 进行 FISHBCL6重排和MYC重排。

<sup>p</sup> ISRT 单药或包括利妥昔单抗在内的一个疗程的单药治疗。

<sup>q</sup> NGS 可能对治疗选择有用。

<sup>r</sup> 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。

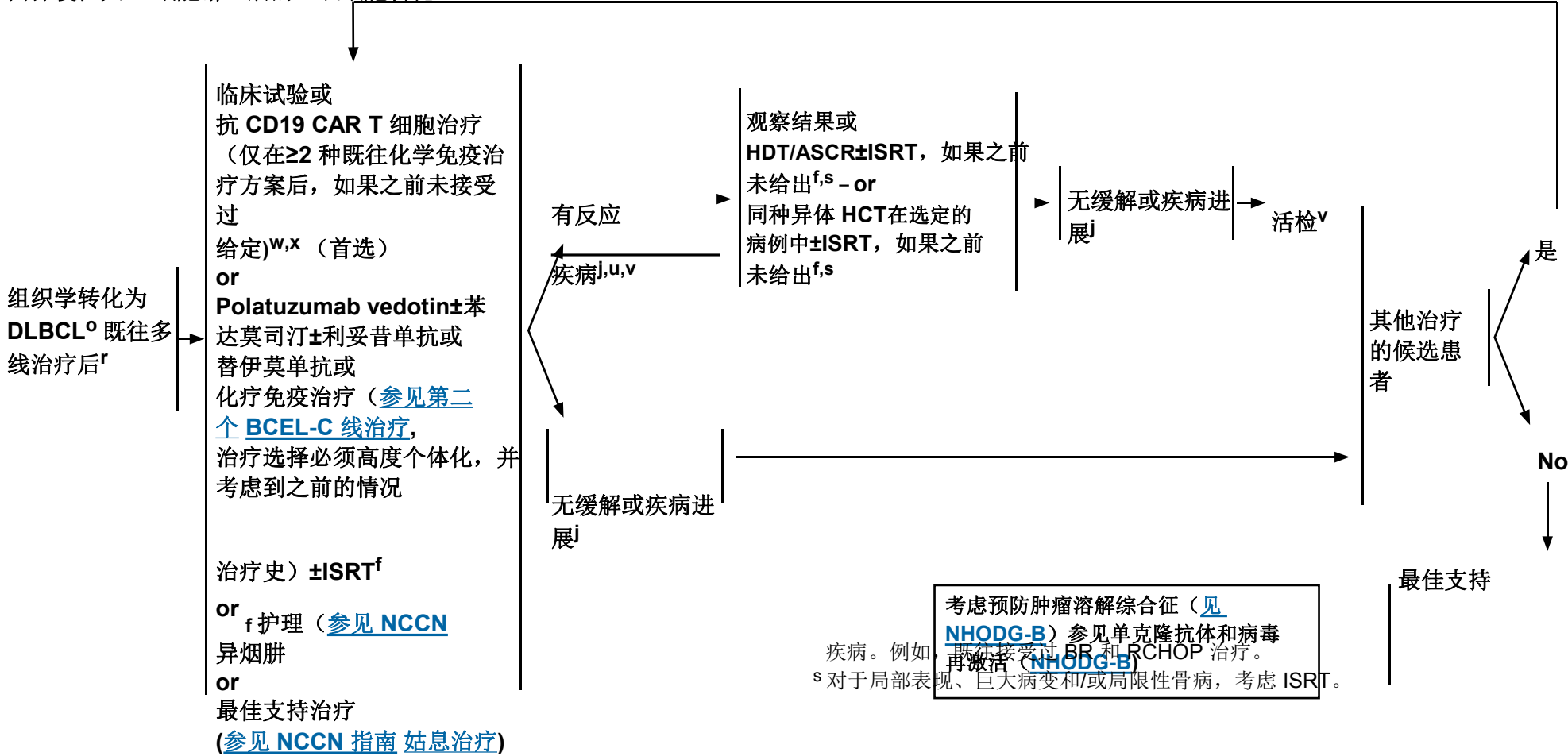
<sup>s</sup> 对于局部表现、巨大病变和/或局限性骨病, 考虑 ISRT。

<sup>t</sup> 如果转换与广泛的 MZL 共存, 则考虑维持 (见 [NODE-4](#), [可选扩展治疗](#))。

<sup>u</sup> 如果进行自体干细胞挽救治疗, 考虑在移植前进行额外的全身治疗±ISRT 以诱导 CR。

<sup>v</sup> 如果在额外治疗前 PET 阳性, 应强烈考虑重复活检, 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 [NODE-4](#)。如果活检结果为阴性, 则遵循 CR 途径。

### 向弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的组织细胞转化



<sup>f</sup> 见放射治疗原则 (NHODG-D).

<sup>j</sup> See Lugano 非霍奇金淋巴瘤疗效标准 (NHODG-C)。PET/CT 扫描应通过 PET 五点量表 (5-PS) 进行解释。

<sup>o</sup> FISH 用于 BCL6 重排和 MYC 重排。

<sup>r</sup> 这包括 ≥2 种惰性或转化的化学免疫治疗方案



- u 如果进行自体干细胞挽救治疗，考虑在移植前进行额外的全身治疗 ±ISRT 以诱导 CR。
- v 如果在额外治疗前 PET 阳性，应强烈考虑重复活检，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 [NODE-4](#)。如果活检结果为阴性，则遵循 CR 途径。
- w 见 [嵌合抗原受体 \(CAR\) 患者治疗指南](#) [T 细胞疗法 \(BCEL-D\)](#)。
- x 患者应接受至少一种以蒽环类药物或蒽环类药物为基础的治疗方案，除非存在禁忌症。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



其他诊断试验<sup>a</sup> 基本工作:

基本信息:

- 充分的免疫表型分析以确定诊断<sup>b,c</sup>
  - ▶ IHC 面板: CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、κ/λ、CD21 或 CD23、细胞周期蛋白 D1、IgD、CD43、膜联蛋白 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记分析: κ/λ、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10、CD43、CD103

在特定情况下有用:

- 分子分析检测: 抗原受体基因重排; *MYD88* 如果存在浆细胞分化, 用于区分 WM 与 MZL 的突变状态; *BRAF* 通过 IHC 或测序区分 MZL 和 HCL 的突变状态; t(11; 18) 的 PCR
- 核型或 FISH: CLL 组合; t(11; 18)、t(11; 14)、del(7q)
- FISH 或 PCR: t(14; 18)

- 体能状态体格检查
- CBC 分类计数
- 全面代谢检查
- 乳酸脱氢酶
- 乙肝检测<sup>d</sup> 如果计划使用利妥昔单抗
- 丙型肝炎检测
- C/A/P CT 或其他具有诊断质量对比的疑似部位
- 骨髓活检±穿刺
- SPEP 和/或免疫球蛋白定量水平
- 育龄妇女妊娠试验 (如果计划化疗或 RT)

用于选定病例:

- 全身 PET/CT 扫描
- 适当时进行额外成像
- 关于生育问题和精子库的讨论
- 血液免疫固定 (针对升高免疫球蛋白或 SPEP 阳性)
- 冷球蛋白类
- 直接 Coombs 试验

参见 管理  
(SPLN-2)

<sup>a</sup> SMZL 在脾切除术时最明确诊断, 因为免疫表型无特异性, 骨髓形态学特征可能无诊断价值。然而, SMZL 的诊断可能是基于骨髓±外周血受累, 伴有免疫球蛋白 (Ig 轻链限制的小淋巴细胞缺乏其他小 B 细胞肿瘤 (CD5、CD10、细胞周期蛋白 D1) 的特征性表现。可能发生浆细胞样分化, 石蜡切片上可检测到胞浆 Ig。在这种情况下, 鉴别诊断可能包括淋巴浆细胞性淋巴瘤。骨髓具有特征性的窦内淋巴细胞浸润, 如果免疫表型一致, 单纯骨髓活检可强烈提示诊断。

<sup>b</sup> 典型免疫表型: CD10<sup>-</sup>、CD5<sup>-</sup>、CD20<sup>+</sup>、CD23<sup>-/+</sup>、CD43<sup>-/+</sup> 和细胞周期蛋白 D1<sup>-</sup>、BCL2-滤泡、膜联蛋白 A1 和 CD103<sup>-</sup> (区别于毛细胞白血病) 同时表达 IgM 和 IgD。

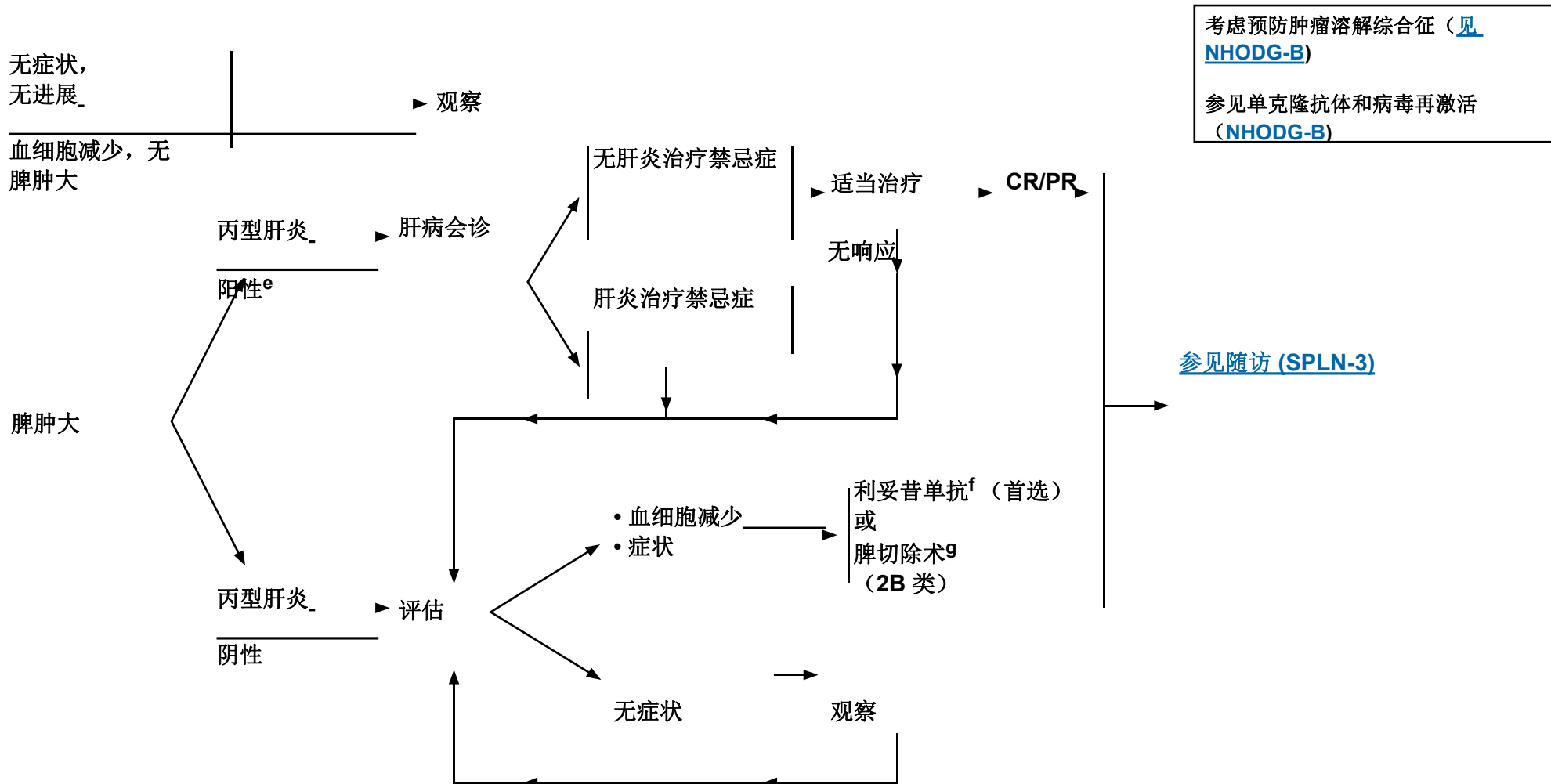
<sup>c</sup> 参见免疫表型/基因检测在以下疾病鉴别诊断中的应用 [成熟 B 细胞和 NK/T 细胞淋巴瘤 \(NHODG-A\)](#)。

<sup>d</sup> 由于免疫治疗 + 化疗存在再激活风险, 因此适合进行乙型肝炎检测。对于无危险因素的患者, 检测包括乙型肝炎表面抗原和核心抗体。对于有危险因素或既往有乙肝病史的患者, 加用 e 抗原 (见 [NHODG-B](#))。如果为阳性, 检查病毒载量, 并考虑咨询胃肠病学家。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

## 临床表现管理随访

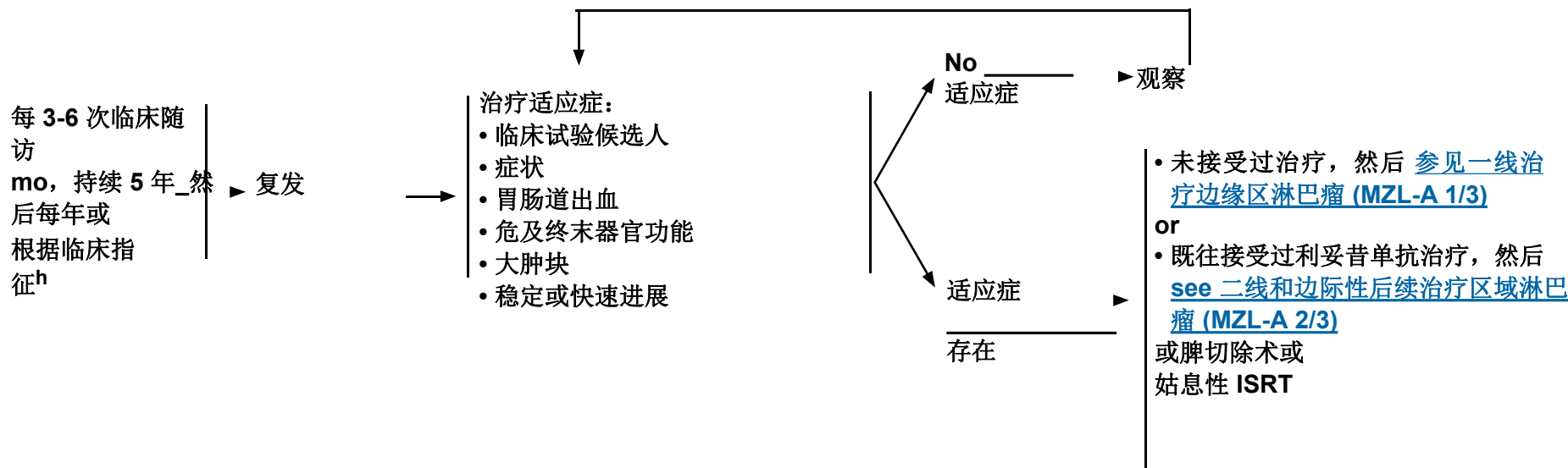


<sup>e</sup> 如果有肝脏受累和丙型肝炎阳性，采用适当的丙型肝炎治疗方案进行治疗。

<sup>f</sup> Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, et al. 脾边缘区淋巴瘤和边缘区淋巴瘤患者接受利妥昔单抗联合或不联合化疗或单纯化疗的结局。Cancer 2006;107:125-135.

<sup>g</sup> 脾切除术前至少 2 周应接种肺炎球菌、脑膜炎球菌和乙型肝炎疫苗。

随访



<sup>h</sup> 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成像。

建议的治疗方案<sup>a、b、c</sup>

FDA 批准的生物类似药是利妥昔单抗的适当替代品。

### 一线治疗

- 首选方案（按字母顺序排列）
  - ▶ 苯达莫司汀 + 利妥昔单抗
  - ▶ **RCHOP**（利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松）
  - ▶ **RCVP**（利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松）
  - ▶ 利妥昔单抗（**375 mg/m<sup>2</sup>**每周一次，共 4 次）用于 **SMZL**
- 其他推荐方案（按字母顺序排列）
  - ▶ 替伊莫单抗<sup>d</sup>（**2B** 类）
  - ▶ 来那度胺 + 利妥昔单抗（**2B** 类）
  - ▶ 利妥昔单抗（**375 mg/m<sup>2</sup>**每周一次，共 4 次）用于结外（**MALT**）和淋巴结 **MZL**

### 一线扩展治疗（可选）

- 如果最初接受利妥昔单抗单药治疗，巩固治疗  
利妥昔单抗 **375 mg/m<sup>2</sup>** 每 12 周一次，持续 2 年

参见 [MZL-A 2 的二线治疗和后续治疗3](#)

### 老年或虚弱患者的一线治疗（如果主治医师认为上述均不可耐受）

- 首选方案
  - ▶ 利妥昔单抗（首选）（**375 mg/m<sup>2</sup>**每周 1 次，共 4 次）
- 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

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

<sup>a</sup> 方案见参考文献（[MZL-A 3/3](#)）。

<sup>b</sup> 初始治疗的选择需要考虑许多因素，包括年龄、合并症和未来治疗的可能性（例如，HDT 伴 ASCR）。因此，治疗选择高度个体化。

<sup>c</sup> 患者通过静脉输注接受首剂利妥昔单抗全剂量后，可使用利妥昔单抗和透明质酸酶人皮下注射替代利妥昔单抗。利妥昔单抗与替伊莫单抗联合使用不能替代替伊莫单抗。

<sup>d</sup> 选择患者需要骨髓细胞结构充足，>15% 且 <25% 的淋巴瘤累及骨髓，血小板 >100,000。对于既往接受过自体干细胞抢救的患者，强烈建议将替伊莫单抗转诊至三级医疗中心。如果考虑使用替伊莫单抗，建议使用双侧骨髓芯，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。截至 2010 年，更新提示 RIT 增加 MDS 风险的趋势。对于接受 RIT 的患者，建议对 MDS 标志物进行细胞遗传学/FISH 评估。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

建议的治疗方案<sup>a、b、c</sup>

FDA 批准的生物类似药是利妥昔单抗的适当替代品。

二线及后续治疗

- 首选方案（按字母顺序排列）
  - ▶ 苯达莫司汀 + obinutuzumab（如果既往接受苯达莫司汀治疗，不推荐使用）
  - ▶ 苯达莫司汀 + 利妥昔单抗（如果既往接受苯达莫司汀治疗，则不推荐使用）（可考虑用于淋巴结 MZL 和结外 [MALT] 淋巴瘤）
  - ▶ 伊布替尼<sup>e</sup>
  - ▶ 来那度胺 + 利妥昔单抗（可考虑用于淋巴结 MZL 和结外 [MALT] 淋巴瘤）
  - ▶ RCHOP（利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松）
  - ▶ RCVP（利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松）
- 其他推荐方案（按字母顺序排列）
  - ▶ 替伊莫单抗<sup>d</sup>（2B 类）
  - ▶ PI3K 抑制剂（2 种既往治疗后复发/难治）<sup>e</sup>
    - ◇ Copanlisib
    - ◇ Duvelisib
    - ◇ Idelalisib
  - ▶ 利妥昔单抗（如果缓解持续时间较长）

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

<sup>a</sup> 方案见参考文献（[MZL-A 3/3](#)）。

<sup>b</sup> 初始治疗的选择需要考虑许多因素，包括年龄、合并症和未来治疗的可能性（例如，HDT 伴 ASCR）。因此，治疗选择高度个体化。

<sup>c</sup> 患者通过静脉输注接受首剂利妥昔单抗全剂量后，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。利妥昔单抗与替伊莫单抗联合使用不能替代替伊莫单抗。

<sup>d</sup> 选择患者需要骨髓细胞结构充足，>15% 且 <25% 的淋巴瘤累及骨髓，血小板 >100,000。对于既往接受过自体干细胞抢救的患者，强烈建议将替伊莫单抗转诊至三级医疗中心。如果考虑使用替伊莫单抗，建议使用双侧骨髓芯，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。截至 2010 年，更新提示 RIT 增加 MDS 风险的趋势。对于接受 RIT 的患者，建议对 MDS 标志物进行细胞遗传学/FISH 评估。

<sup>e</sup> [见使用小分子抑制剂的特殊注意事项 \(NHODG-E\)](#)。

老年或虚弱患者的二线治疗和后续治疗（如果主治医师认为上述均不可耐受）

- 首选方案（按字母顺序排列）
  - ▶ 伊布替尼<sup>e</sup>
  - ▶ 来那度胺 + 利妥昔单抗
  - ▶ 利妥昔单抗（375 mg/m<sup>2</sup>每周 1 次，共 4 次）
- 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

二线巩固治疗或延长给药（可选）

- 首选方案
  - ▶ 如果采用苯达莫司汀 + obinutuzumab 治疗复发性疾病，则 obinutuzumab 维持治疗利妥昔单抗难治性疾病（1 g，每 8 周一次，共 12 次给药）
- 其他推荐方案
  - ▶ 自体干细胞抢救大剂量治疗
  - ▶ 高度选择患者的异基因造血细胞移植

淋巴结 MZL 向 DLBCL 的组织学转化

- 抗 CD19 CAR T 细胞治疗（仅≥2 次既往治疗后）
  - 化疗-免疫治疗方案<sup>f,g</sup>
  - ▶ Axicabtagene ciloleucel
  - ▶ Tisagenlecleucel



患者应至少接受过一种以蒽环类药物或蒽环类药物为基础的治疗方案，除非存在禁忌症。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

### 其他诊断试验

#### 基本信息:

- 充分的免疫表型分析以确定诊断<sup>a,b</sup>
  - ▶ IHC 面板: CD20、CD3、CD5、细胞周期蛋白 D1、CD10、CD21、CD23、BCL2、BCL6、TP53、Ki-67<sup>c</sup> 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记分析: κ/λ、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10
- TP53 测序 (典型 MCL 患者与预期前期移植)<sup>e</sup> 期侵袭性临床病程, 尤其是在以下情况下

#### 在特定情况下有用:

- 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<sup>d</sup> MCL; 也可能有助于诊断 CCND1-MCL。
- 核型或 FISH: t(11; 14)、t(14; 18)、CLL 组合
- 外周血和/或活检标本流式细胞仪分析细胞表面标志物: CD200

预

### 工作

#### 基本信息:

- 体格检查: 注意淋巴结区域, 包括 Waldeyer 环, 以及肝脏和脾脏的大小
  - 体力状态
  - B 症状
  - CBC 分类计数
  - 全面代谢检查
  - 乳酸脱氢酶
  - C/A/P CT 与诊断质量对比
  - 如果计划对 I、II 期疾病进行 RT 或全身治疗, 则全身 PET/CT 扫描至关重要
  - 乙肝检测<sup>f</sup> 如果计划使用利妥昔单抗
  - 如果适合蒽环类或蒽环类药物为基础的治疗方案, 则进行超声心动图或 MUGA 扫描
  - 育龄妇女妊娠试验 (如果计划化疗或 RT)
- #### 在特定情况下有用:
- 内镜/结肠镜检查<sup>g</sup>
  - 骨髓活检±穿刺
  - 颈部 CT 增强
  - 尿酸
  - β-2-微球蛋白
  - 丙型肝炎检测
  - 腰椎穿刺 (针对急变或 CNS 症状)
  - 关于生育问题和精子库的讨论

[参见阶段 I、II 诱导治疗 \(MANT-2\)](#)

[见阶段 II 体积较大, III, IV 诱导治疗 \(MANT-3\)](#)

<sup>a</sup> 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, 应进行细胞周期蛋白 D1 染色或 t(11; 14) FISH。有罕见的病例为 CCND1-具有其他典型免疫表型的 MCL (< 5%)。

<sup>b</sup> 参见免疫表型/基因检测在以下疾病鉴别诊断中的应用 [成熟 B 细胞和 NK/T 细胞肿瘤 \(NHODG-A\)](#)。

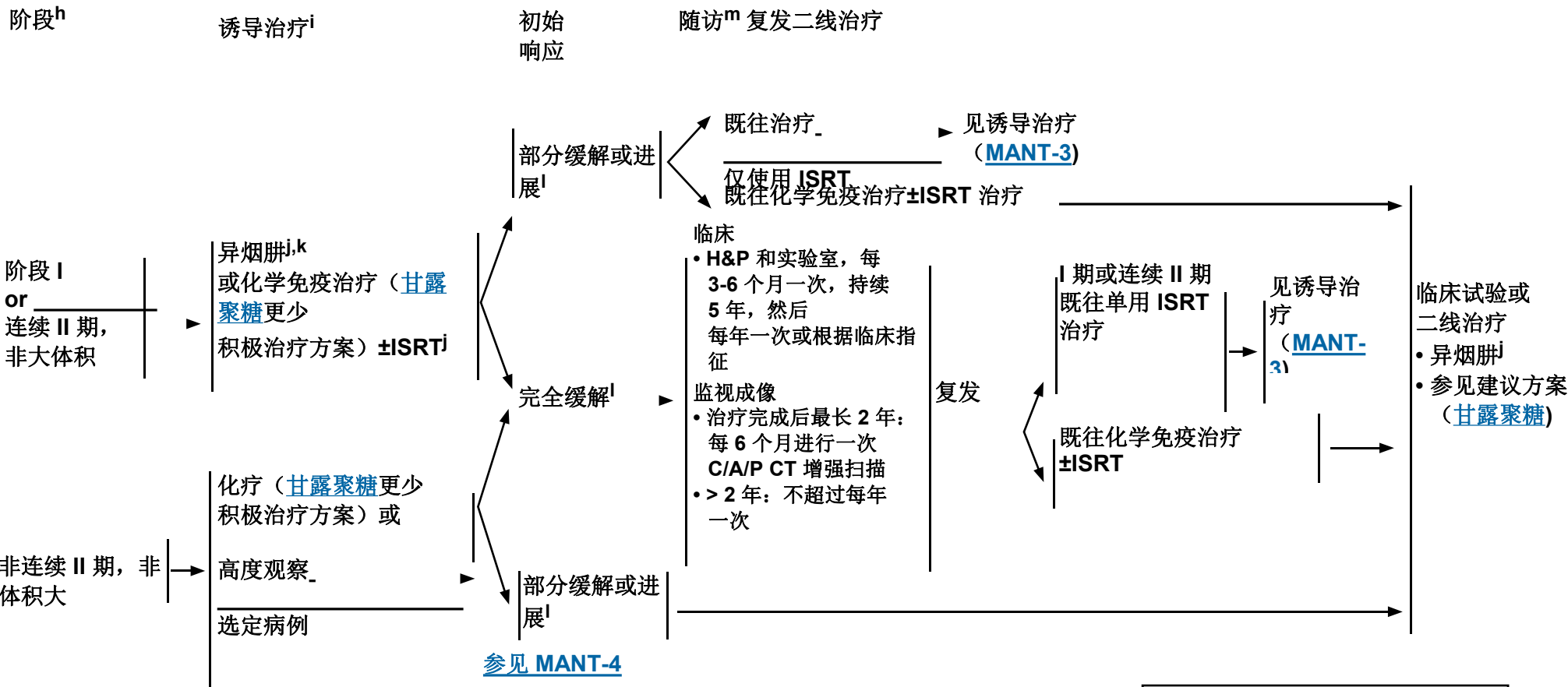
<sup>c</sup> 淋巴结中 Ki-67 增殖分数 < 30% 与预后更有利有关。

<sup>d</sup> 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 增殖分数 < 10%。









<sup>h</sup> 局限性表现极为罕见。

<sup>i</sup> 出于计划目的，建议早期转诊接受干细胞抢救的高剂量治疗。

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

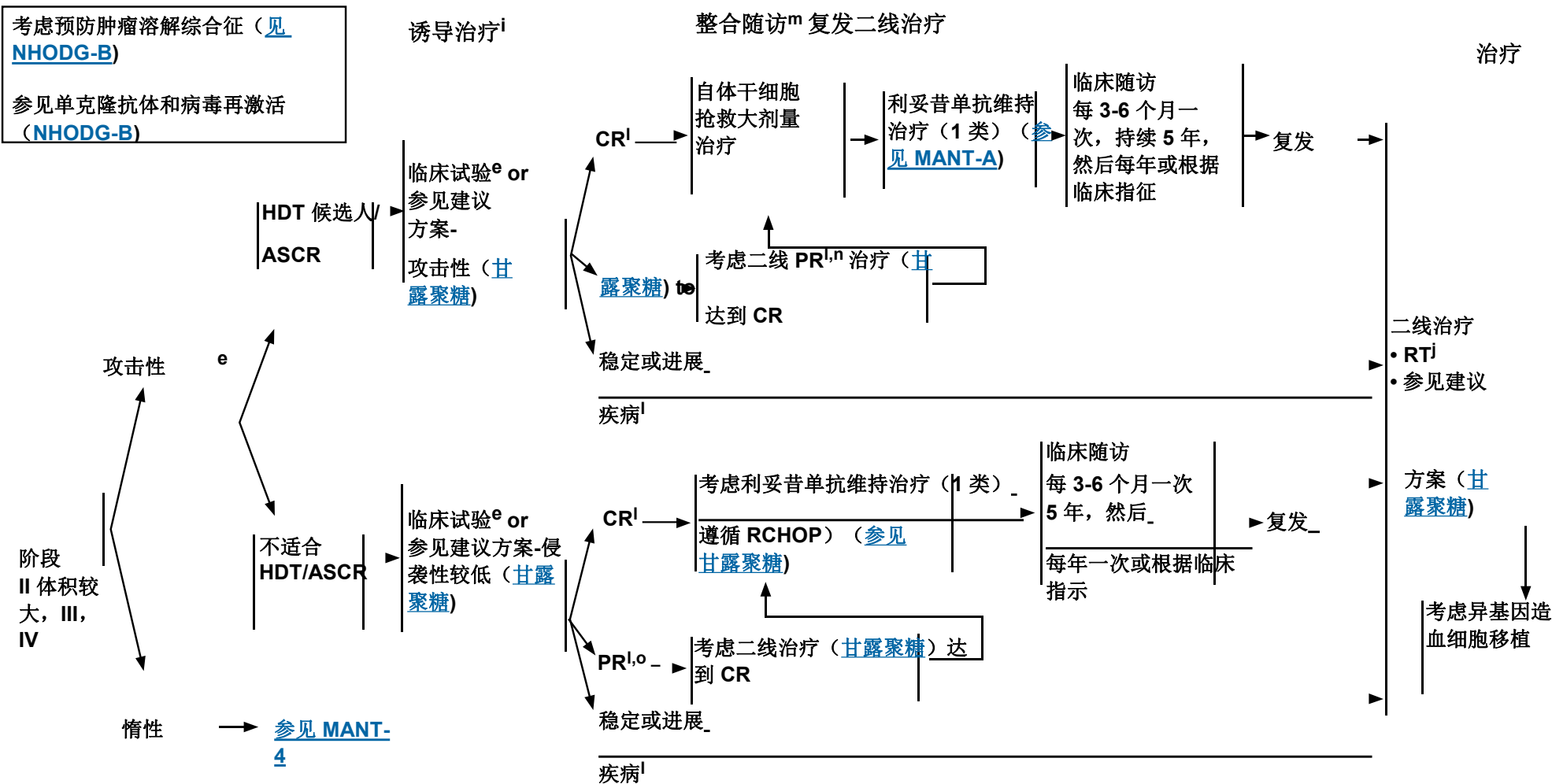
<sup>k</sup> Leitch HA、Gascoyne RD、Chhanabhai M 等人局限期套细胞淋巴瘤。Ann Oncol 2003;14:1555-1561.

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

<sup>m</sup> 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成像。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



<sup>e</sup> TP53 突变与接受常规治疗 (包括移植) 的患者的不良预后相关。强烈建议对这些患者进行临床试验。

<sup>i</sup> 出于计划目的, 建议早期转诊接受干细胞抢救的高剂量治疗。

<sup>j</sup> 见放射治疗原则 (NHODG-D)。

<sup>l</sup> 见 Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 (NHODG-C)。

<sup>m</sup> 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成像。

<sup>n</sup> 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 的患者可接受额外治疗以获得 CR。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines Version 1.2020

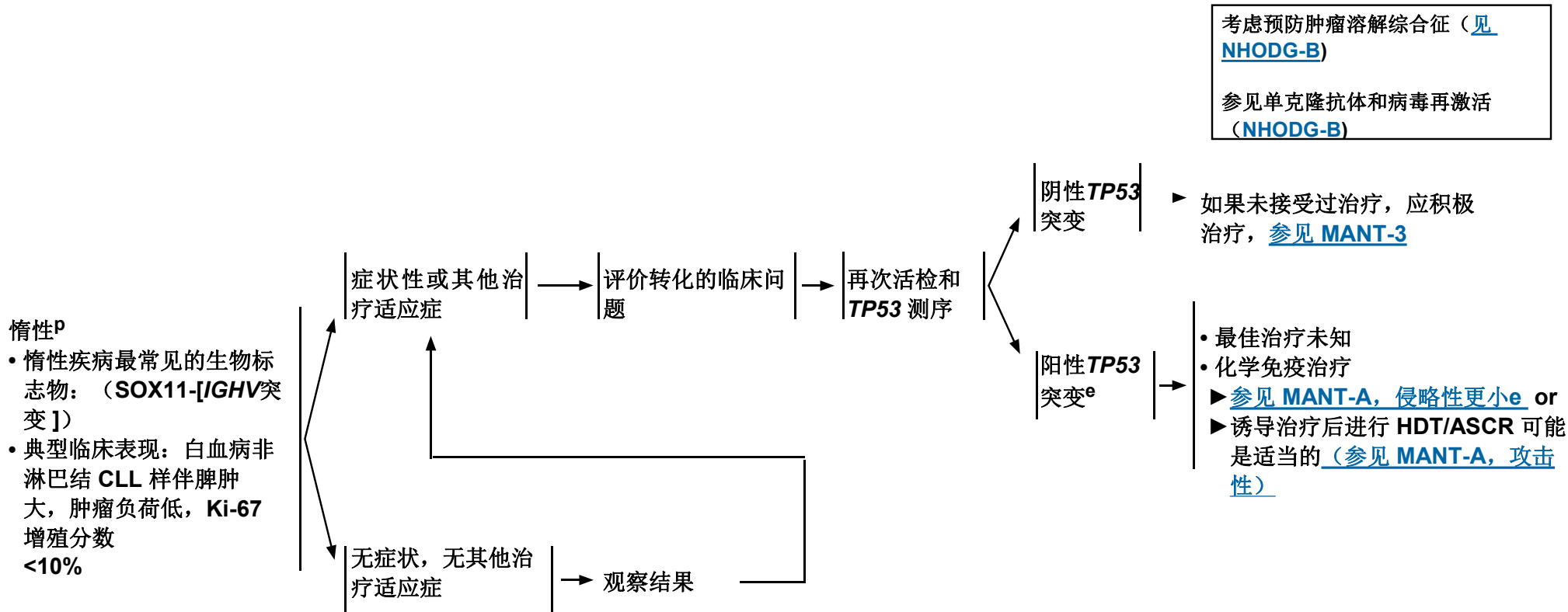
## Mantle Cell Lymphoma

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

目标是在 HD/ASCR。可观察到 PR 非常好或更佳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。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



<sup>e</sup> TP53 突变与接受常规治疗 (包括移植) 的患者的不良预后相关。强烈建议对这些患者进行临床试验。

<sup>P</sup> 描述代表最常见的惰性表现; 然而, 一些患者仅累及 GI 或血液/骨髓, 可能表达 SOX11, 并具有惰性病程。

### 建议的治疗方案<sup>a,b</sup>

FDA 批准的生物类似药是利妥昔单抗的适当替代品。

#### 诱导治疗

##### • 积极治疗

##### ▶ 首选方案

- ◇ 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）
- ◇ 替代 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
- ◇ 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<sup>c</sup>（注：关于是否需要采用 HDT/ASCR 整合，存在矛盾数据。）

##### ▶ 其他推荐方案

- ◇ 苯达莫司汀<sup>d</sup> + 利妥昔单抗（2B 类）

#### 强化治疗后巩固

- 大剂量治疗后自体干细胞抢救

#### HDT/ASCR 后的维护

- 利妥昔单抗维持治疗，每 8 周一次 ×3 年（1 类）

<sup>a</sup> 方案见参考文献 [MANT-A 第 3 页，共 4 页](#) 和 [MANT-A 第 4 页，共 4 页](#)。

<sup>b</sup> 患者通过静脉输注接受首剂利妥昔单抗全剂量后，可使用利妥昔单抗和透明质酸酶人皮下注射替代利妥昔单抗。利妥昔单抗与替伊莫单抗联合使用不能替代替伊莫单抗。

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> 在计划接受 HDT/ASCR 的患者中，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。

<sup>e</sup> 有一项随机试验证明 RCHOP 不优于 CHOP。

##### • 侵入性较小的治疗

##### ▶ 首选

- ◇ 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<sup>e</sup>
- ◇ 来那度胺 + 利妥昔单抗

##### ▶ 其他推荐方案

- ◇ 65 岁以上患者中的改良利妥昔单抗-HyperCVAD
- ◇ RBAC500（利妥昔单抗、苯达莫司汀、阿糖胞苷）

#### 侵入性较小治疗后的维持治疗

- 利妥昔单抗每 8 周一次，直至疾病进展或不耐受（1 类）  
RCHOP 后；改良利妥昔单抗-HyperCVAD 后 2-5 年）
- ▶ 前瞻性试验数据表明 BR 后无获益
- ▶ VR-CAP 后未测试，RBAC500

[参见 MANT-A 2/4 的二线治疗](#)

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

建议的治疗方案<sup>a,b</sup>

FDA 批准的生物类似药是利妥昔单抗的适当替代品。

二线治疗

- 部分缓解<sup>f</sup> 计划继续移植
  - ▶ 首选方案（按字母顺序排列）
    - ◇ 苯达莫司汀<sup>d</sup> ± 利妥昔单抗（如果之前未给予）
    - ◇ 硼替佐米 ± 利妥昔单抗
    - ◇ 来那度胺 ± 利妥昔单抗
    - ◇ RCHOP 或 VRCAP（如果之前未给出）
- 既往化学免疫治疗缓解持续时间短（< 预期中位 PFS）
  - ▶ 首选方案（按字母顺序排列）
    - ◇ BTK 抑制剂<sup>g</sup>
      - 阿卡鲁替尼<sup>h</sup>
      - 伊布替尼 ± 利妥昔单抗
      - 泽布替尼
    - ◇ 来那度胺 ± 利妥昔单抗
    - ◇ 氯霉素<sup>g</sup>
  - ▶ 其他推荐方案
    - ◇ 伊布替尼，<sup>g</sup> 来那度胺、利妥昔单抗（2B 类）
    - ◇ Venetoclax + 伊布替尼<sup>g</sup>（2B 类）

- 延长既往化学免疫治疗的缓解持续时间（> 预期的中位 PFS）
  - ▶ 首选方案（按字母顺序排列）
    - ◇ 苯达莫司汀 ± 利妥昔单抗（如果之前未给予）
    - ◇ 硼替佐米 ± 利妥昔单抗
    - ◇ BTK 抑制剂<sup>g</sup>
      - 阿卡鲁替尼<sup>h</sup>
      - 伊布替尼 ± 利妥昔单抗
      - 泽布替尼
    - ◇ 来那度胺 ± 利妥昔单抗
  - ▶ 其他推荐方案（按类别以字母顺序排列）
    - ◇ 氯霉素<sup>g</sup>
    - ◇ 苯达莫司汀、硼替佐米和利妥昔单抗（2B 类）
    - ◇ PEPC（泼尼松、依托泊苷、甲基苄肼、环磷酰胺） ± 利妥昔单抗（2B 类）
    - ◇ RCHOP 或 VRCAP（如果之前未给出）（2B 类）
    - ◇ 参见 DLBCL 的二线治疗 (BCEL-C 2/4) 不考虑可移植性

二线巩固治疗

- 异基因造血细胞移植（非清髓性或清髓性）

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

<sup>a</sup> 方案见参考文献 MANT-A 第 3 页，共 4 页 和 MANT-A 第 4 页，共 4 页。

<sup>b</sup> 患者通过静脉输注接受首剂利妥昔单抗全剂量后，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。利妥昔单抗与替伊莫单抗联合使用不能替代替伊莫单抗。

<sup>d</sup> 在计划接受 HDT/ASCR 的患者中，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。

<sup>f</sup> 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 的患者可接受额外治疗以获得 CR，目标是进入 HDT/ASCR。

<sup>g</sup> 见使用小分子抑制剂的特殊注意事项 (NHODG-E)。

<sup>h</sup> 2 期 ACE-LY-004 研究排除了接受 Bruton 酪氨酸激酶 (BTK) 或 BCL-2 抑制剂治疗以及



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines Version 1.2020

## Mantle Cell Lymphoma

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

## 其他诊断试验<sup>a</sup> 子囊

### 基本信息:

- 进行充分的免疫表型分析以确定诊断以及 GCB 和非 GCB 来源<sup>b,c</sup>
  - ▶ IHC 组: 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记分析: κ/λ、CD45、CD3、CD5、CD19、CD10、CD20
- 核型或 FISH 用于 MYC

### 在特定情况下有用:

- 其他免疫组织化学研究确定淋巴瘤亚型
  - ▶ IHC 面板: 细胞周期蛋白 D1、κ/λ、CD30、CD138、eb 病毒原位杂交 (EBV-ISH)、ALK、HHV8、SOX11
- 核型或 FISH 用于 BCL2、BCL6 重排如果 MYC 阳性

- 子类型包括:
  - ▶ DLBCL, 未特指<sup>d,e</sup>
  - ▶ DLBCL 与任何级别的滤泡性淋巴瘤共存
  - ▶ DLBCL 与胃 MALT 淋巴瘤共存
  - ▶ DLBCL 与非胃 MALT 淋巴瘤共存
  - ▶ 滤泡性淋巴瘤 3 级<sup>f</sup>
  - ▶ 血管内大 B 细胞淋巴瘤
  - ▶ 与慢性炎症相关的 DLBCL
  - ▶ ALK 阳性 DLBCL<sup>g</sup>
  - ▶ EBV 阳性 DLBCL (未特指)
  - ▶ 富含 T 细胞/组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤
  - ▶ DLBCL 伴 IRF4/MUM1 重排

和 Burkitt 淋巴瘤。需要形态学来确定诊断。

— 参见检  
查  
▶ (BCEL-2)

<sup>a</sup> 见国际预后指数 (BCEL-A).

<sup>b</sup> 典型免疫表型: CD20 +、CD45 +、CD3-; 其他标记用于亚分类。

<sup>c</sup> 见免疫表型/基因检测在鉴别诊断中的应用 成熟 B 细胞和 NK/T 细胞肿瘤 (NHODG-A).

<sup>d</sup> 生发中心 (或滤泡中心) 表型不等同于滤泡性淋巴瘤, 可发生于 DLBCL



- 亚型不包括:
  - ▶ 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) ([参见 NCCN 原发性皮肤 B 细胞指南 淋巴瘤](#))
  - ▶ CNS 原发性 DLBCL ([参见 NCCN CNS 指南](#))
- 原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤 (PMBL); [见 BCEL-B 第 1 页 \(共 3 页\)](#).
- 灰区淋巴瘤; [见 BCEL-B 2/3](#).
- 高级别 B 细胞淋巴瘤伴易位 *MYC* 和 *BCL2* 和/或 *BCL6* (双重/三重打击淋巴瘤); [参见 HGBL-1](#).
- 高级别 B 细胞淋巴瘤, NOS; [见 HGNOS-1](#).
- 原发性皮肤 DLBCL, 腿部类型; [见 BCEL-B 3/3](#).
- 起源于 CLL 的 DLBCL (Richter 转化) ([参见 NCCN 指南 CLL/SLL](#))

<sup>e</sup> 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 细胞淋巴瘤伴易位 *MYC* 和 *BCL2* 和/或 *BCL6*.

<sup>f</sup> FL, 3b 级通常被视为 DLBCL ([BCEL-1](#))。FL, 3a 级的处理存在争议, 治疗应个体化。

<sup>g</sup> 这些通常为 CD20 阴性, 无需利妥昔单抗。

## 工作

## 基本信息：

- 体格检查：注意淋巴结区域，包括 **Waldeyer** 环，以及肝脏和脾脏的大小
- 体力状态
- **B** 症状
- **CBC** 分类计数
- 乳酸脱氢酶
- 全面代谢检查
- 尿酸
- 全身 **PET/CT** 扫描±**C/A/P CT** 与诊断质量对比
- 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。  
**PET/CT** 扫描阴性的骨髓活检可能显示不一致的淋巴瘤
- 国际预后指数 (**IPI**) 的计算（见 [BCEL-A 第 1 页，共 2 页](#)）
- 乙肝检测<sup>h</sup>
- 如果适合蒽环类或蒽环类药物为基础的治疗方案，则进行超声心动图或 **MUGA** 扫描
- 育龄妇女妊娠试验（如果计划化疗或 **RT**）

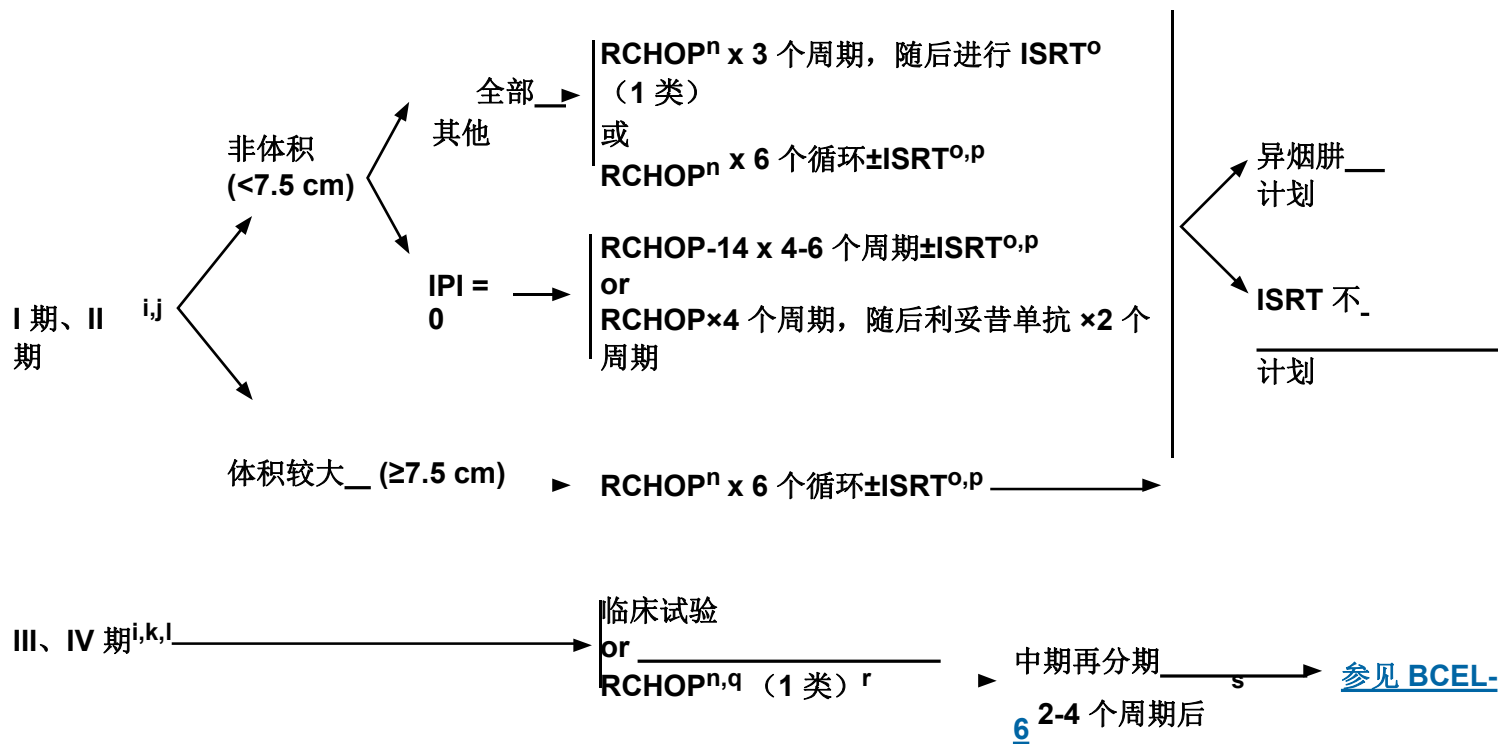
## 用于选定病例：

- 头部 **CT/MRI** 造影或颈部 **CT/MRI** 造影
- 关于生育问题和精子库的讨论
- **HIV** 检测
- 丙型肝炎检测
- **β-2-微球蛋白**
- 存在 **CNS** 受累风险的患者进行腰椎穿刺，参见 [BCEL-A 第 2 页，共 2 页](#)

见诱导  
治疗 ([BCEL-3](#))

<sup>h</sup> 由于免疫治疗 + 化疗存在再激活风险，因此适合进行乙型肝炎检测。对于无危险因素的患者，检测包括乙型肝炎表面抗原和核心抗体。对于有危险因素或既往有乙肝病史的患者，加用 **e** 抗原（见 [NHODG-B](#)）。如果为阳性，检查病毒载量，并考虑咨询胃肠病学家。

### 一线治疗阶段<sup>m</sup>



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

▶ [参见 RT 前评价 \(BCEL-4\)](#)

▶ [见治疗结束再分期 \(BCEL-5\)](#)

<sup>i</sup> 睾丸淋巴瘤在完成化疗后, 应给予阴囊放疗 (25-30 Gy)。

<sup>j</sup> 在不适合化疗的患者中, 建议使用 ISRT。

<sup>k</sup> 参见评估 [CNS 疾病风险的预后模型 \(BCEL-A 2/2\)](#)。<sup>l</sup> 并发 CNS 疾病的全身性疾病患者, 见 [BCEL-C](#)。<sup>m</sup> 建议仅用于 HIV 阴性淋巴瘤。

对于 HIV 阳性 DLBCL, 参见 [AIDS-2](#)。

<sup>n</sup> See [BCEL-C](#) 对于左心室功能不良、非常虚弱的患者和 > 80 岁有合并症的患者使用的方案。

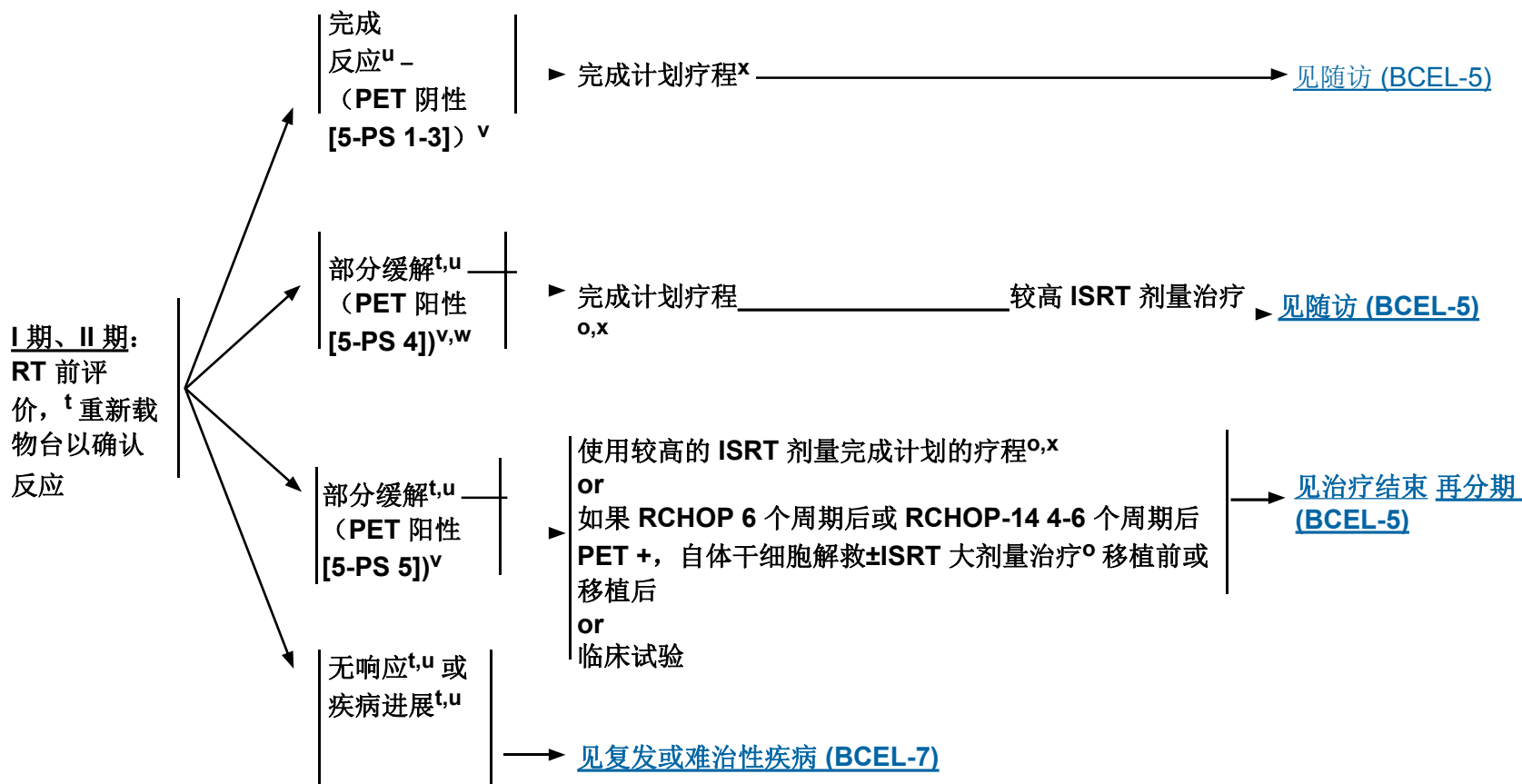
<sup>o</sup> 见 [放射治疗原则 \(NHODG-D\)](#)。

- P** 如果未使用 rituximab，RCHOP 周期后的中期分期适用于确认缓解。
- Q** 基于目前的临床试验，由于毒性降低，RCHOP 更可取，但其他可比的以蒽环类药物为基础的方案也是可以接受的（参见 [BCEL-C](#)）。
- R** 在选定的病例中，对最初体积较大的疾病部位进行 RT 可能是有益的（2B 类）。
- S** 中期再分期时的 PET/CT 扫描可导致假阳性增加，在选择病例中应慎重考虑。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。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

### RT 前评价随访治疗 (一线化疗结束)



<sup>o</sup> 见放射治疗原则 (NHODG-D).

<sup>t</sup> 如果在额外治疗前 PET 阳性, 应强烈考虑重复活检。如果活检结果为阴性, 则遵循 PET 阴性指南。

<sup>v</sup> 见 Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 (NHODG-C).

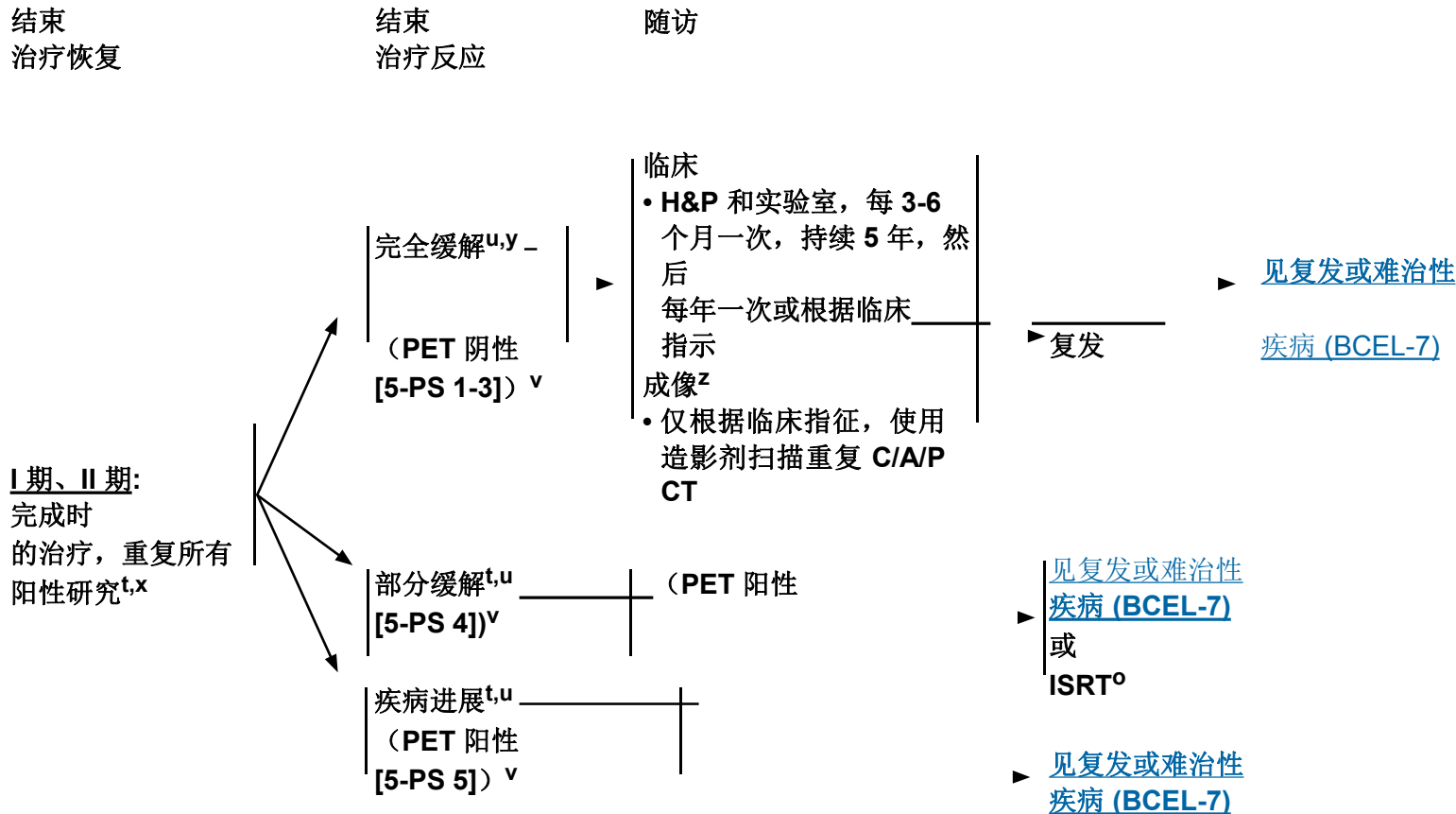
<sup>v</sup> PET/CT 扫描应通过 PET 五点量表 (5-PS) 进行解释 (见 NHODG-C 第 3 页 (共 3 页)).

<sup>w</sup> 化疗敏感部分缓解。

<sup>x</sup> 治疗结束 PET/CT 的最佳时机尚不清楚; 但是, 建议在 RT 后等待至少 8 周重复 PET/CT 扫描。由于治疗后改变可能出现假阳性。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



<sup>o</sup> 见放射治疗原则 (NHODG-D).

<sup>t</sup> 如果在额外治疗前 PET 阳性, 应强烈考虑重复活检。如果活检结果为阴性, 则遵循 PET 阴性指南。

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

<sup>v</sup> PET/CT 扫描应通过 PET 五点量表 (5-PS) 进行解释 (见 [NHODG-C 第 3 页 \(共 3 页\)](#))。

<sup>x</sup> 治疗结束 PET/CT 的最佳时机尚不清楚; 但是, 建议在 RT 后等待至少 8 周重复 PET/CT 扫描。由于治疗后改变可能出现假阳性。



首次缓解的患者可能是巩固试验的候选者，包括自体干细胞挽救的高剂量治疗。  
当疾病（如骨髓）仅在 PET/CT 扫描成像时，适合在随访中使用。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

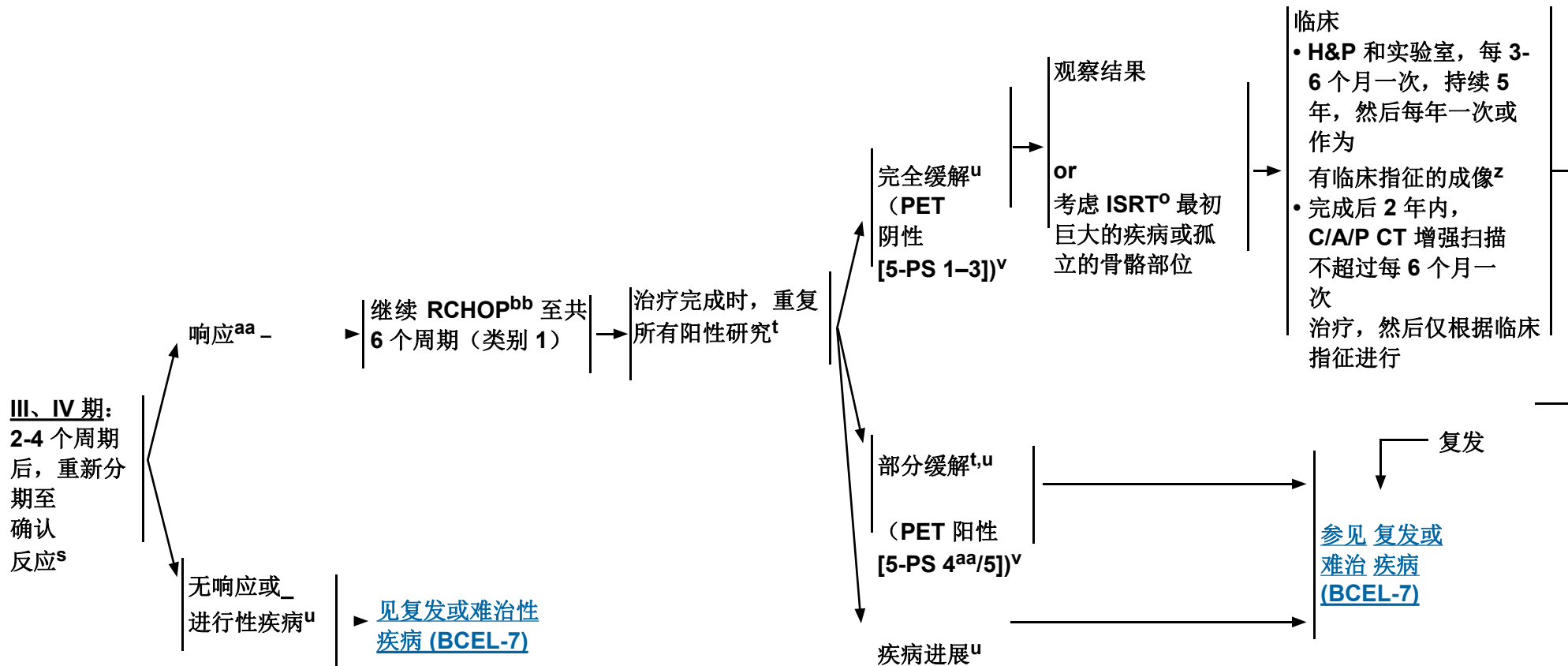
**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

中期重启随访治疗

结束  
治疗恢复

治疗结束反应

随访



° 见放射治疗原则 (NHODG-D).

s 中期再分期时的 PET/CT 扫描可导致假阳性增加, 在选择病例中应慎重考虑。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。

t 对于 PET 阳性患者, 在进行额外治疗前, 应强烈考虑重复活检。如果活检结果为阴性, 则遵循 PET 阴性指南。

u 见 Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 (NHODG-C).

v PET/CT 扫描应通过 PET 五点量表 (5-PS) 进行解释 (见 NHODG-C 第 3 页 (共 3 页)).

z 当疾病 (如骨骼) 仅在 PET/CT 扫描成像时, 适合在随访中使用。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

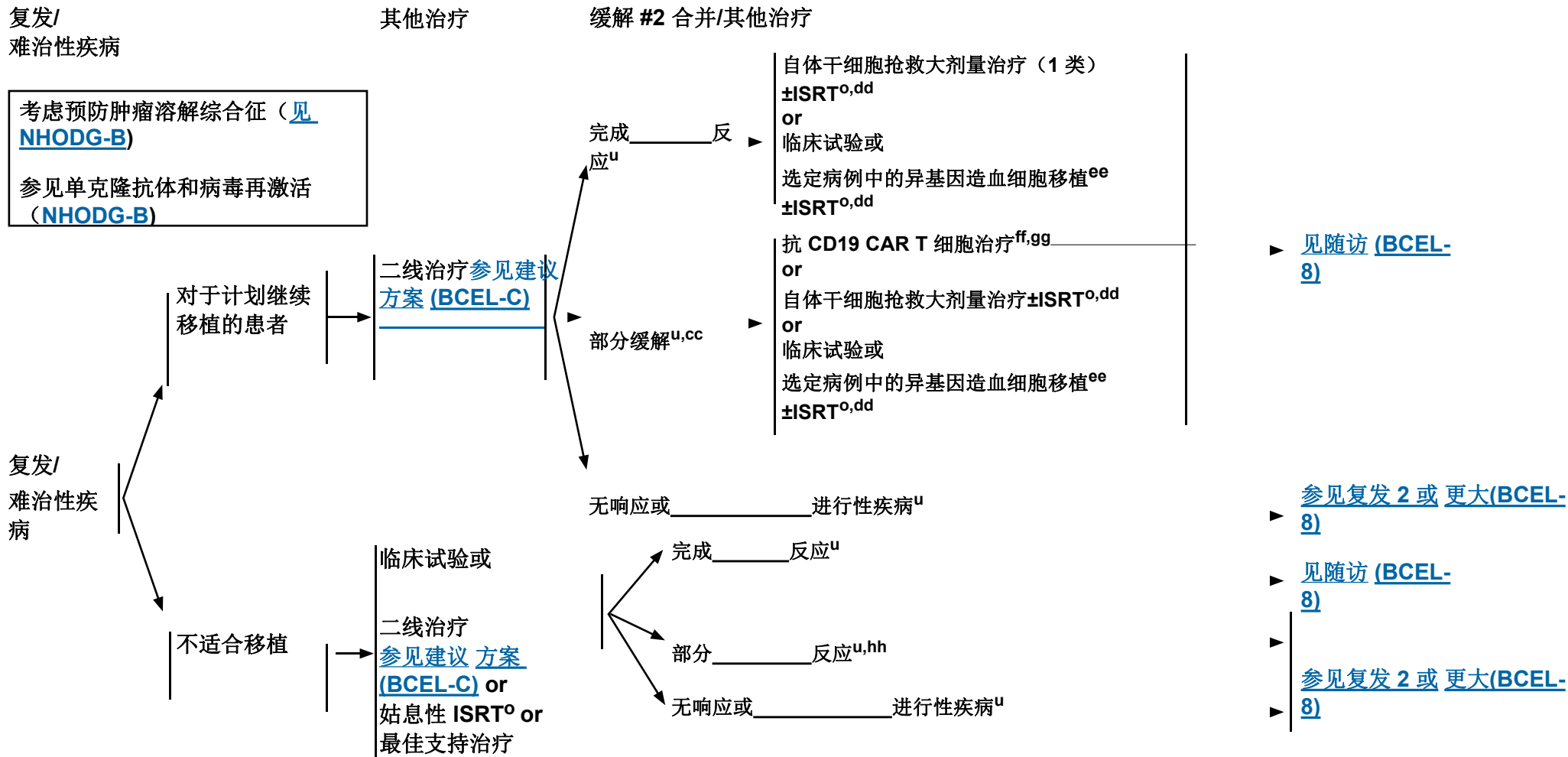
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.





## Diffuse Large B-Cell Lymphoma

aa 3, 4 缓解可反映治疗后炎症以及非特异性疼痛。如果不确定，应解释，考虑何时需要进一步阐明治疗后炎症反应。  
bb 对于其他方案，见BOEL-C.



<sup>o</sup> 见放射治疗原则 (NHODG-D).

<sup>u</sup> 见 Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 (NHODG-C).

<sup>cc</sup> 一些 NCCN 成员机构需要完整的代谢

反应，以便进行自体大剂量治疗<sup>99</sup> Tisagenlecleucel 未被 FDA 批准用于复发/难治性原发性纵隔大 B 细胞

干细胞抢救。

<sup>dd</sup> 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。

<sup>ee</sup> 选定的病例包括动员失败和持续骨髓受累。

<sup>ff</sup> 参见嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞治疗患者的治疗指南 (BCEL-D).

淋巴瘤。

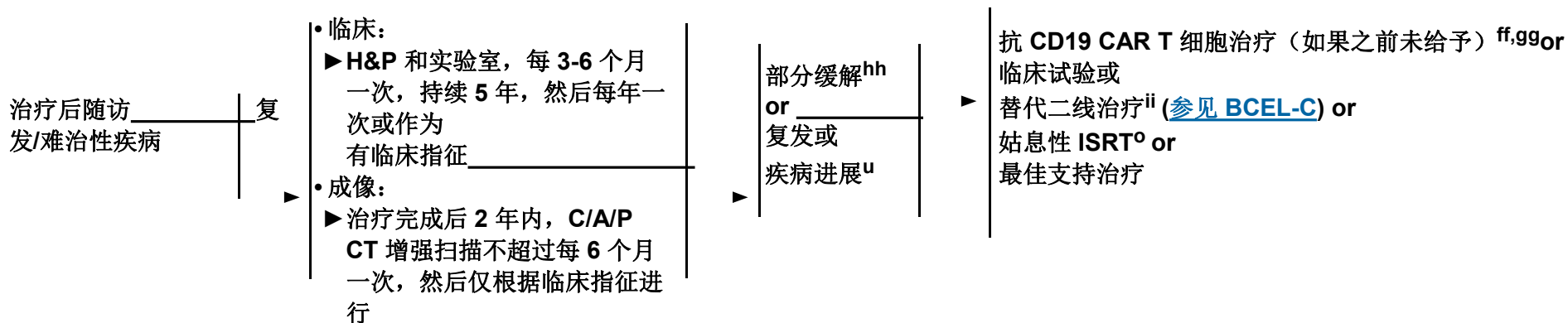
<sup>hh</sup> 如果在额外治疗前 PET 阳性，应强烈考虑重复活检，因为 PET 阳性可能代表治疗后炎症。如果活检

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



随访复发 2 或更大



考虑预防肿瘤溶解综合征 (见 [NHODG-B](#))

参见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))

<sup>o</sup> 见放射治疗原则 ([NHODG-D](#)).

<sup>u</sup> 见 [Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 \(NHODG-C\)](#).

<sup>ff</sup> 参见嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞疗法 ([BCEL-D](#)) 患者治疗指南.

<sup>gg</sup> Tisagenlecleucel 未被 FDA 批准用于复发/难治性原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤。

<sup>hh</sup> 如果在额外治疗前 PET 阳性, 应强烈考虑重复活检, 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 途径。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



ii 除无病间期较长的患者外，连续 3 次治疗有进展的患者不可能从之前使用的联合治疗方案中获得额外获益。

### 国际计划指标<sup>a</sup>

所有患者：国际首次，所有患者：

- 年龄 > 60 岁 • 低 0 或 1
- 血清 LDH > 正常 • 低-中 2
- 体力状态 2-4 • 高-中 3
- III 期或 IV 期 • 高 4 或 5
- 结外累及 > 1 个部位

### 年龄调整国际疾病进展指数<sup>a</sup>

患者 ≤ 60 岁：国际指数，

- III 期或 IV 期 • 低 0
- 血清 LDH > 正常 • 低-中 1
- 体力状态 2-4 • 高-中 2

患者 ≤ 60 岁：

- 高水平 3

### 阶段修改国际程序索引<sup>b</sup> I 期或 II 期患者：国际索引，

I 期或 II 期患者：

- 年龄 > 60 岁 • 低 0 或 1
- 血清 LDH > 正常 • 高 2-4
- 体力状态 2-4
- II 期或 IIE 期

### NCCN-IPI<sup>c</sup>

年龄, 岁		风险组	
>40 to ≤60	1	• 低	0-1
>60 to <75	2	• 低-中等	2-3
≥75	3	• 高-中等	4-5
LDH, 标准化		• 高	≥6
>1 to ≤3	1		
>3	2		
Ann Arbor III-IV 期	1		
结外疾病 *	1		

\*骨髓、CNS、肝脏/胃肠道或肺部疾病。

### Performance status ≥ 2, 1

<sup>a</sup> 国际非霍奇金淋巴瘤 *m a P r o g n o s t i c F a c t o r s P r o j e c t* 甲 侵袭性非霍奇金淋巴瘤的预测模型。N Engl J Med 1993;329:987-994.

<sup>b</sup> Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR. 单纯化疗与化疗加放疗治疗局限性中、高度恶性非霍奇金淋巴瘤的比较。N Engl J Med 1998;339:21-26.

<sup>c</sup> 这项研究最初发表在 *血液*。Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. 增强的弥漫性大 B 细胞患者国际预后指数 (NCCN-IPI)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[\(BCEL-2\)](#)

**BCEL-A**

评估 CNS 疾病风险的预后模型<sup>d</sup>

- 年龄 > 60 岁低风险 0-1
- 血清 LDH > 正常中等风险 2-3
- 体能状态 > 1 高风险 4-6
- III 期或 IV 期
- 结外累及 > 1 个部位
- 肾脏或肾上腺受累
  
- CNS 预防的其他适应症，与 CNS 风险评分无关
  - ▶ HIV 淋巴瘤
  - ▶ 睾丸淋巴瘤
  - ▶ 高级别 B 细胞淋巴瘤 (HGBLs) 伴易位 *MYC* 和 *BCL2* 和/或 *BCL6* HGBL，未特指
  - ▶ 原发性皮肤 DLBCL，腿型
  - ▶ IE 期乳腺 DLBCL
  
- 建议的 CNS 预防性治疗（最佳管理不确定）
  - ▶ 治疗过程中鞘内注射甲氨蝶呤和/或阿糖胞苷（4-8 剂）或
  - ▶ 全身甲氨蝶呤（3–3.5 g/m<sup>2</sup> 2-4 个周期）

或肾脏或肾上腺受累

<sup>d</sup> Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS 国际预后指数：接受 R-CHOP 治疗的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者 CNS 复发的风险模型。J Clin Oncol 2016;34:3150-

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.





**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[\(BCEL-2\)](#)

**BCEL-A**

## 原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤

- 原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤 (PMBL) 可定义为原发于纵隔的疾病部位或不伴其他部位的临床实体，组织学为 DLBCL。PMBL 与灰区淋巴瘤重叠，灰区淋巴瘤在霍奇金淋巴瘤和 PMBL 之间具有中间特征，具有独特的诊断特征。  
[参见灰区淋巴瘤 \(BCEL-B 2/3\)](#).
- 需要临床病理学相关性来确定诊断。
- 与其他 NHL 亚型相比，最佳一线治疗的争议更大；但是，治疗方案包括（按偏好顺序）：<sup>a,b</sup>
  - ▶ 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] + 利妥昔单抗）<sup>c</sup> x 6 个周期  
◇ 对于持续性局灶性疾病，可加用 RT。
  - ▶ RCHOP（利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松）x 6 个周期 + RT
  - ▶ RCHOP x 4 个周期，随后 ICE（异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷）±利妥昔单抗<sup>d</sup> x 3 个循环±RT（2B 类）
- 残余纵隔肿块常见。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 扫描阳性肿块进行活检。
- 复发性/难治性治疗
  - ▶ [See BCEL-7](#)
  - ▶ 帕博利珠单抗<sup>e</sup>
  - ▶ Nivolumab±维布妥昔单抗（2B 类）<sup>f</sup>

<sup>a</sup> 患者通过静脉输注接受首剂利妥昔单抗全剂量后，可使用利妥昔单抗和透明质酸酶人皮下注射替代利妥昔单抗。利妥昔单抗与替伊莫单抗联合使用不能替代替伊莫单抗。

<sup>b</sup> FDA 批准的生物类似药是利妥昔单抗的适当替代品。

<sup>c</sup> Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. 剂量调整的 EPOCH-利妥昔单抗治疗原发性纵隔 B 细胞淋巴瘤。N Engl J Med 2013;368:1408-1416.

<sup>d</sup> Moskowitz C, Hamlin PA, Jr., Maragulia J, et al. 序贯剂量密集 RCHOP 后 ICE 巩固（MSKCC 方案 01-142）不放疗治疗原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤患者 [摘要]。Blood 2010;116:Abstract 420.

<sup>e</sup> Armand P, Rodig S, Melnichenko V 等人 Pembrolizumab 治疗复发性或难治性原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤。J Clin Oncol 2019;37:3291-3299.



<sup>f</sup> Zinzani P, Santoro A, Gritti G, et al. Nivolumab 联合维布妥昔单抗治疗复发/难治性原发性纵隔大 b 细胞淋巴瘤: II 期 Checkmate 436 研究的疗效和安全性。J Clin Oncol 2019;37:3081-3089.

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

灰区淋巴瘤<sup>a</sup>  
(介于 DLBCL 和经典 HL 之间)

## 别名

- B 细胞淋巴瘤，无法分类，具有中间特征 DLBCL 和经典型霍奇金淋巴瘤 (CHL) 之间
- 具有霍奇金特征的大 B 细胞淋巴瘤
- 霍奇金样间变性大细胞淋巴瘤

## 临床表现

- 出现前纵隔巨大肿块，伴或不伴锁骨上淋巴结
  - ▶ 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。<sup>b</sup>

## 形态学

- 弥漫性纤维性基质中的多形性细胞
- 通常比 PMBL 更大、更多形性，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

- CHL 和 PMBL 之间通常具有过渡性特征
- CD45 常为阳性；CD30、CD15、CD20、CD79a 常为阳性
- EBV-
- PAX5,BOB.1、OCT-2 常为阳性，BCL6 可变
- CD10、ALK 阴性
- 如果形态学接近 PMBL，或不存在 CD20，CD15 + 将提示灰区淋巴瘤的诊断
- 如果形态学接近 CHL，CD20 强阳性和其他 B 细胞标志物以及 CD15 缺失将提示灰区淋巴瘤。

预后和治疗<sup>c</sup>

- 提示预后比 CHL 或 PMBL 更差。
- 虽然对治疗尚未达成共识，但首选侵袭性大 B 细胞淋巴瘤方案。
- 如果肿瘤细胞为 CD20 +，应考虑在化疗的基础上加用利妥昔单抗。<sup>d</sup>
- 数据表明，与其他 B 细胞淋巴瘤一样，使用利妥昔单抗和以蒽环类药物为基础的化疗（参见 BCEL-C）有帮助。如果为局部疾病，则首选巩固性 RT。
- 纵隔结局无明显差异和非纵隔灰区淋巴瘤。

<sup>a</sup> Pilichowska M,Pittaluga S,Ferry JA,et al.具有介于 DLBCL 和经典型 HL 之间特征的灰区淋巴瘤的临床病理学共识研究。Blood Adv 2017;1:2600-2609;Wilson WH,Pittaluga S,Nicolae A 等人纵隔灰区淋巴瘤的前瞻性研究。Blood 2014;124:1563-1569;Swerdlow SH CE,Harris NL,Jaffe ES,Pileri SA,Stein H,Thiele J,ed.WHO 造血和淋巴组织肿瘤分类。修订第 4 版。里昂：IARC；2017 年。；Quintanilla-Martinez L,de Jong D,de Mascarel A,et al.弥漫性大 B 细胞淋巴瘤周围的灰区。基于法国波尔多欧洲血液病理学协会和血液病理学会 XIV 会议研讨会的结论。J Hematop 2009;2:211-236.

<sup>b</sup> Evens AM,Kanakry JA,Sehn LH,et al.灰区淋巴瘤的特征介于经典型霍奇金淋巴瘤和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤之间：大型多中心队列研究的特征、结局和预后。Am JHematol 2015;90:778-783.



## Diffuse Large B-Cell Lymphoma

c 患者通过静脉输注接受首剂利妥昔单抗治疗量后，可使用利妥昔单抗和透明质酸钠注射液替代利妥昔单抗。利妥昔单抗与替伊莫单抗联合使用不能替代替伊莫单抗。

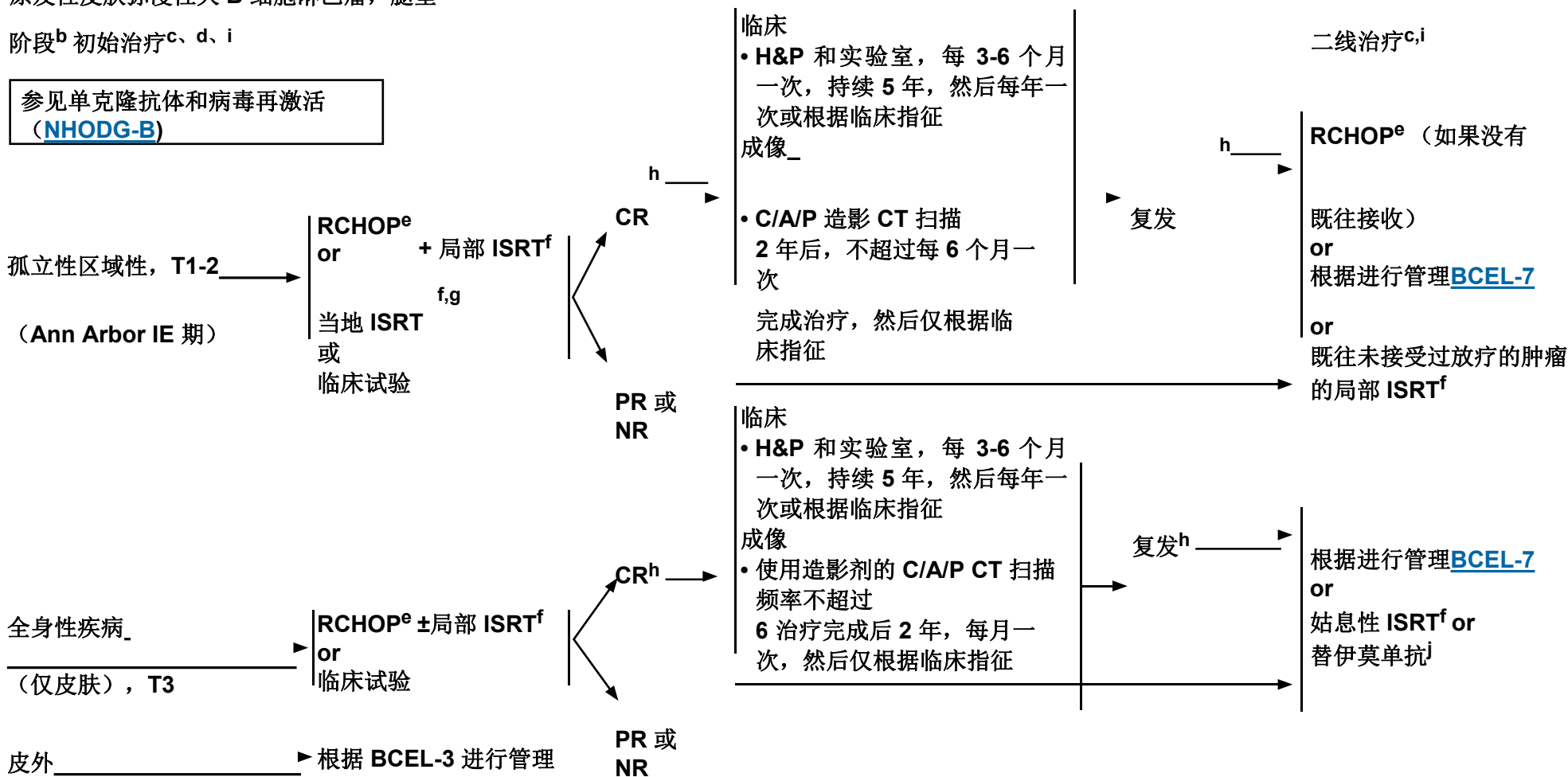
d FDA 批准的生物类似药是利妥昔单抗的适当替代品。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

原发性皮肤弥漫性大 B 细胞淋巴瘤，腿型<sup>a</sup>

阶段<sup>b</sup> 初始治疗<sup>c、d、i</sup>

参见单克隆抗体和病毒再激活  
([NHODG-B](#))



<sup>a</sup> 专家血液病理学家审查对确诊原发性皮肤 DLBCL，腿型。

<sup>b</sup> [皮肤淋巴瘤 \(MF/SS 除外\) 的 TNM 分类 \(参见 NCCN 指南 \[原发性皮肤淋巴瘤\]\(#\)\)](#)。

<sup>c</sup> 利妥昔单抗和透明质酸酶人皮下注射液可能是

患者通过静脉输注接受首次完整剂量的利妥昔单抗后，替代利妥昔单抗。利妥昔单抗与替伊莫单抗联合使用不能替代替伊莫单抗。

<sup>d</sup> 这些患者发生 CNS 受累的风险较高 ([见 BCEL-A 第 2 页 \(共 2 页\)](#))；根据机构标准考虑 CNS 预防。

<sup>e</sup> 对蒽环类药物不能耐受的患者，见 [BCEL-C](#) 用于左心室功能不良患者的方案。

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

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

g 对于不能耐受化疗的患者

h 治疗结束时采用 PET/CT（强烈首选）或 C/A/P CT 造影评估缓解情况。如临床怀疑疾病进展可重复。

i FDA 批准的生物类似药是利妥昔单抗的适当替代品。

j 选择患者需要骨髓细胞结构充足，>15% 且 <25% 的淋巴瘤累及骨髓，血小板 >100,000。既往用药患者

对于 tiuxetan ibritumomab，强烈建议进行自体干细胞抢救，转诊至三级医疗中心。如果考虑使用替伊莫单抗，建议使用双侧骨髓芯，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。截至 2010 年，更新提示 RIT 增加 MDS 风险的趋势。对于接受 RIT 的患者，建议对 MDS 标志物进行细胞遗传学/FISH 评估。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

### 建议的治疗方案<sup>a,b</sup>

FDA 批准的生物类似药是利妥昔单抗的适当替代品。

#### 一线治疗

##### • 首选方案

- ▶ **RCHOP** (利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松) (1类)<sup>c</sup>
- 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
- ▶ 剂量密集 **RCHOP 14<sup>c</sup>** (3类)

#### 左心室功能不良患者的一线治疗<sup>d, e, f</sup>

- 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、甲基苄肼)
- ▶ **RCDOP** (利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星脂质体、长春新碱、泼尼松)
- ▶ **DA-表<sup>g</sup>** (依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星) + 利妥昔单抗
- ▶ **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、泼尼松龙)

#### 极虚弱患者和年龄 > 80 岁患者的一线治疗 合并症<sup>e, f</sup>

- 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、甲基苄肼)
- ▶ **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、泼尼松龙)

#### 一线巩固治疗 (可选)

- 来那度胺维持治疗 (2B 类)

60-80 岁

#### 并发 CNS 疾病<sup>h</sup>

- 实质: 全身甲氨蝶呤 (≥3 g/m<sup>2</sup> 或在生长因子支持的 21 天 RCHOP 周期的第 15 天给予更多)
- 软脑膜: IT 甲氨蝶呤/阿糖胞苷, 考虑放置 Ommaya 储液囊。全身甲氨蝶呤 (3-3.5 g/m<sup>2</sup>) 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

参见二线治疗 [BCEL-C 2/4](#).

考虑预防肿瘤溶解综合征 (见 [NHODG-B](#))

参见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))

<sup>a</sup> 方案见参考文献 [BCEL-C 3/4](#) 和 [BCEL-C 4/4](#).

<sup>b</sup> 患者通过静脉输注接受首剂利妥昔单抗全剂量后, 可使用利妥昔单抗和透明质酸酶人皮下注射替代利妥昔单抗。利妥昔单抗与替伊莫单抗联合使用不能替代替伊莫单抗。

<sup>c</sup> 在 RCHOP-14 和 RCHOP-21 中, 可考虑将利妥昔单抗剂量增加至 500 mg/m<sup>2</sup> > 60 岁的男性。

<sup>d</sup> 在心脏功能受损的患者中纳入任何葱环类或葱环类药物应进行更频繁的心脏监测。



- e 关于这些方案使用的已发表数据有限；但是，NCCN 成员机构将其用于 DLBCL 的一线治疗，用于左心室功能较差、非常虚弱和 > 80 岁有合并症的患者。
- f 这些方案治疗早期疾病的数据有限；然而，在 NCCN 成员机构实行短程化疗 + RT 治疗 I-II 期疾病。
- g 如果需要上调剂量，多柔比星应维持在基础剂量，不得增加。
- h 同时给予高剂量甲氨蝶呤与剂量调整的 EPOCH 可导致不可接受的毒性。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

建议的治疗方案<sup>a,b</sup>

FDA 批准的生物类似药是利妥昔单抗的适当替代品。

二线及后续治疗<sup>d, i, j</sup> (计划继续移植)

- 首选方案 (按字母顺序排列)
  - ▶ **DHAP** (地塞米松、顺铂、阿糖胞苷) ±利妥昔单抗
  - ▶ **DHAX** (地塞米松、阿糖胞苷、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

抗 CD19 CAR T 细胞治疗<sup>n,o</sup>

- **Axicabtagene ciloleucel**
- **Tisagenlecleucel**

参见一线治疗开启[BCEL-C 1/4](#).

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

<sup>a</sup> 方案见参考文献[BCEL-C 3/4](#) 和[BCEL-C 4/4](#).

<sup>b</sup> 患者通过静脉输注接受首剂利妥昔单抗全剂量后, 可使用利妥昔单抗和透明质酸酶人皮下注射替代利妥昔单抗。利妥昔单抗与替伊莫单抗联合使用不能替代替伊莫单抗。

<sup>d</sup> 在心脏功能受损的患者中纳入任何蒽环类或蒽环类药物应进行更频繁的心脏监测。

<sup>i</sup> 如果在一个完整疗程后给予额外的蒽环类药物, 则必须进行仔细的监测。可加入右丙亚胺作为心脏保护剂。

<sup>j</sup> 如果在合理缓解 (> 6 个月) 后复发, 应将利妥昔单抗纳入二线治疗; 但是, 在原发性难治性疾病患者中, 利妥昔单抗通常应被省略。

<sup>k</sup> 在计划接受 CAR T 细胞治疗的患者中, 应慎用苯达莫司汀, 除非在 CAR T 细胞治疗前即刻使用, 因为其可能影响患者 T 细胞采集的成功。

<sup>l</sup> 苯达莫司汀、利妥昔单抗和 polatuzumab vedotin-piiq 适用于治疗复发性或难治性 DLBCL 和 HGBL 易位至 MYC 和 BCL2 和/或 BCL6 ≥ 2 次既往治疗后。

<sup>m</sup> 见使用小分子抑制剂的特殊注意事项 ([NHODG-E](#))。

<sup>n</sup> 参见嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞疗法 ([BCEL-D](#)) 患者治疗指南)

二线及后续治疗<sup>d, i, j</sup> (不适合移植)

- 首选方案 (按字母顺序排列)
  - ▶ **GemOx** ±利妥昔单抗
  - ▶ **Polatuzumab vedotin** ±苯达莫司汀 ±利妥昔单抗 (≥ 2 次后既往治疗) <sup>k,l</sup>
- 其他推荐方案 (按字母顺序排列)
  - ▶ **CEPP** (环磷酰胺、依托泊苷、泼尼松、甲基苄胍) ±利妥昔单抗-PO 和 IV
  - ▶ **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
- 在某些情况下有用
  - ▶ 维布妥昔单抗治疗 CD30 + 疾病
  - ▶ 苯达莫司汀 <sup>k</sup> ±利妥昔单抗 (2B 类)
  - ▶ 伊布替尼<sup>m</sup> (非 GCB DLBCL)
  - ▶ 来那度胺 ±利妥昔单抗 (非 GCB DLBCL)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

**NCCN Guidelines Version 1.2020**

**Diffuse Large B-Cell Lymphoma**

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

® Tisagenlecleumab 未被 FDA 批准用于治疗原发性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

抗原受体 (CAR) T 细胞治疗患者治疗指南

**Axicabtagene ciloleucel<sup>a</sup>**

- 患者选择
  - ▶ **Axicabtagene ciloleucel** 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、NOS；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。<sup>a</sup>
  - ▶ 分发和给予 **axicabtagene ciloleucel** 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。<sup>a</sup> [有关 axicabtagene ciloleucel，请参见 REMS。](#)
- 细胞因子释放综合征 (CRS) 管理-参见 [NCCN 管理指南免疫治疗相关毒性](#)
- 神经毒性管理-参见 CAR T 细胞相关毒性 [NCCN 免疫治疗相关管理指南毒性](#)
- 长期血细胞减少
  - ▶ 淋巴细胞耗竭化疗和 **axicabtagene ciloleucel** 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 **axicabtagene ciloleucel** 治疗的患者可能发生 B 细胞再生障碍性贫血和低丙种球蛋白血症。

**Tisagenlecleucel<sup>b</sup>**

- 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、NOS 和滤泡性淋巴瘤引起的高级别 B 细胞淋巴瘤和 DLBCL。<sup>b</sup>
  - ▶ 分配和给予 **tisagenlecleucel** 的医疗保健机构必须入组并符合 REMS 要求。<sup>b</sup> [参见 REMS 对于 tisagenlecleucel。](#)
- CRS 管理-参见 CAR T 细胞相关毒性 [NCCN 免疫治疗相关毒性管理指南](#)
- 神经毒性管理-参见 CAR T 细胞-相关毒性 [NCCN 免疫治疗相关管理指南毒性](#)
- 长期血细胞减少
  - ▶ 淋巴细胞耗竭化疗和 **tisagenlecleucel** 输注后，患者可能会出现血细胞减少数周。
- 低丙种球蛋白血症
  - ▶ B 细胞再生障碍性贫血和低丙种球蛋白血症可发生于输注 **tisagenlecleucel** 后完全缓解的患者。

<sup>a</sup> axicabtagene ciloleucel 的处方信息可参见: <https://www.fda.gov/media/108377/download>

<sup>b</sup> tisagenlecleucel 的处方信息可参见: <https://www.fda.gov/media/107296/download>

定义<sup>a</sup>

- 高级别 B 细胞淋巴瘤 (HGBLs) 伴易位 MYC 和 BCL2 和/或 BCL6 通过 FISH 或标准细胞遗传学检测被称为“双重打击”淋巴瘤。如果三者均重排，则称为“三重打击”淋巴瘤。
- 绝大多数为生发中心 B 细胞样淋巴瘤。临床表现
- 常表现为不良预后参数，如 LDH 升高、骨髓和 CNS 受累、IPI 评分高。治疗<sup>b,c</sup>
- 建议进行临床试验。
- 虽然未确立标准治疗，但 NCCN 成员机构使用了以下诱导方案：
  - ▶ DA-EPOCH-R
  - ▶ 潜在毒性治疗方案；应考虑体能状态和合并症
    - ◇ RHyper-CVAD（利妥昔单抗、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）
    - ◇ R-CODOX-M/R-IVAC（利妥昔单抗-环磷酰胺、长春新碱、多柔比星与甲氨蝶呤/异环磷酰胺、依托泊苷和阿糖胞苷）
- RCHOP 的结局较差。
- 考虑用自体干细胞抢救的大剂量治疗巩固治疗。虽然其作用尚未确定，但这是在一些 NCCN 成员机构中完成的。
- 这些患者发生 CNS 受累的风险较高（[见 BCEL-A 第 2 页（共 2 页）](#)）
- 如果为局部疾病，则首选巩固性 RT。
- 复发性/难治性疾病，[参见 BCEL-7。](#)

## 参考文献:

Petric A、Gandhi M、Jovanovic B 等人诱导方案和干细胞移植对双重打击淋巴瘤结局的影响：一项多中心回顾性分析。Blood 2014;124:2354-2361.

Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, et al. 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）治疗未经治疗的伴有 MYC 重排的侵袭性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤：一项前瞻性、多中心、单组 2 期研究。Lancet Haematol 2018;5:e609-e617

Johnson NA、Slack GW、Savage KJ 等人接受利妥昔单抗联合环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松治疗的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中 MYC 和 BCL2 的同时表达。J Clin Oncol 2012;30:3452-3459.

Green TM、Young KH、Visco C 等人免疫组化双重打击评分是接受利妥昔单抗联合环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松治疗的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者预后的强预测因子。J Clin Oncol 2012;30:3460-3467.

<sup>a</sup> 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 HGBL，易位为 MYC 和 BCL2 和/或 BCL6。

<sup>b</sup> 患者通过静脉输注接受首剂利妥昔单抗全剂量后，可使用利妥昔单抗和透明质酸酶人皮下注射替代利妥昔单抗。利妥昔单抗与替伊莫单抗联合使用不能替代替伊莫单抗。

<sup>c</sup> FDA 批准的生物类似药是利妥昔单抗的适当替代品。

### 定义

- HGBL、NOS 包括出现芽生样或介于 DLBCL 和 BL 之间的病例，但缺乏 an MYC 和 BCL2 和/或 BCL6 重排。
- 他们排除了易位患者 MYC 和 BCL2 和/或 BCL6 或清除 DLBCL。

### 临床表现

- HGBCLs、NOS 常表现为预后不良指标，如 LDH 升高、骨髓和 CNS 受累、IPI 评分高。

### 治疗<sup>a,b</sup>

- 建议进行临床试验。
- 对于早期疾病，考虑局部疾病的巩固性 RT。
- 虽然未确立标准治疗，但 NCCN 成员机构使用了以下诱导方案：
  - ▶ RCHOP
  - ▶ DA-EPOCH-R
  - ▶ 潜在毒性治疗方案；应考虑体能状态和合并症
    - ◇ RHyper-CVAD（利妥昔单抗、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）
    - ◇ R-CODOX-M/R-IVAC（利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、多柔比星与甲氨蝶呤/异环磷酰胺、依托泊苷和阿糖胞苷）
- 考虑用自体干细胞抢救的大剂量治疗巩固治疗。虽然其作用尚未确定，但这是在一些 NCCN 成员机构中完成的。
- 这些患者发生 CNS 受累的风险较高（[见 BCEL-A 第 2 页（共 2 页）](#)）
- 对于复发/难治性疾病，[参见 BCEL-7。](#)

<sup>a</sup> 患者通过静脉输注接受首剂利妥昔单抗全剂量后，可使用利妥昔单抗和透明质酸酶人皮下注射替代利妥昔单抗。利妥昔单抗与替伊莫单抗联合使用不能替代替伊莫单抗。

<sup>b</sup> FDA 批准的生物类似药是利妥昔单抗的适当替代品。

### 其他诊断试验<sup>a,b</sup> 基本工作:

### 基本信息:

- 充分的免疫表型分析以确定诊断<sup>c、d、e</sup>
  - ▶ IHC 组: CD45、CD20、CD3、CD10、Ki-67、BCL2、BCL6、TdT 有或无
  - ▶ 流式细胞仪分析细胞表面标记物与 外周血和/或活检标本: κ/λ, CD45、CD20、CD3、CD5、CD19、CD10、TdT
- 核型±FISH: t(8; 14) 或变异; MYC重排<sup>f</sup>

### 在特定情况下有用

- 荧光原位杂交: BCL2; BCL6重排
- EBER-ISH

- 体格检查: 注意淋巴结区域, 包括 Waldeyer 环, 以及肝脏和脾脏的大小
  - 体力状态
  - B 症状
  - CBC 分类计数
  - 乳酸脱氢酶
  - 全面代谢检查
  - 尿酸
  - C/A/P CT 与诊断质量对比
  - 腰椎穿刺
  - 脑脊液流式细胞术
  - 单侧或双侧骨髓活检±抽吸
  - HIV 检测 (如果为阳性, 见 AIDS-1)
  - 乙肝检测<sup>g</sup>
  - 如果适合蒽环类或蒽环类药物为基础的治疗方案, 则进行超声心动图或 MUGA 扫描
  - 育龄妇女妊娠试验 (如果计划化疗或 RT)
- 用于选定病例:
- 丙型肝炎检测
  - 颈部 CT 增强
  - 关于生育问题和精子库的讨论
  - 使用和不使用造影剂的脑部 MRI
  - 全身 PET/CT 扫描<sup>h</sup>

[参见风险评估和诱导治疗 \(BURK-2\)](#)

<sup>a</sup> 用于治疗双重或三重打击肿瘤, 参见 HGBL-1。在无法区分 BL 和高级别淋巴瘤的其他情况下, 根据本指南的治疗可能是适当的。

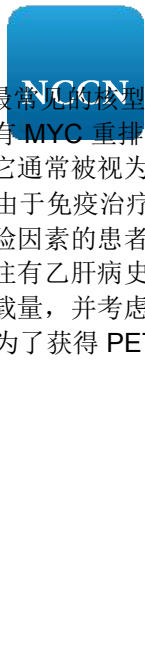
<sup>b</sup> 这种疾病是复杂且可治愈的; 首选在具有疾病管理专业知识的中心进行治疗。

<sup>c</sup> 典型免疫表型: slg +、CD10 +、Cd20 +、TdT-、Ki-67 + (≥95%), BCL2-、BCL6 +。

<sup>d</sup> 参见免疫表型/基因检测在以下疾病鉴别诊断中的应用 [成熟 B 细胞和 NK/T 细胞肿瘤 \(NHODG-A\)](#)。

<sup>e</sup> 如果最初进行流式细胞术, IHC 选择标记物 (BCL2 和 Ki-67) 可以补充流量结果。





## Burkitt Lymphoma

<sup>f</sup> 最常见的核型是 MYC 重排作为唯一的异常。与另一个不同的亚型相比，<sup>g</sup> 有 MYC 重排，但有 19q 畸变。这种罕见亚型的最佳治疗尚不明确，尽管它通常被视为典型 BL。

<sup>g</sup> 由于免疫治疗 + 化疗存在再激活风险，因此适合进行乙型肝炎检测。对于无危险因素的患者，检测包括乙型肝炎表面抗原和核心抗体。对于有危险因素或既往有乙肝病史的患者，加用 e 抗原（见 [NHODG-B](#)）。如果为阳性，检查病毒载量，并考虑咨询胃肠病学家。

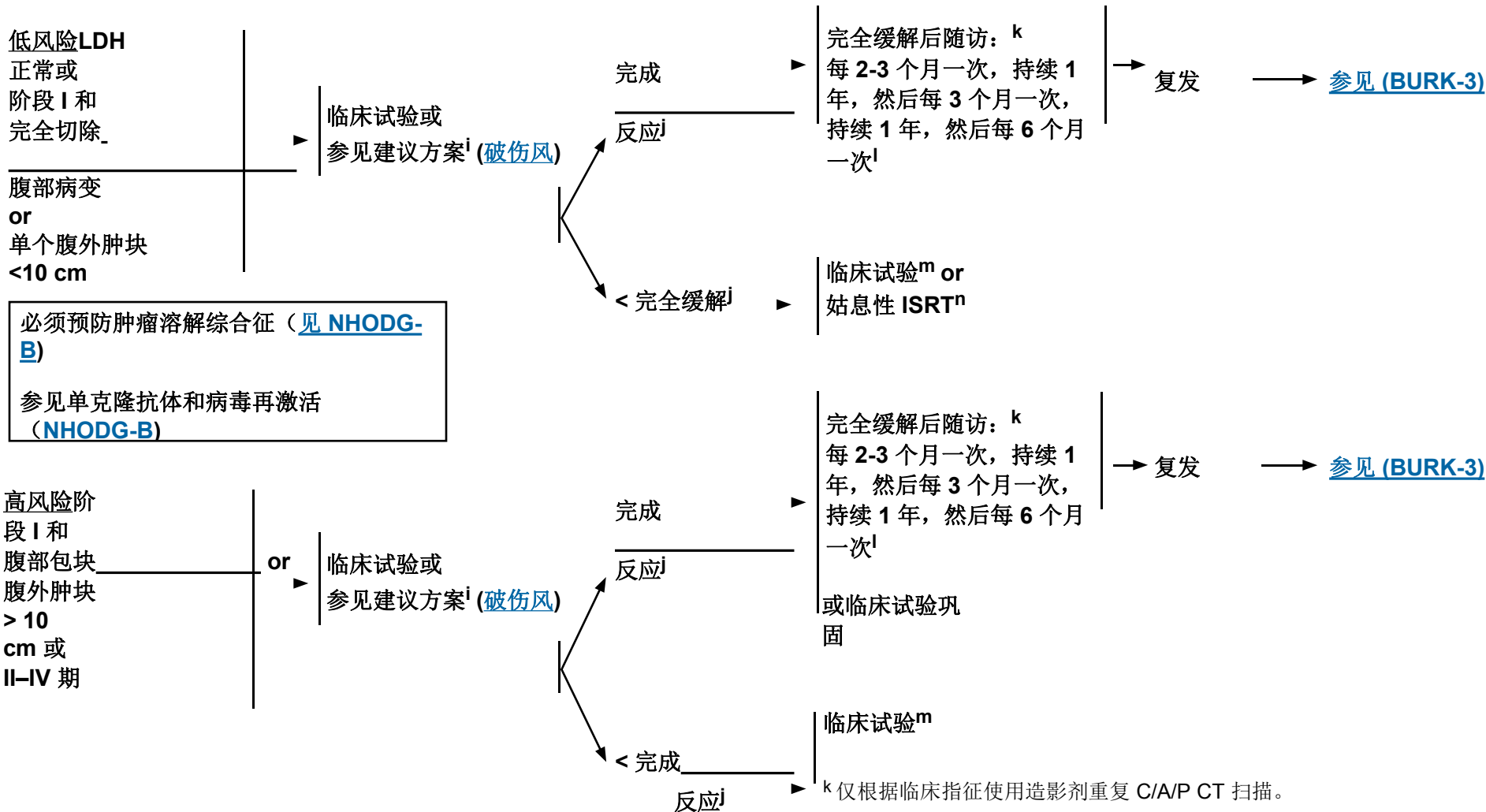
<sup>h</sup> 为了获得 PET/CT 扫描，治疗的开始不应延迟。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



风险评估诱导治疗初始反应复发



<sup>i</sup> Burkitt 淋巴瘤的所有治疗方案均包括 CNS 预防/治疗。

<sup>j</sup> 见 Lugano 非霍奇金淋巴瘤缓解标准 (NHODG-C)。

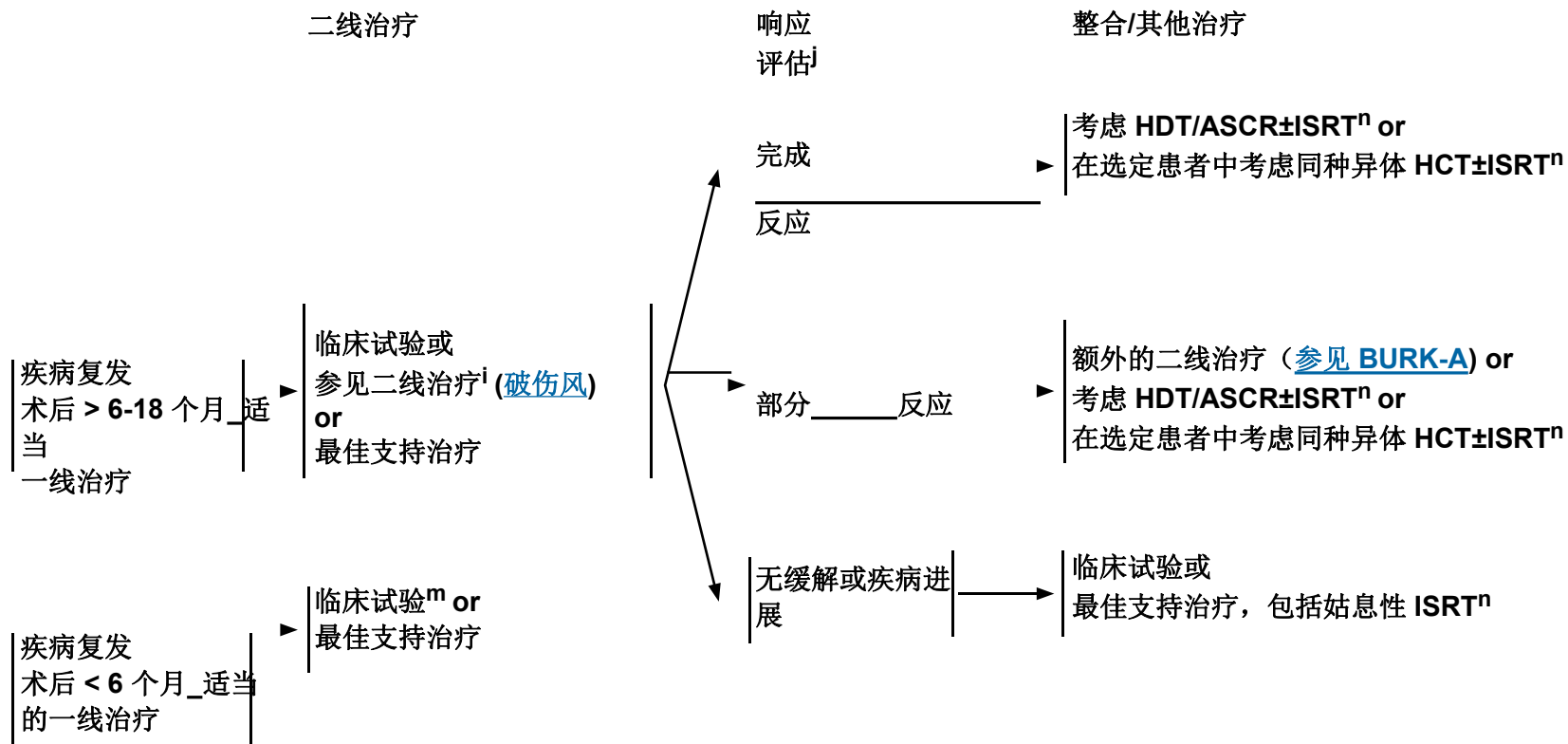
<sup>l</sup> 2年后复发罕见；因此，应根据患者特征进行个体化随访。

<sup>m</sup> 如果没有可用的临床试验，一些 NCCN 成员机构使用列在[破伤风](#) 在选定的病例中。

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

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



必须预防肿瘤溶解综合征 ([见 NHODG-B](#))

参见单克隆抗体和病毒再激活 ([NHODG-B](#))

<sup>i</sup> Burkitt 淋巴瘤的所有治疗方案均包括 CNS 预防/治疗。

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



如果没有可用的临床试验，一些 NCCN 成员仍会使用在临床试验中证实的病例中。  
2020年1月更新 (NCCN-G-D).

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

建议的治疗方案<sup>a,b</sup>

FDA 批准的生物类似药是利妥昔单抗的适当替代品。

**CHOP 疗法不充分. 诱导治疗 < 60 年**

## • 低风险，首选方案（按字母顺序）

- ▶ **CODOX-M**（初始或改良）（环磷酰胺、多柔比星、长春新碱联合鞘内甲氨蝶呤和阿糖胞苷，随后高剂量甲氨蝶呤全身给药）+ 利妥昔单抗（3 个周期）
- ▶ 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 个周期，CR 后再加 1 个周期）（方案包括鞘内注射甲氨蝶呤）（数据包括软脑膜 CNS 疾病患者；该方案的临床试验排除了实质性 CNS 疾病患者。）
- ▶ **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 + 利妥昔单抗交替（方案包括鞘内治疗）

## • 高风险，首选方案（按字母顺序）

- ▶ 出现症状性 CNS 疾病的高风险患者应开始接受含有 CNS 穿透药物的全身治疗部分。
- ▶ **CODOX-M**（初始或改良）（环磷酰胺、多柔比星、长春新碱联合鞘内甲氨蝶呤和阿糖胞苷，随后高剂量甲氨蝶呤全身给药）联合 **IVAC**（异环磷酰胺、阿糖胞苷、依托泊苷和鞘内甲氨蝶呤）+ 利妥昔单抗
- ▶ 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（对于不能耐受积极治疗的高危患者）（方案包括鞘内注射甲氨蝶呤）（数据包括患有软脑膜 CNS 疾病的患者；在该方案的临床试验中排除了患有实质性 CNS 疾病的患者。）
- ▶ **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 + 利妥昔单抗交替（方案包括鞘内治疗）

**诱导治疗 ≥ 60 年**

## • 低风险和高风险，首选方案

- ▶ 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 个周期，CR 后再加 1 个周期）（方案包括鞘内注射甲氨蝶呤）（数据包括软脑膜 CNS 疾病患者；该方案的临床试验排除了实质性 CNS 疾病患者。）
  - ◇ 在出现症状性 CNS 疾病的高危患者中，CNS 疾病的管理应通过初始治疗方案解决。

<sup>a</sup> 方案见参考文献 [BURK-A 第 2 页，共 2 页](#)。<sup>b</sup> Burkitt 淋巴瘤的所有治疗方案均包括 CNS 预防/治疗。

建议的治疗方案<sup>a,b</sup>  
(按字母顺序排列)

FDA 批准的生物类似药是利妥昔单抗的适当替代品。

二线治疗

- 适当一线治疗后疾病复发 > 6-18 mo 的患者应采用替代方案治疗。尽管无法确定存在二线治疗，以下治疗方案的数据有限：
- 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 个周期，CR 后再加 1 个周期）（方案包括鞘内注射甲氨蝶呤）（数据包括软脑膜 CNS 疾病患者；该方案的临床试验排除了实质性 CNS 疾病患者。）
  - ▶ RICE（利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷）；如果既往未接受过鞘内甲氨蝶呤治疗
  - ▶ RIVAC（利妥昔单抗、异环磷酰胺、阿糖胞苷、依托泊苷）；如果既往未接受过甲氨蝶呤，则鞘内注射
- 在某些情况下有用
  - ▶ 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

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

<sup>a</sup> 方案见参考文献 [BURK-A 第 2 页，共 2 页](#)。



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines Version 1.2020

## Burkitt Lymphoma

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

<sup>b</sup> Burkitt 淋巴瘤的所有治疗方案均包括 CNS 预防/治疗。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

### 附加诊断测试基本要求:

- 充分的免疫表型分析以确定诊断<sup>a</sup> 和亚类 (例如, **DLBCL**、**Burkitt** 淋巴瘤、浆母细胞性淋巴瘤, 原发性渗出性淋巴瘤 [PEL])
  - ▶ **IHC 组: CD45、CD20、CD3、CD10、BCL2、BCL6, Ki-67、CD138、κ/λ、HHV8 LANA、<sup>b</sup>用于 PEL 的 CD30, 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记分析: **κ/λ、CD45、CD3、CD5、CD19、CD10、CD20**
- **EBER-ISH**

### 在特定情况下有用:

- 分子分析检测: 抗原受体基因重排; **BCL2; BCL6; MYC**重排
- 染色体组型或 **FISH: BCL2; BCL6; MYC**

→ [参见 Workup \(后处理\)  
\(艾滋病-2\)](#)

<sup>a</sup> 见免疫表型/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 (NHODG-A).

<sup>b</sup> HHV8 也可通过 PCR 检测。

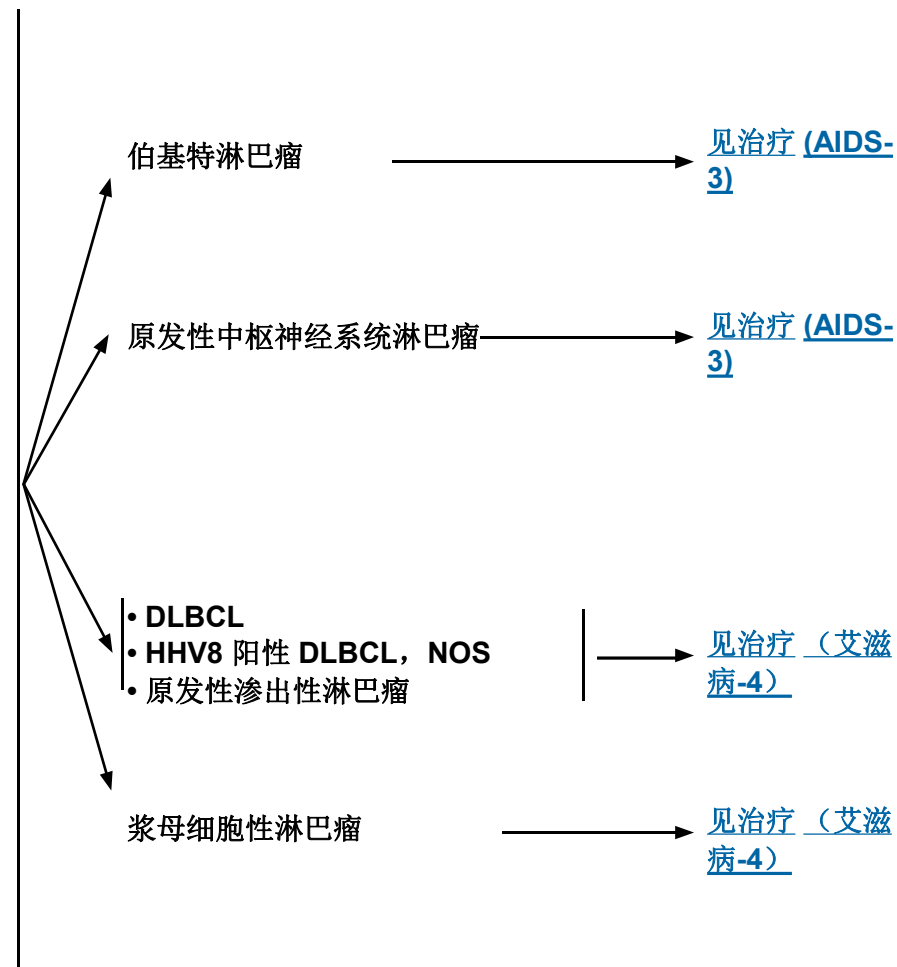


### 基本工作

- 体格检查：注意淋巴结区域，包括 **Waldeyer** 环，以及肝脏和脾脏的大小
- 体力状态
- **B** 症状
- **CBC** 分类计数
- 乳酸脱氢酶
- 全面代谢检查
- 尿酸、磷酸盐
- **C/A/P CT** 与诊断质量对比和/或全身 **PET/CT** 扫描
- **CD4** 计数
- 腰椎穿刺，**PEL** 除外
- **HIV** 病毒载量
- 乙肝检测<sup>c</sup>
- 丙型肝炎检测<sup>d</sup>
- 如果适合蒽环类或蒽环类药物为基础的治疗方案，则进行超声心动图或 **MUGA** 扫描
- 育龄妇女妊娠试验（如果计划化疗或 **RT**）

### 用于选定病例：

- **UGI**/钡灌肠/内镜检查
- 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。**PET/CT** 扫描阴性的骨髓活检可能显示不一致的淋巴瘤
- 颈部 **CT** 增强
- 骨平片和骨扫描
- 使用造影剂的脑部 **MRI** 或头部 **CT**
- **β-2-微球蛋白**
- **EBV** 病毒载量
- 免疫球蛋白定量
- 关于生育问题和精子库的讨论



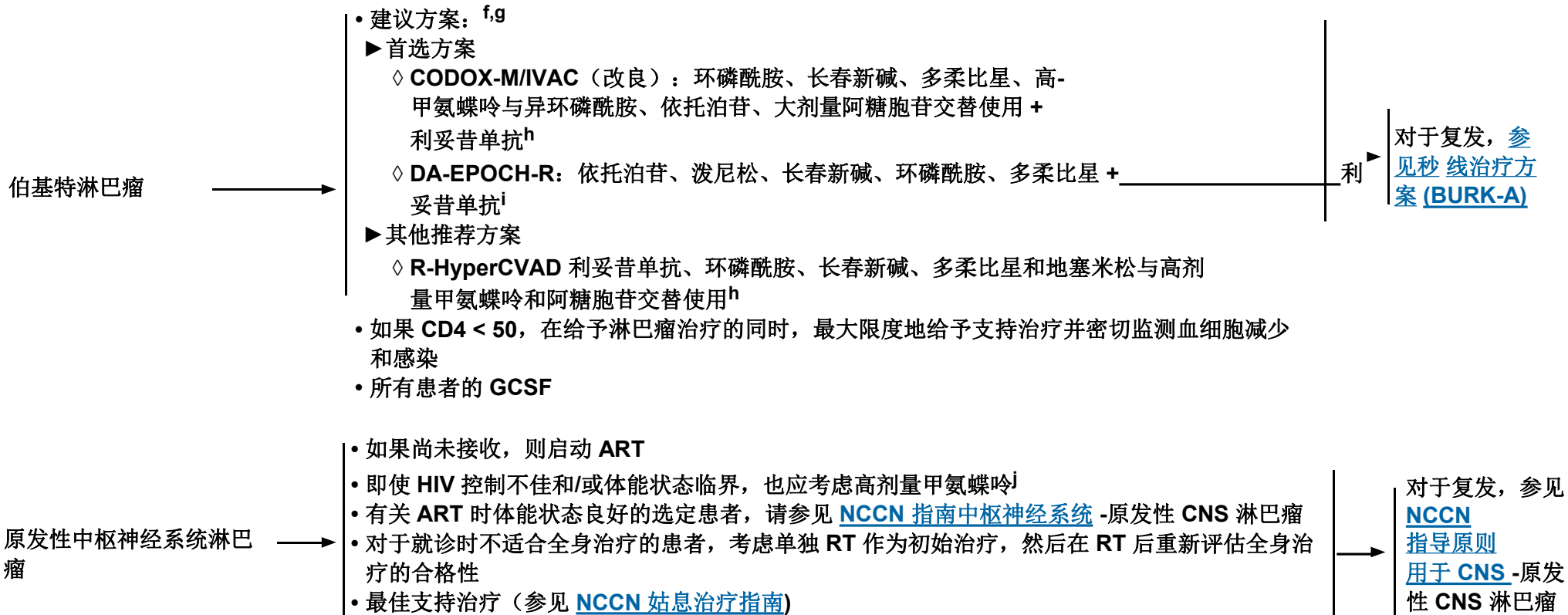
<sup>c</sup> 由于免疫治疗 + 化疗存在再激活风险，因此适合进行乙型肝炎检测。对于无危险因素的患者，检测包括乙型肝炎表面抗原和核心抗体。对于有危险因素或既往有乙肝病



其他患者，如丙型肝炎抗体（见NHODCA）如果为阳性，应检测病毒载量，并考虑咨询肝病专家。  
d 丙型肝炎抗体，如果为阳性，病毒载量并咨询肝病专家。

### 治疗

抗逆转录病毒治疗 (ART) 可与化疗一起安全给药，但咨询 HIV 专家或药剂师对优化相容性很重要。随着新 ART 的持续开发，当现有 ART 预期会影响化疗的代谢或与化疗共享毒性时，患者通常可获得有效的替代方案。一般情况下，强烈建议避免使用齐多夫定、cobicistat 和利托那韦。同步 ART 与较高的 CR 率相关 (Barta 等人血液 2013;122:3251-3262)。关于同时进行 HIV 管理和支持性治疗的原则，请参见[NCCN HIV 感染者癌症指南](#).<sup>e</sup>



<sup>e</sup> 在[NCCN HIV 感染者癌症指南](#)见《癌症治疗时 HIV 管理原则》；《全身治疗和药物相互作用原则》；《支持治疗原则》。

<sup>f</sup> 方案见参考文献 ( [艾滋病 A](#) ).

<sup>g</sup> FDA 批准的生物类似药是利妥昔单抗的适当替代品。

<sup>h</sup> 出现症状性 CNS 疾病的高风险患者应开始接受含有 CNS 穿透药物的全身治疗部分。

<sup>i</sup> 关于 R-EPOCH 给药，参见 Dunleavy K,Pittaluga S,Shovlin M,et al.成人伯基特淋巴瘤的低强度治疗。N Engl JMed 2013;369:1915-1925.Roschewski M,Dunleavy



K. Abramson JS, et al. Burkitt 淋巴瘤成人患者的早期适应化学疗 (EPOCH-F) 多中心前瞻性二期研究 NCI 9177 的结果 [摘要]. Blood 2017;130 (Suppl 1):Abstract 188.

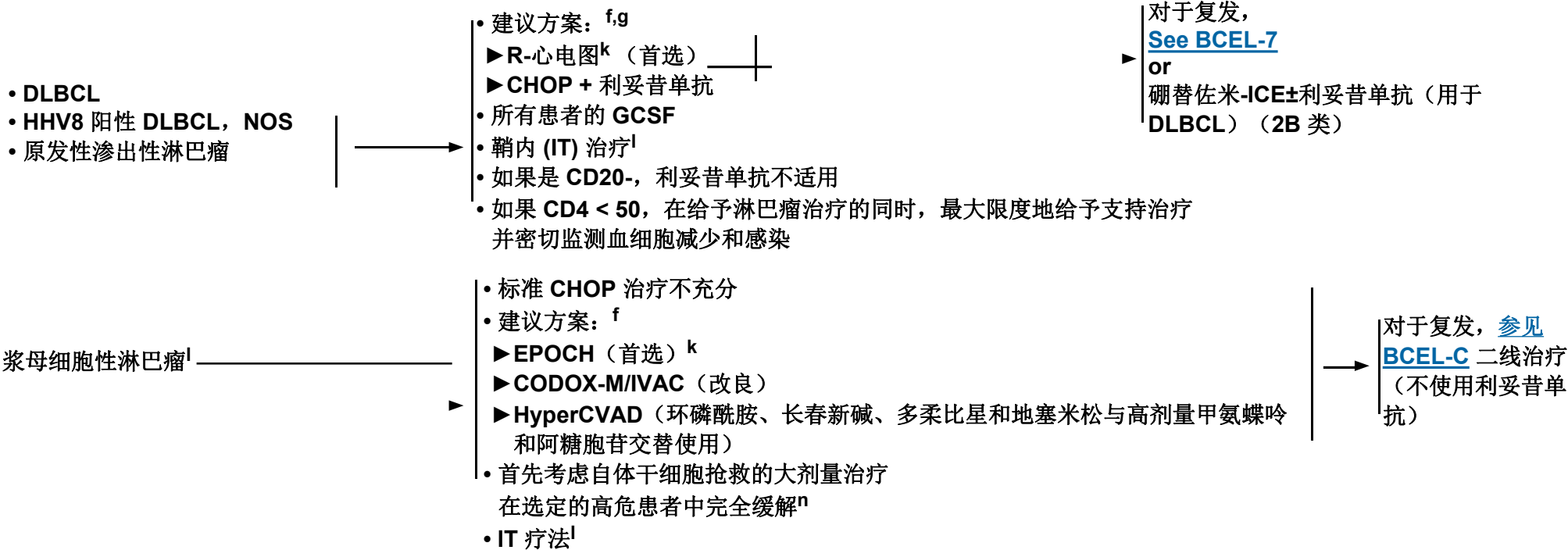
~~Gupta N, Nolan A, Omuro A 等人 AIDS 相关原发性中枢神经系统淋巴瘤的长期生存. Neuro Oncol 2017;19:99-108.~~

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

### 治疗

ART 可与化疗一起安全给药，但咨询 HIV 专家或药剂师对优化相容性非常重要。随着新 ART 的持续开发，当现有 ART 预期会影响化疗的代谢或与化疗共享毒性时，患者通常可获得有效的替代方案。一般情况下，强烈建议避免使用齐多夫定、cobicistat 和利托那韦。同步 ART 与较高的 CR 率相关（Barta 等人血液 2013,122:3251-3262）。支持治疗的原则见[NCCN HIV 感染者癌症指南](#).<sup>e</sup>



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

<sup>e</sup> 在[NCCN HIV 感染者癌症指南](#), 参见接受癌症治疗的同时进行 HIV 管理的原则;  
全身治疗和药物相互作用的原则; 和原则<sup>l</sup> [参见评估 CNS 疾病风险的预后模型 \(BCEL-A 2/2\)](#).

的支持治疗。  
方案见参考文献 [\(艾滋病 A\)](#)。

<sup>g</sup> FDA 批准的生物类似药是利妥昔单抗的适当替代品。

<sup>k</sup> 参见 [EPOCH±利妥昔单抗剂量调整建议](#) [非伯基特淋巴瘤 \(AIDS-B\)](#)。

<sup>n</sup> 治疗中不适用。HIV 阴性的浆母细胞性淋巴瘤。

<sup>n</sup> 高风险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。请注意，通常认为伴有浆母细胞性淋巴瘤的 HIV 阴性患者具有较高风险的疾病。用抗逆转录病毒疗法优化 HIV 控制是很重要的。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

### 推荐的治疗方案参考

**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）±利妥昔单抗

Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, et al. 环磷酰胺、多柔比星、高剂量甲氨蝶呤/异环磷酰胺、依托泊苷和高剂量阿糖胞苷 (CODOX-M/IVAC) 强化化疗治疗人类免疫缺陷病毒相关 Burkitt 淋巴瘤。Cancer 2003;98:1196-1205.

Barnes JA, LaCasce AS, Feng Y 等人 CODOX-M/IVAC 联合利妥昔单抗治疗 Burkitt 淋巴瘤的评价：一项回顾性分析。Ann Oncol 2011;22:1859-1864.

Noy A, Lee JY, Cesarman E 等人 AMC 048：改良 CODOX-M/IVAC-利妥昔单抗治疗 HIV 相关 Burkitt 淋巴瘤安全有效。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. 剂量调整 EPOCH 对获得性免疫缺陷综合征相关淋巴瘤的高效治疗：抗逆转录病毒治疗暂停和肿瘤生物学的影响。Blood 2003;101:4653-4659.

Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, et al. 成人的风险适应治疗 Burkitt 淋巴瘤：DA-的多中心前瞻性 II 期研究 NCI 9177 的结果 EPOCH-R [摘要]。Blood 2017;130 (Suppl 1) :Abstract 188.

**EPOCH + 利妥昔单抗**

Barta SK, Lee JY, Kaplan LD 等人 AIDS 恶性肿瘤联盟试验的汇总分析评价利妥昔单抗联合 CHOP 或输注 EPOCH 化疗治疗 HIV 相关非霍奇金淋巴瘤。Cancer 2012;118:3977-3983.

Bayraktar UD, Ramos JC, Petrich A, et al. 1999-2008 年诊断为复发性/难治性获得性免疫缺陷综合征相关淋巴瘤并在 AIDS 恶性肿瘤联盟接受根治性治疗患者的结局。Leuk 淋巴瘤 2012;53:2383-2389.

Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M 等人成人伯基特淋巴瘤的低强度治疗。N Engl JMed 2013;369:1915-1925.

Ramos J, Sparano J, Rudek M 等人伏立诺他联合 R-EPOCH 治疗高危 HIV 相关非霍奇金淋巴瘤的安全性和初步疗效 (AMC-075)。临床淋巴瘤骨髓瘤 Leuk 2018;18:180-190.

**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）±利妥昔单抗

Cortes J, Thomas D, Rios A 等人超分割环磷酰胺、长春新碱、多柔比星和地塞米松和高效抗逆转录病毒疗法治疗获得性免疫缺陷综合征相关 Burkitt 淋巴瘤/白血病患者。Cancer 2002;94:1492-1499.

Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. hyper-CVAD 加利妥昔单抗的化学免疫治疗用于治疗成人 Burkitt 和 Burkitt 型淋巴瘤或急性淋巴细胞白血病。Cancer 2006;106:1569-1580.

Thomas DA, Kantarjian HM, Faderl S, et al. Hyper-CVAD 和利妥昔单抗治疗新发 Burkitt 淋巴瘤/白血病 [摘要]。Blood 2011;118:Abstract 2698.

**CHOP + 利妥昔单抗**

Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C 等人 CHOP 加利妥昔单抗治疗 HIV 相关非霍奇金淋巴瘤患者的 II 期试验。J Clin Oncol 2006;24:4123-4128.

Ribera JM, Oriol A, Morgades M 等人环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松和利妥昔单抗治疗人类免疫缺陷病毒相关的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者的安全性和有效性：一项 II 期试验的结果。Br J Haematol 2008;140:411-419.

**利妥昔单抗和 CD4 计数**

Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD et al. 利妥昔单抗加同步输注 EPOCH 化疗对 HIV 相关 B 细胞非霍奇金淋巴瘤高度有效。Blood 2010;115:3008-3016.

Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF 等人在一项 CHOP 联合或不联合利妥昔单抗治疗 HIV 相关非霍奇金淋巴瘤患者的随机 3 期试验中，利妥昔单抗未改善临床结局：AIDS 恶性肿瘤联盟试验 010。Blood 2005;106:1538-1543.

Barta SK, Xue X, Wang D 等人影响 HIV 相关非霍奇金淋巴瘤预后的治疗因素：1546 例患者的汇总分析。Blood 2013;122:3251-3262.

Barta SK, Lee JY, Kaplan LD 等人 AIDS 恶性肿瘤联盟试验的汇总分析评价利妥昔单抗联合 CHOP 或输注 EPOCH 化疗治疗 HIV 相关非霍奇金淋巴瘤。Cancer 2012;118:3977-3983.

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

## 针对非爆裂型淋巴瘤的 EPOCH±利妥昔单抗剂量调整建议<sup>1</sup>

### 第 1 周期的 EPOCH±利妥昔单抗给药建议：

- 利妥昔单抗（如果 CD20 阳性）375 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天 IV 给药
- 依托泊苷 50 mg/m<sup>2</sup>/天连续 IV 输注 4 天（96 小时）
- 阿霉素 10 mg/m<sup>2</sup>/天连续 IV 输注 4 天（96 小时）
- 长春新碱 0.4 mg/m<sup>2</sup>/天连续 IV 输注 4 天（96 小时）
- 环磷酰胺给药第 5 天
  - ▶ 如果基线 CD4 计数 > 200 个细胞/mm<sup>3</sup>，以 750 mg/m 开始环磷酰胺治疗<sup>2</sup>
  - ▶ 如果基线 CD4 计数为 50-200 个细胞/mm<sup>3</sup>，以 375 mg/m 开始环磷酰胺治疗<sup>2</sup>
  - ▶ 基线 CD4 计数 < 50 个细胞/mm<sup>3</sup>，环磷酰胺剂量高于 187.5 mg/m<sup>2</sup> 尚未发表。
- 泼尼松 60 mg/m<sup>2</sup>/d，连续 5d。

基于血细胞减少的后续周期的 EPOCH 剂量调整（非 Burkitt 淋巴瘤） <sup>1</sup>	
事件	行动
任何周期的 ANC 最低值 < 500/mm <sup>3</sup> 非连续 2 天，至少间隔 3 天和/或血小板最低值 < 25,000/mm <sup>3</sup> 在前一周期	环磷酰胺剂量减少 187 mg/m <sup>2</sup>
ANC 最低值 < 500/mm <sup>3</sup> x≥3 天或血小板 < 25,000/mm <sup>3</sup> x≥3 天，并且患者在前一周期中未接受环磷酰胺	阿霉素和依托泊苷减少全量的 25%
ANC 最低值≥500/mm <sup>3</sup> 和血小板最低值≥50,000/mm <sup>3</sup> 在前一周期	环磷酰胺剂量增加 187 mg/m <sup>2</sup> 每个周期至最大剂量 750 mg/m <sup>2</sup>

<sup>1</sup> 对于非 Burkitt 淋巴瘤的 R-EPOCH 给药，见 Ramos J, Sparano J, Rudek M, et al. 伏立诺他的安全性和初步疗效



高危 HIV 相关非霍奇金淋巴瘤中的 R-EPOCH (AMC-075)。临床淋巴瘤骨髓瘤 Leuk 2018;18:180-190。这是一项正在进行的临床试验，在 R-EPOCH 中添加伏立诺他的效用尚未确定。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

其他诊断试验<sup>a,b</sup>

基本信息:

- 充分的免疫表型分析以确定诊断<sup>c</sup>
  - ▶ IHC 组: CD45、CD19、CD20、CD79a、CD3、CD2、CD5、CD7、TdT、CD1a、CD10、细胞周期蛋白 D1 有或无
  - ▶ 通过流式细胞术对外周血和/或活检标本进行细胞表面标记分析: κ/λ、CD45、CD3、CD5、CD4、CD7、CD8、CD19、CD20、CD10、TdT、CD13、CD33、CD1a、细胞质 CD3、CD22、氧化物酶
- 核型±FISH: MYCt (9; 22); t (8; 14); 以及变体或 PCRBCR-ABL

在特定情况下有用:

- 额外的免疫组化研究以确定淋巴瘤亚型
  - ▶ 石蜡组: CD22、CD4、CD8、细胞周期蛋白 D1
- 分子分析检测: 抗原受体基因重排

髓过

基本工作:

- 体格检查: 注意淋巴结区域, 包括 Waldeyer 环, 以及肝脏和脾脏的大小
- 体力状态
- B 症状
- CBC 分类计数
- 乳酸脱氢酶
- 全面代谢检查
- 尿酸、磷酸盐
- C/A/P CT 与诊断质量对比
- 腰椎穿刺
- 脑脊液流式细胞术
- 双侧或单侧骨髓活检±穿刺  
具有流式和细胞遗传学
- 乙肝检测<sup>d</sup>
- 如果适合蒽环类或蒽环类药物为基础的治疗方案, 则进行超声心动图或 MUGA 扫描
- 育龄妇女妊娠试验 (如果计划化疗或 RT)

用于选定病例:

- 对比脑部 MRI
- 关于生育问题和精子库的讨论
- β-2-微球蛋白
- 全身 PET/CT 扫描<sup>e</sup>

▶ 参见 NCCN  
指导原则 急性 淋巴  
母细胞性 白血病

<sup>a</sup> 淋巴瘤胞性淋巴瘤 (LL) 包括两种疾病, T 细胞 LL (LL-T; 90%) 和 B 细胞 LL (LL-B; 10%), 分别对应于 T-ALL 和 B-ALL, 表现为髓外部位。

<sup>b</sup> 这种疾病是复杂且可治愈的; 首选在具有疾病管理专业知识的中心进行治疗。

<sup>c</sup> 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 + 胞浆 CD3 +, sCD3 +/-。

<sup>d</sup> 由于免疫治疗 + 化疗存在再激活风险, 因此适合进行乙型肝炎检测。对于无危险因素的患者, 检测包括乙型肝炎表面抗原和核心抗体。对于有危险因素或既往有乙肝病史的患者, 加用 e 抗原 (见 NHODG-B)。如果为阳性, 检查病毒载量, 并考虑咨询胃肠病学家。

<sup>e</sup> 为了获得 PET/CT 扫描, 治疗的开始不应延迟。

其他诊断测试工作

基本信息:

- 充分的免疫表型分析以确定诊断
  - ▶ IHC 组: CD3、CD5、CD10、BCL6、BCL2、IRF4/MUM1、CD20、CD79a、PAX5、Ki-67、kappa、带或不带 λ
  - ▶ 通过流式细胞术对外周血和/或活检标本进行细胞表面标志物分析: CD3、CD5、CD7、CD4、CD8、CD19、CD20、CD10、kappa,lambda
- 通过 EBV-LMP1 或 EBER-ISH 评价 eb 病毒 (EBV) (如果 EBV-LMP1 阴性, 推荐 EBER-ISH)

在特定情况下有用:

- 其他免疫表型分析
  - ▶ IHC 组合: CD15、CD30、CD45、CD7、CD4、CD8、ALK、TIA-1、Granzyme B、CD57、CD56、CD138
  - ▶ 使用外周血和/或活检标本通过流式细胞术进行的细胞表面标记分析: CD138、细胞质 κ 和 λ、CD30、CD57、CD56、CD16、CD25、CD52
- 分子分析检测: IGHV 基因重排
- BCL6 基因突变分析
- southern 印迹法检测 EBV

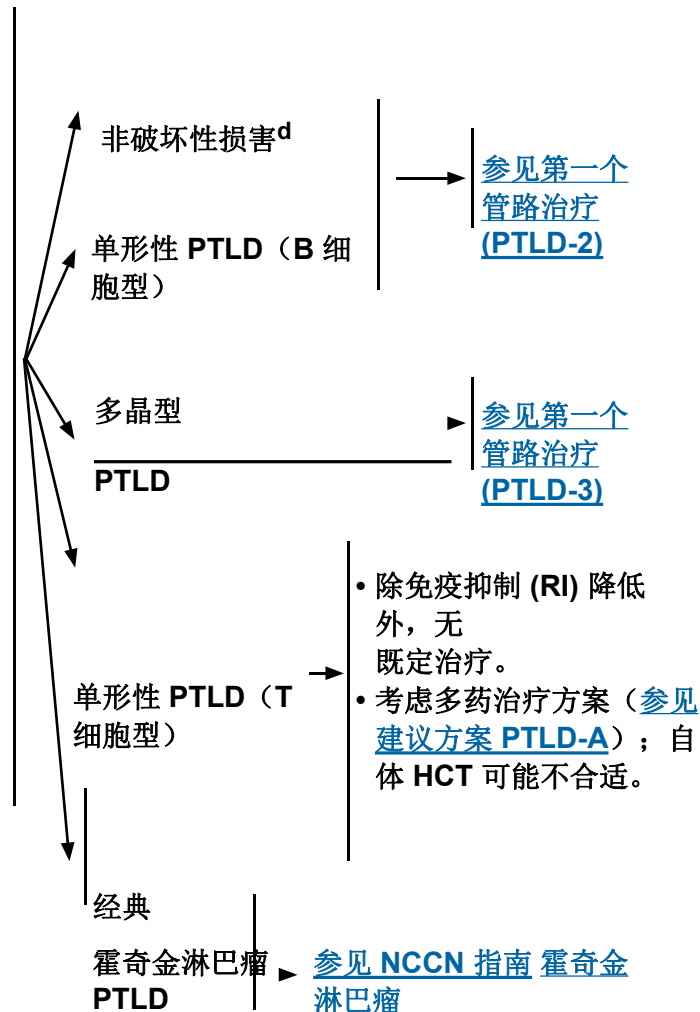
基本信息:

- 体力状态
- 白蛋白
- 移植治疗史
- LDH、电解质、BUN、肌酐
- CBC 分类计数
- 乙肝检测<sup>a</sup>
- 无细胞血浆 EBV DNA 标记物的 EBV PCR<sup>b</sup>
- C/A/P CT 造影和/或全身 PET/CT 扫描
- 育龄妇女妊娠试验 (如果计划化疗或放疗)

用于选定病例:

- 如果治疗包括含蒽环类或蒽环类药物的治疗方案, 则进行超声心动图或 MUGA 扫描
- 骨髓评价
- 使用和不使用造影剂的脑部 MRI
- 巨细胞病毒 PCR
- 初次与再激活的 EBV 血清学

PTLD 替代型<sup>c</sup>



<sup>a</sup> 由于免疫治疗 + 化疗存在再激活风险, 因此适合进行乙型肝炎检测。对于无危险因素的患者, 检测包括乙型肝炎表面抗原和核心抗体。对于有危险因素或既往有乙肝病史的患者, 加用 e 抗原 (见 NHODG-B)。如果为阳性, 检查病毒载量, 并考虑咨询胃肠病学家。

<sup>b</sup> 如果 EBV 阴性, 不应作为缓解标志物。



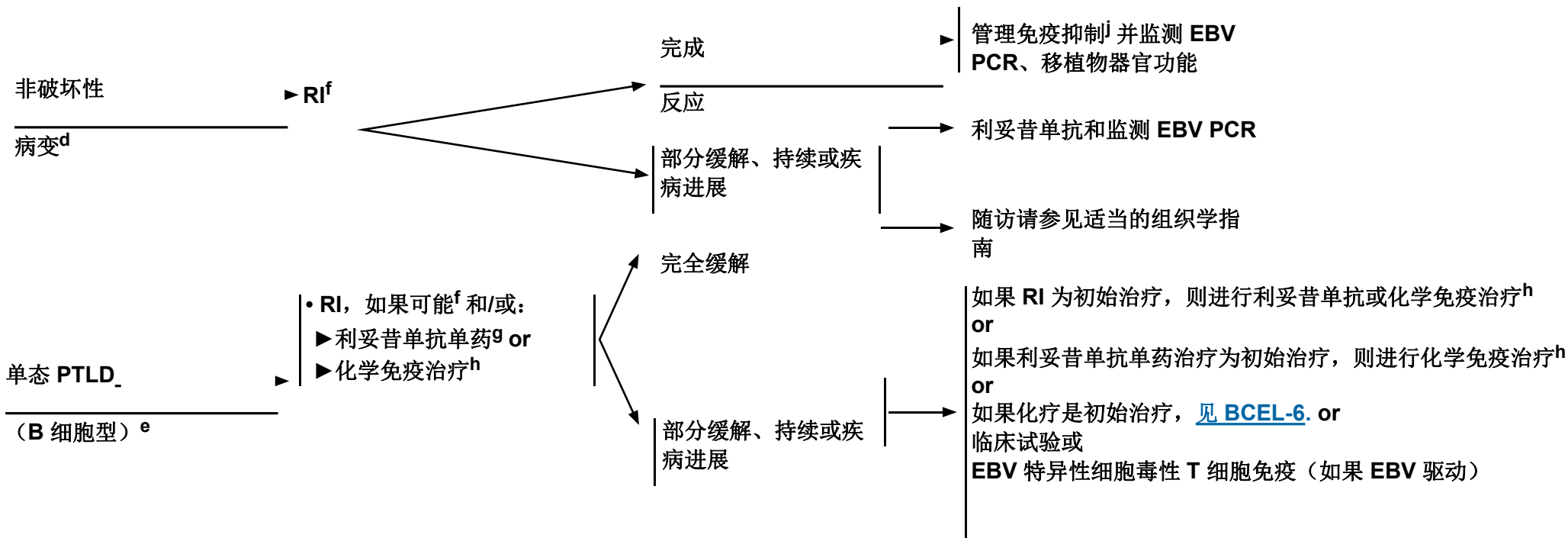
# Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders

c 移植受者发生的惰性小 B 细胞淋巴瘤可在原发灶或继发性灶边缘区淋巴瘤除外。  
d 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。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

### PTLD SUBTYPE 一线治疗初始反应<sup>i</sup> 二线治疗



<sup>d</sup> 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。

<sup>e</sup> 治疗基于独特的组织学。

<sup>f</sup> 对 RI 的反应是可变的, 需要密切监测患者; RI 应与移植团队协调。RI: 减少钙调磷酸酶抑制 (环孢菌素和他克莫司), 停用抗代谢药物 (硫唑嘌呤和吗替麦考酚酯), 对于重症患者, 应停用所有非糖皮质激素免疫抑制。

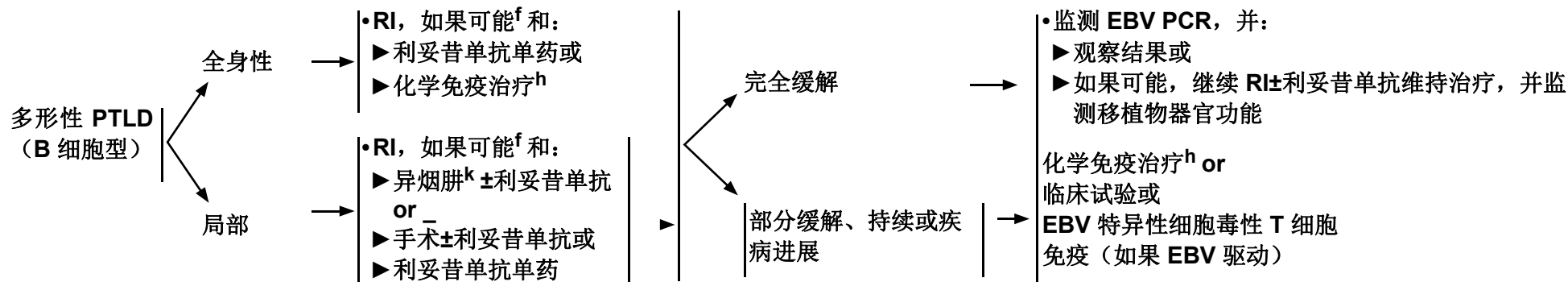
<sup>g</sup> 作为症状不严重或无法耐受继发于合并症的化疗的患者逐步方法的一部分。

<sup>h</sup> 对于同步或序贯化学免疫治疗, [see 建议治疗 方案 \(PTLD-A\)](#).

<sup>i</sup> 2-4 周后再分期。

<sup>j</sup> 免疫抑制治疗的再升级应个体化, 同时考虑初始 RI 的程度和同种异体器官的性质。这些决定应与移植团队共同做出。

### PTLD 替代型 一线治疗初始缓解<sup>i</sup> 二线治疗



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

<sup>f</sup> 对 RI 的反应是可变的，需要密切监测患者；RI 应与移植团队协调。RI：减少钙调磷酸酶抑制（环孢菌素和他克莫司），停用抗代谢药物（硫唑嘌呤和吗替麦考酚酯），对于重症患者，应停用所有非糖皮质激素免疫抑制。对 RI 的反应是可变的，需要密切监测患者；RI 应与移植团队协调。<sup>h</sup> 对于同步或序贯化学免疫治疗，[see 推荐的治疗方案 \(PTLD-A\)](#)。

<sup>i</sup> 2-4 周后再分期。

<sup>k</sup> 见放射治疗原则 ([NHODG-D](#))。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

建议的治疗方案<sup>a</sup>

(按字母顺序排列)

FDA 批准的生物类似药是利妥昔单抗的适当替代品。

单形性 PTLD (B 细胞型) 和多形性 PTLD 序贯化学免疫治

## 疗

- 利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup> 每周 x 4 周 (第 1、8、15 和 22 天)<sup>c</sup>
  - ▶ 重新进行 PET/CT 扫描
    - ◇ 如果 PET/CT 扫描阴性, 利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup> 每 3 周一次 x 4 个周期
    - ◇ 如果 PET/CT 扫描阳性, 每 3 周一次 CHOP-21 + 粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) (第 50、72、94 和 116 天) x 4 个周期

同步化学免疫治疗

- RCHOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)
- 对于不能耐受蒽环类药物的虚弱患者, 尚未确定特定的治疗方案, 但可选择包括:<sup>b</sup>
  - ▶ RCEPP (利妥昔单抗、环磷酰胺、依托泊苷、泼尼松、甲基苄肼)
  - ▶ RCEOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱、泼尼松)
  - ▶ RCVP (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) 治疗 CD30 + 病例<sup>d</sup>
- CHOP
- 选择
- 对于不能耐受蒽环类药物的虚弱患者, 尚未确定特定的治疗方案, 但可选择包括:
  - ▶ 静脉压
  - ▶ CEOP
  - ▶ CEPP

原发性 CNS PTLD (B 细胞型)

- 大剂量甲氨蝶呤<sup>e</sup> + 利妥昔单抗

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

<sup>a</sup> 患者通过静脉输注接受首剂利妥昔单抗全剂量后, 可使用利妥昔单抗和透明质酸酶人皮下注射替代利妥昔单抗。利妥昔单抗与替伊莫单抗联合使用不能替代替伊莫单抗。

<sup>b</sup> 尚无关于这些方案使用的已发表数据; 但是, NCCN 成员机构将其用于治疗 PTLD。

- <sup>c</sup> Trappe R, Oertel S, Leblond V, et al. 利妥昔单抗序贯治疗后 CHOP 化疗治疗成人 B 细胞移植后淋巴增生性疾病 (PTLD): 前瞻性国际多中心 2 期 PTLD-1 试验。Lancet Oncol 2012;13:196-206.
- <sup>d</sup> Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. 维布妥昔单抗联合化疗治疗 CD30 阳性外周 T 细胞淋巴瘤 (ECHELON-2): 一项全球性、双盲、随机化、3 期试验。Lancet 2019;393:229-240.
- <sup>e</sup> PTLD 患者常有肾功能不全。大剂量甲氨蝶呤应慎用。应考虑替代方案 (基于阿糖胞苷)。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



### 其他诊断试验<sup>a、b、c</sup>工作<sup>e</sup>

#### 基本信息:

- 充分的免疫表型分析以确定诊断
  - ▶ IHC 组: κ/λ、CD20、CD3、CD5、CD138、HHV8
  - ▶ EBER-ISH

#### 在特定情况下有用:

- 分子分析检测: 免疫球蛋白和 TCR 基因反应
- IHC: Ki-67 指数; Ig 重链, <sup>d</sup> CD10, BCL2、BCL6、细胞周期蛋白 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记分析: κ/λ、CD19、CD20、CD5、CD23、CD10

#### 基本信息:

- 体格检查: 注意淋巴结区域, 包括 **Waldeyer** 环, 以及肝脏和脾脏的大小
  - 体力状态
  - 评估活动性疾病的标准<sup>f</sup>
  - **CBC** 分类计数
  - 全面代谢检查
  - **LDH、CRP、ESR**
  - **β-2-微球蛋白、SPEP** 和免疫固定尿电泳、血清轻链、定量免疫球蛋白
  - **HIV ELISA, PCR 检测 HHV8 DNA 滴度, 乙型肝炎检测, PCR 检测 EBV DNA 滴度**, <sup>g</sup>
  - 全身 **PET/CT** 扫描 (首选) 或具有诊断质量对比的 **C/A/P CT**
  - 育龄妇女妊娠试验 (如果计划化疗或 RT)
- 在特定情况下有用
- 如果 **HHV8** 或 **HIV** 阳性, 强烈建议筛查并发卡波西肉瘤
  - 骨髓活检 + 穿刺
  - 骨髓网硬蛋白纤维化 (尤其是患者) 伴 **TAFRO** 综合征)
  - 颈部 **CT** 增强
  - 如果适合蒽环类或蒽环类药物为基础的治疗方案, 则进行超声心动图或 **MUGA** 扫描
  - **sIL6、sIL10、VEGF、尿酸、铁蛋白<sup>h</sup>**
  - 丙型肝炎检测
  - 关于生育问题和精子库的讨论

+ PC 类型相关:

浆母细胞性 (EBV-) 和“促生性”(EBV+).

<sup>d</sup> 在浆细胞变体 HHV8+ 中, 浆母细胞为 IgM lambda, 而正常浆细胞为 IgG 或 A 多型。

单中心  
Castleman's  
疾病

[参见  
CD-2](#)

多中心  
Castleman 病  
(MCD)

[参见  
CD-3](#)

<sup>a</sup> 对于 Castleman 病相关的艾滋病相关淋巴瘤, [见 AIDS-1](#)。对于非 HIV 患者中与 Castleman 病相关的 DLBCL, [见 BCEL-1](#)。

<sup>b</sup> 有 2 种变体-透明血管 (几乎总是单中心, HHV8-) 和浆细胞 (可能是多中心, 通常为 HHV8+, +/-HIV+)。<sup>c</sup> 两种类型的 DLBCL 与 HHV8



e 对于 MCD 的亚型 (CD-A)。排除其他可酷似特发性 MCD 的疾病 (参见 [CD-B 1 中的排除标准2](#))。如果并发多发性神经病和单克隆浆细胞疾病, 建议进行 POEMS 综合征检查。

f [见活动性疾病标准 \(CD-A\)](#)。

g 由于免疫治疗 + 化疗存在再激活风险, 因此适合进行乙型肝炎检测。对于无危险因素的患者, 检测包括乙型肝炎表面抗原和核心抗体。对于有危险因素或既往有乙肝病史的患者, 加用 e 抗原 (见 [NHODG-B](#))。如果为阳性, 检查病毒载量, 并考虑咨询胃肠病学家。

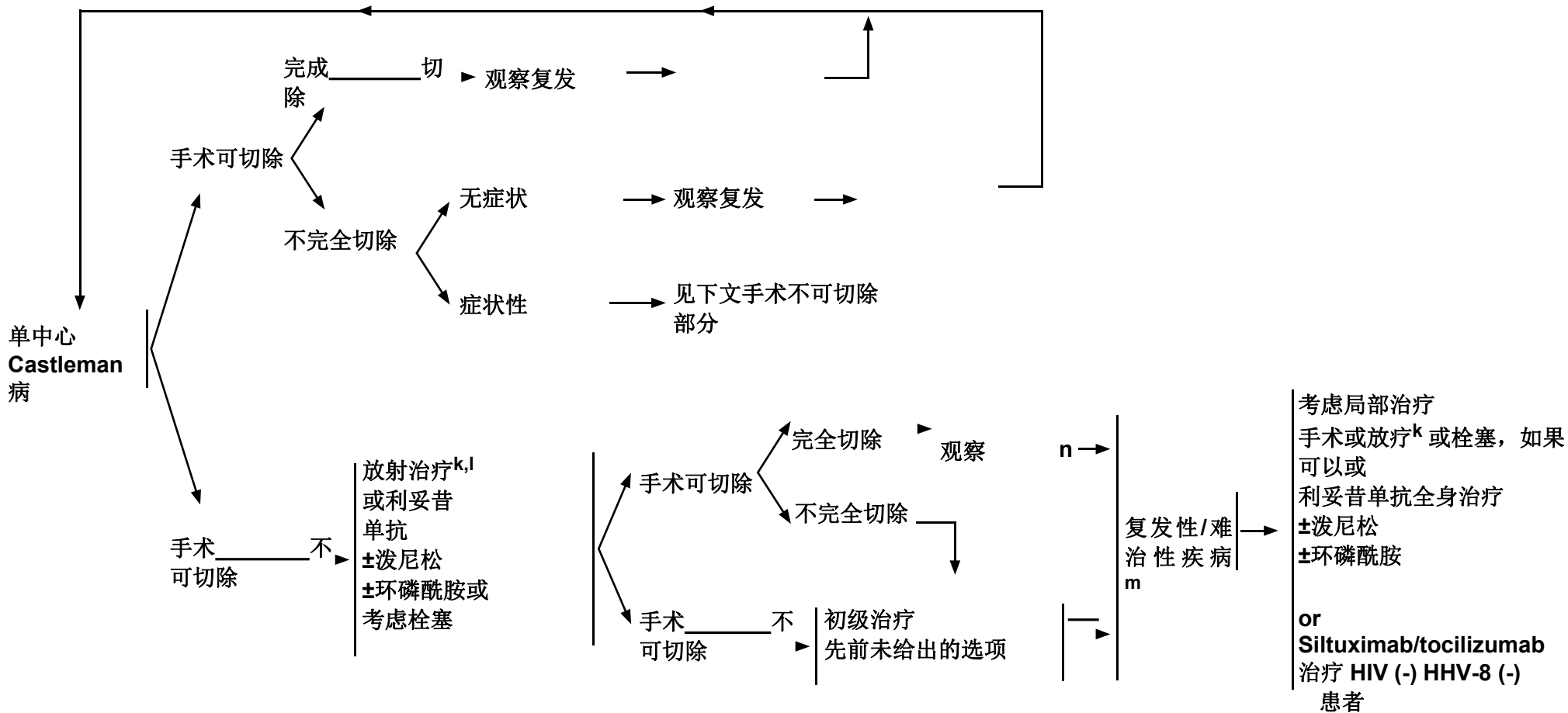
h 急性期反应物的测定可能有助于监测治疗。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

主要治疗<sup>i,j</sup> 二线治疗

治疗<sup>i,j</sup>



<sup>i</sup> 患者通过静脉输注接受首剂利妥昔单抗全剂量后，可使用利妥昔单抗和透明质酸酶人皮下注射替代利妥昔单抗。利妥昔单抗与替伊莫单抗联合使用不能替代替伊莫单抗。

<sup>j</sup> FDA 批准的生物类似药是利妥昔单抗的适当替代品。

<sup>k</sup> 见放射治疗原则 (NHODG-D)。

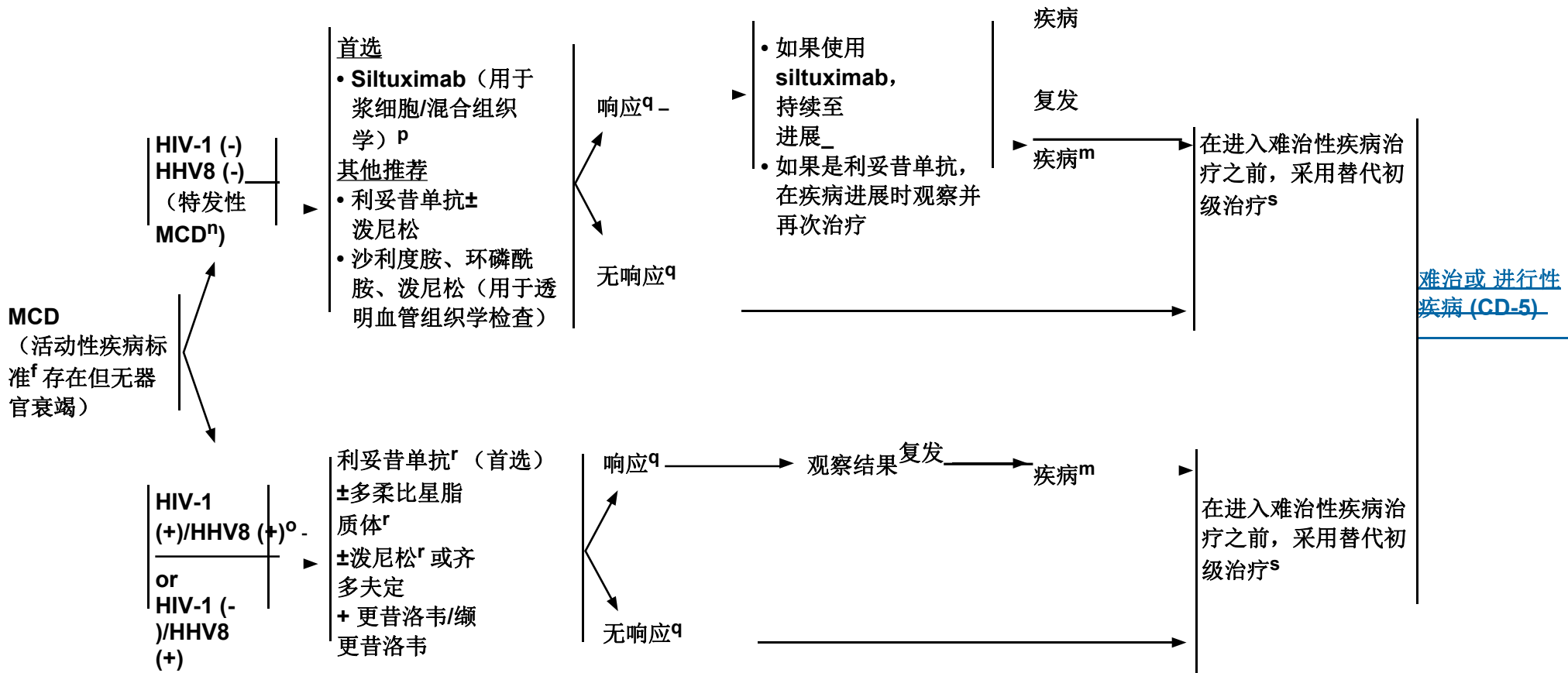


非巨滤泡型患者可在放疗后观察。  
鼓励进行活检以排除向 DLBCL 的转化或同时发生其他恶性肿瘤或机会性感染。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

### 主要治疗<sup>i,j</sup> 复发



<sup>f</sup> 见活动性疾病标准 (CD-A).

<sup>i</sup> 患者通过静脉输注接受首剂利妥昔单抗全剂量后, 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。利妥昔单抗与替伊莫单抗联合使用不能替代替伊莫单抗。

<sup>j</sup> FDA 批准的生物类似药是利妥昔单抗的适当替代品。

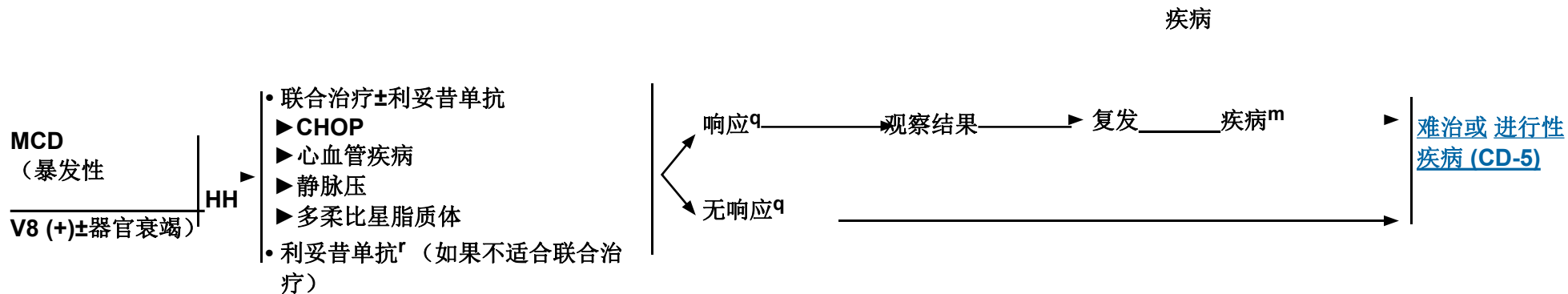
<sup>m</sup> 鼓励进行活检以排除向 DLBCL 的转化或同时发生其他恶性肿瘤或机会性感染。

<sup>n</sup> 见特发性 MCD 诊断标准 (CD-B).

<sup>o</sup> 所有 HIV + 患者均应接受抗逆转录病毒联合治疗 (cART)。

- P 透明血管组织学患者不能从 siltuximab 中获益。
- Q 使用检查期间进行的成像模式（C/A/P CT 造影或 PET/CT）进行的缓解评估。
- R 隐匿性卡波西肉瘤 (KS) 在 HIV/HHV8 + MCD 中普遍存在，在利妥昔单抗或泼尼松治疗后可能复发。考虑基线成像和直接可视化筛查肺±GI KS 以及合并 KS 靶向治疗（即，加用多柔比星脂质体）。
- S 如果疾病进展≥6 个月，可重复给予利妥昔单抗±泼尼松，无限制完成利妥昔单抗治疗。

### 主要治疗<sup>i,j</sup> 复发



<sup>i</sup> 患者通过静脉输注接受首剂利妥昔单抗全剂量后，可使用利妥昔单抗和透明质酸酶人皮下注射替代利妥昔单抗。利妥昔单抗与替伊莫单抗联合使用不能替代替伊莫单抗。

<sup>j</sup> FDA 批准的生物类似药是利妥昔单抗的适当替代品。

<sup>m</sup> 鼓励进行活检以排除向 DLBCL 的转化或同时发生其他恶性肿瘤或机会性感染。

<sup>q</sup> 使用检查期间进行的成像模式 (C/A/P CT 造影或 PET/CT) 进行的缓解评估。

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**



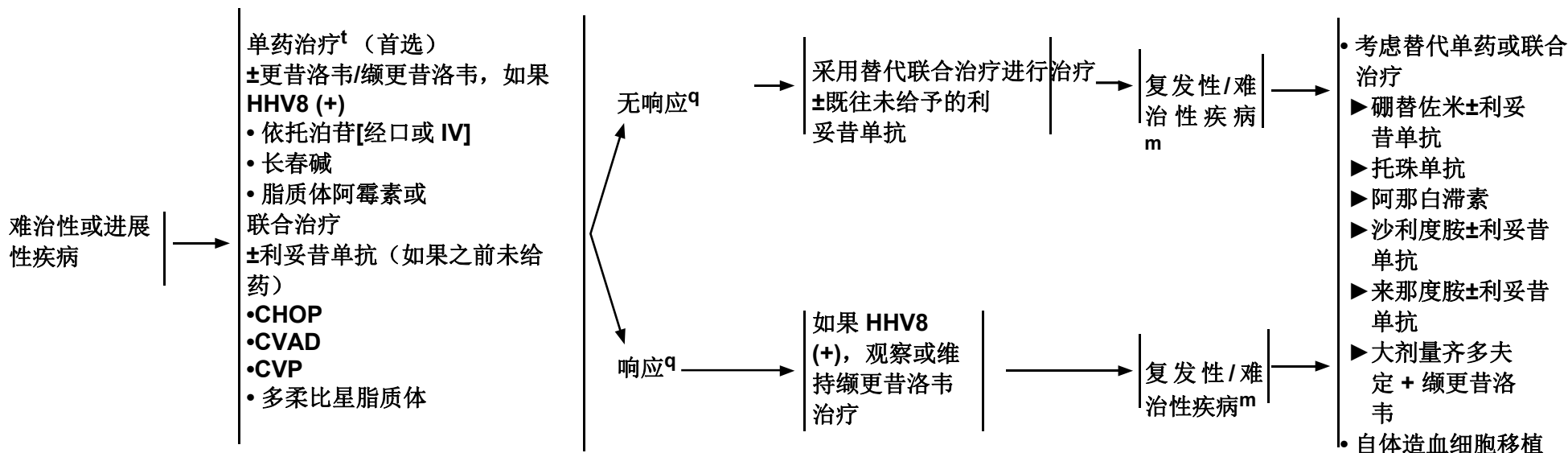
「隱性卡波西肉瘤(KS)在 HIV/HHV-8 血清陽性患者中普遍存在。在利奈昔单抗或泼尼松治疗后可能复发。考虑基线成像和直接可视化筛查肺±GI KS 以及合并 KS 靶向治疗（即，加用多柔比星脂质体）。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



折射或  
疾病进展<sup>ij</sup>



<sup>i</sup> 患者通过静脉输注接受首剂利妥昔单抗全剂量后, 可使用利妥昔单抗和透明质酸酶人皮下注射替代利妥昔单抗。利妥昔单抗与替伊莫单抗联合使用不能替代替伊莫单抗。

<sup>j</sup> FDA 批准的生物类似药是利妥昔单抗的适当替代品。

<sup>m</sup> 鼓励进行活检以排除向 DLBCL 的转化或同时发生其他恶性肿瘤或机会性感染。

<sup>q</sup> 使用检查期间进行的成像模式 (C/A/P CT 造影或 PET/CT) 进行的缓解评估。



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network

# NCCN Guidelines Version 1.2020

## Castleman's Disease

无器官衰竭的无症状患者首选单药治疗。有器官衰竭者首选联合治疗。

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

活动性疾病标准<sup>a</sup>

- 发热
- 在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
- 以下至少 3 种其他 MCD 相关症状：
  - ▶ 外周淋巴结病
  - ▶ 脾脏大
  - ▶ 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

<sup>a</sup> Gérard L、BéreznéA、Galicier L 等人利妥昔单抗治疗化疗依赖性人类免疫缺陷病毒相关多中心 Castleman 病的前瞻性研究：ANRS 117 CastlemaB 试验 J Clin Oncol 2007;25:3350-3356.

特发性 MCD 亚型<sup>a</sup>

- 特发性 MCD (iMCD-TAFRO)
  - ▶ 严重炎症综合征
  - ▶ 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，富血供或混合组织病理学
  - ▶ 免疫球蛋白水平正常
- 特发性 MCD (iMCD-NOS)
  - ▶ 低强度炎症综合征
  - ▶ 血小板计数正常/升高
  - ▶ 浆细胞或混合组织病理学
  - ▶ 多克隆高丙种球蛋白血症

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

a Iwaki N, Fajgenbaum DC, Nabel CS, et al. TAFRO 综合征的临床病理分析显示了 HHV-8 阴性多中心 Castleman 病的一种不同亚型。Am J Hematol 2016;91:220-226.

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.





续

<sup>a</sup> Fajgenbaum D 等人HHV-8 阴性/特发性多中心 Castleman 病的国际循证共识诊断标准。Blood 2017;129:1646-1657.

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

特发性 MCD 的共识诊断标准（续）<sup>a</sup>

- 选择支持诊断但不需要诊断的其他特征

IL-6、sIL-2R、VEGF、IgA、IgE、LDH 和/或 B2M 升高

骨髓网硬蛋白纤维化（尤其是 TAFRO 综合征患者）

与 iMCD 相关的疾病诊断：副肿瘤性天疱疮、闭塞性细支气管炎机化性肺炎、自身免疫性血细胞减少症、多发性神经病（未诊断 POEMS）<sup>‡</sup>、肾小球肾病、炎性肌纤维母细胞瘤

<sup>a</sup> Fajgenbaum D 等人 HHV-8 阴性/特发性多中心 Castleman 病的国际循证共识诊断标准。Blood 2017;129:1646-1657.

脚注 CD-B 第 1 页，共 2 页

\* 提供实验室临界值作为指导。由于一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。

† 必须对 CRP 进行评价，强烈建议跟踪 CRP 水平，但如果 CRP 不可用，则可接受 ESR。

‡ POEMS 被认为是与 CD“相关”的疾病。由于单克隆浆细胞被认为驱动细胞因子风暴，我们不认为是 iMCD，而是“POEMS 相关 MCD”。

免疫表型/基因检测在成熟 B 细胞和 NK/T 细胞肿瘤不同诊断中的应用<sup>a</sup>（与临床和形态相关结合使用）

### 一般原则

- 形态学±临床特征驱动特殊研究的选择和解释。
- 鉴别诊断基于形态学±临床环境。
- 从适用于形态学诊断的广泛组合开始，根据鉴别诊断限制一组抗体。
  - ▶ 除非临床紧急情况需要，否则避免使用不必要抗体的“鸟枪法”组合。
- 根据初始结果，在其他样本组中添加抗原。
- 根据需要进行遗传学研究。
- 如果免疫表型 + 形态无特异性，则返回至临床表现。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.





**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

免疫表型/基因检测在成熟 B 细胞和 NK/T 细胞肿瘤不同诊断中的应用<sup>a</sup>（与临床和形态相关结合使用）

### **B 细胞抗原阳性<sup>b,c</sup> (CD19、CD20、CD79a、PAX5)**

- 形态学
  - ▶ 细胞学
    - ◇ 小细胞
    - ◇ 中等大小细胞
    - ◇ 大细胞
  - ▶ 模式
    - ◇ 弥散
    - ◇ 结节状、滤泡状、套状、边缘
    - ◇ 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
  - ▶ 初始 B 细胞：CD5、CD23
  - ▶ GCB 细胞：CD10、BCL6
  - ▶ FDC：CD21、CD23
  - ▶ GCB 后细胞：IRF4/MUM1，CD138
  - ▶ 免疫球蛋白重链和轻链（表面、细胞质、类别转换、轻链型）
  - ▶ 致癌基因产物：BCL2、细胞周期蛋白 D1、MYC、BCL6、ALK
  - ▶ 病毒：EBV、HHV8
  - ▶ 其他：CD43、Ki-67
- 基因检测
  - ▶ BCL2、BCL6、CCND1、MYC、ALK、MYD88、BRAF、IG 重排

### **T 细胞或 NK/T 细胞抗原阳性<sup>b,c</sup>**

**(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
  - ▶ 病毒：EBV、HTLV1（克隆）
- 基因检测
  - ▶ ALK、TCR、HTLV1

\*如果 CD30 +，始终进行 ALK

[见初始形态学、临床和免疫表型分析 \(NHODG-A 第 3 页，共 11 页\)](#)

<sup>a</sup>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。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



## B-Cell Lymphomas

b. 某些淋巴瘤可能缺乏泛白细胞 (CD3)、泛 T 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。

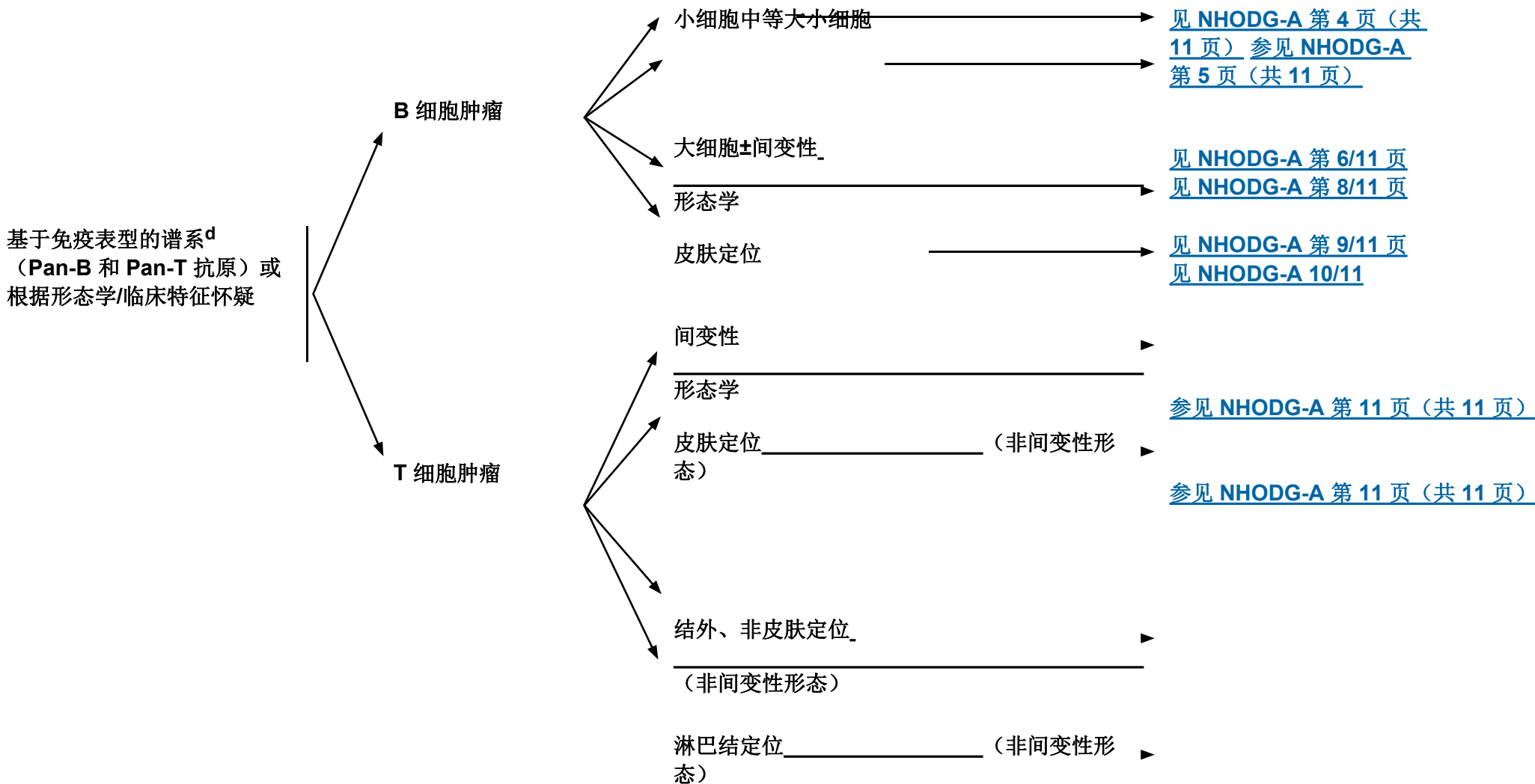
c. 通常进行 1 个 Pan-B (CD20) 和 1 个 Pan-T (CD3) 标记, 除非怀疑为终末分化 B 细胞或特异性 PTCL。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

免疫表型/基因检测在成熟 B 细胞和 NK/T 细胞肿瘤不同诊断中的应用<sup>a</sup>（与临床和形态相关结合使用）

初始形态、临床和免疫表型分析



Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



a. 这是一般指南。结果的解释应根据个体情况而定，可在本指南中找到所有情况下都需要进行所有检测。  
d. 初始组合通常包括基于形态学鉴别诊断和临床特征的额外标志物。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

免疫表型/基因检测在成熟 B 细胞和 NK/T 细胞肿瘤不同诊断中的应用<sup>a</sup>（与临床和形态相关结合使用）

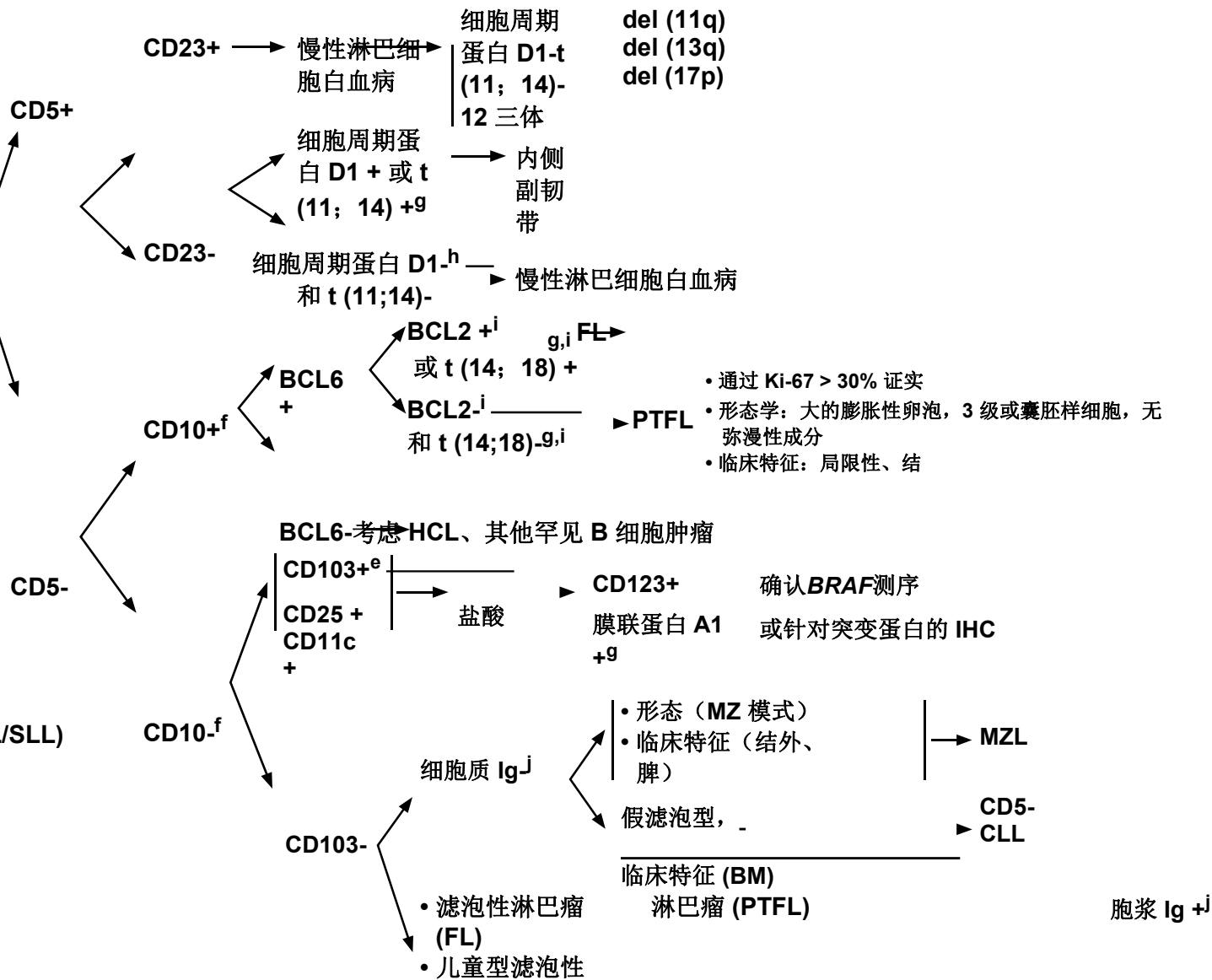
### B 细胞肿瘤

### 小细胞

图: CD5、CD10、  
CD21、CD23、细胞周期蛋白 D1、BCL2、BCL6、Ki-67、CD11c、(CD25、CD103)<sup>e</sup>

### 小细胞:

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



Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



• 形态学 (MZ 模式, 浆细胞样特征), 遗传学 (der(12))

• 临床特征 (脾)

肿大、

BM 受累,  
副蛋白)

[MYD88 mut +](#) → [LPL](#)

[MYD88](#) → [MZL](#)

间

<sup>a</sup>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。

<sup>e</sup>仅当 HCL 存在差异时, 才进行血液或骨髓的流式细胞术形态学诊断。

<sup>f</sup>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 是一种有用的区分。MCL 的罕见病例为 CD5-。

<sup>g</sup>必要时可进行确认。

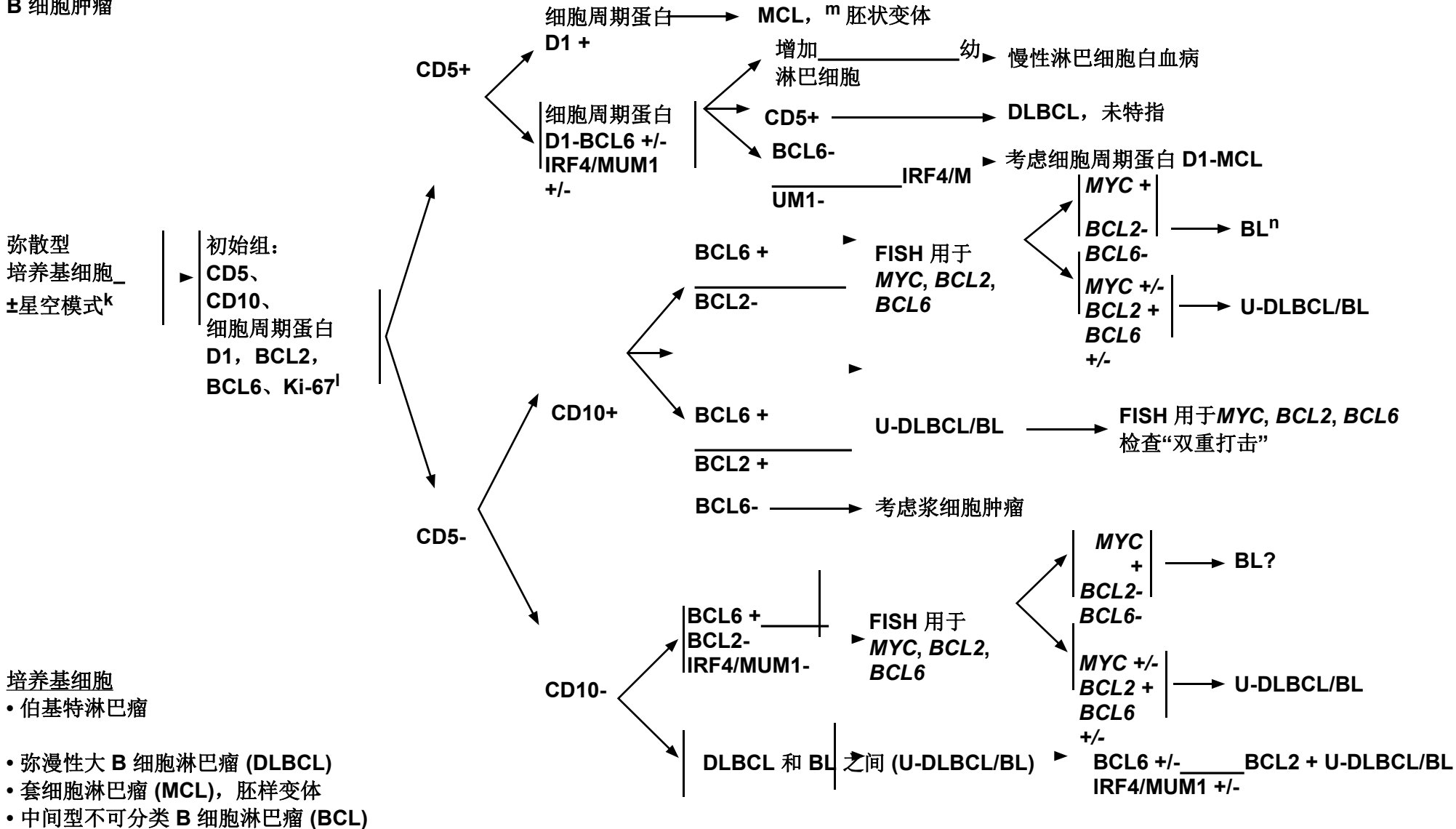
<sup>h</sup>已报告细胞周期蛋白 D1 和 t(11; 14) 阴性 MCL 的罕见病例。此诊断时应极其谨慎, 并请专家会诊。

<sup>i</sup>85% 的滤泡性淋巴瘤为 BCL2 + 或 t(14; 18) +。

<sup>j</sup>k 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 细胞肿瘤不同诊断中的应用<sup>a</sup>（与临床和形态相结合使用）

### B 细胞肿瘤



Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



<sup>a</sup>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。

<sup>k</sup>BL 中通常存在星空模式，U-DLBCL/BL 中经常存在星空模式。

<sup>l</sup>Ki-67 是一些淋巴瘤（例如套细胞，在 Burkitt 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。

<sup>m</sup>罕见的 MCL 可能是细胞周期蛋白 D1-。

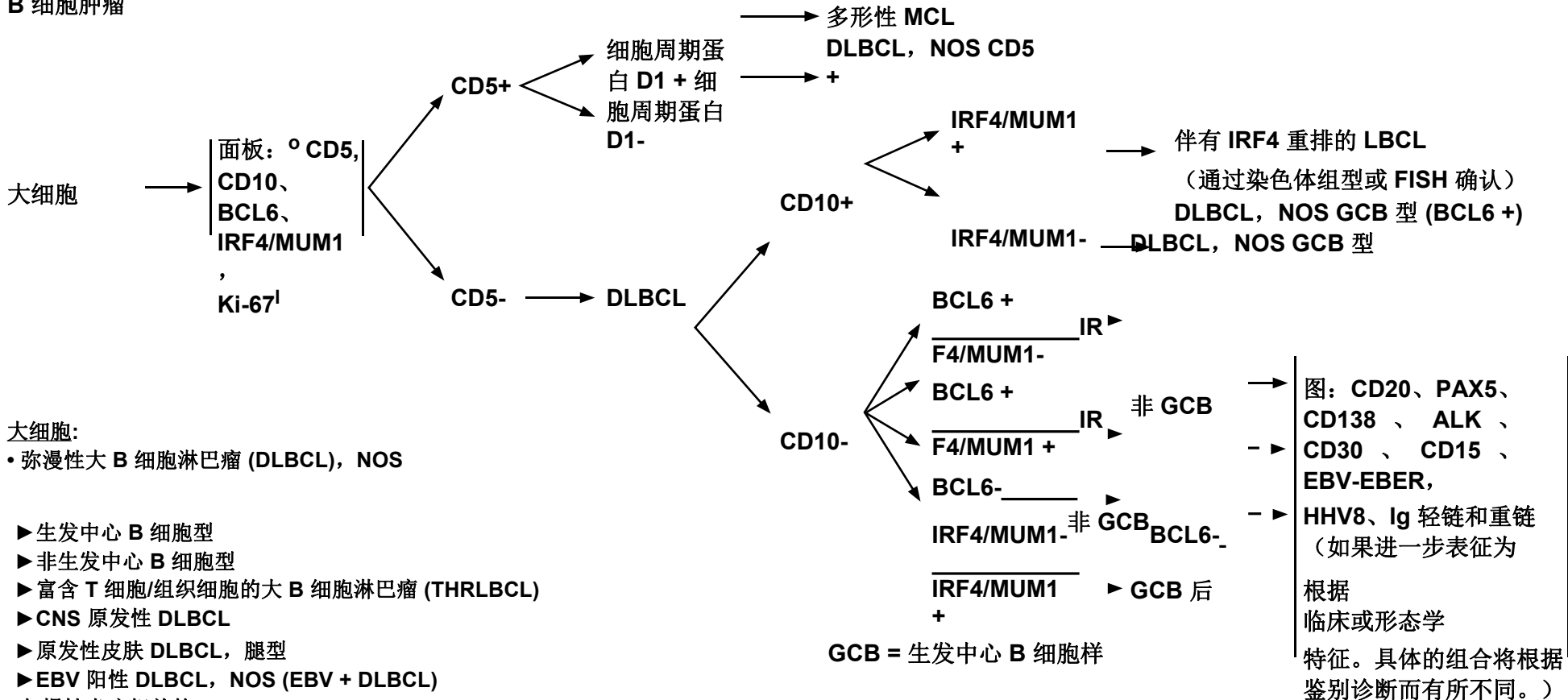
<sup>n</sup>罕见 BL 可能缺乏可检测的 MYC 重排。与形态学和临床特征的相关性至关重要。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

免疫表型/基因检测在成熟 B 细胞和 NK/T 细胞肿瘤不同诊断中的应用<sup>a</sup>（与临床和形态相结合使用）

### B 细胞肿瘤



大细胞:  
• 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL), NOS

- ▶ 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, NOS (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 (未特指)
- 伴有 IRF4 重排的大 B 细胞淋巴瘤 (LBCL)

- 原发性渗出性淋巴瘤
- B 细胞淋巴瘤, 未分类, 介于 DLBCL 之间 (U-DLBCL) 和经典型霍奇金淋巴瘤 (CHL)

续

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



## 套细胞淋巴瘤 (MCL), 多形性变异型 B-Cell Lymphomas

<sup>a</sup>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。

<sup>l</sup>Ki-67 是一些淋巴瘤（例如套细胞，在 Burkitt 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。

<sup>o</sup>包括 CD5 以识别多形性 MCL；如果 CD5 阳性，则进行细胞周期蛋白 D1 染色以确认或排除 MCL。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



HHV8-

碱性

▶ 间变性/浆母细胞性

骨髓瘤/浆细胞瘤

CD56 +/- 细胞周期蛋白 D1 +/-  
IgG、IgA、κ 或 λ

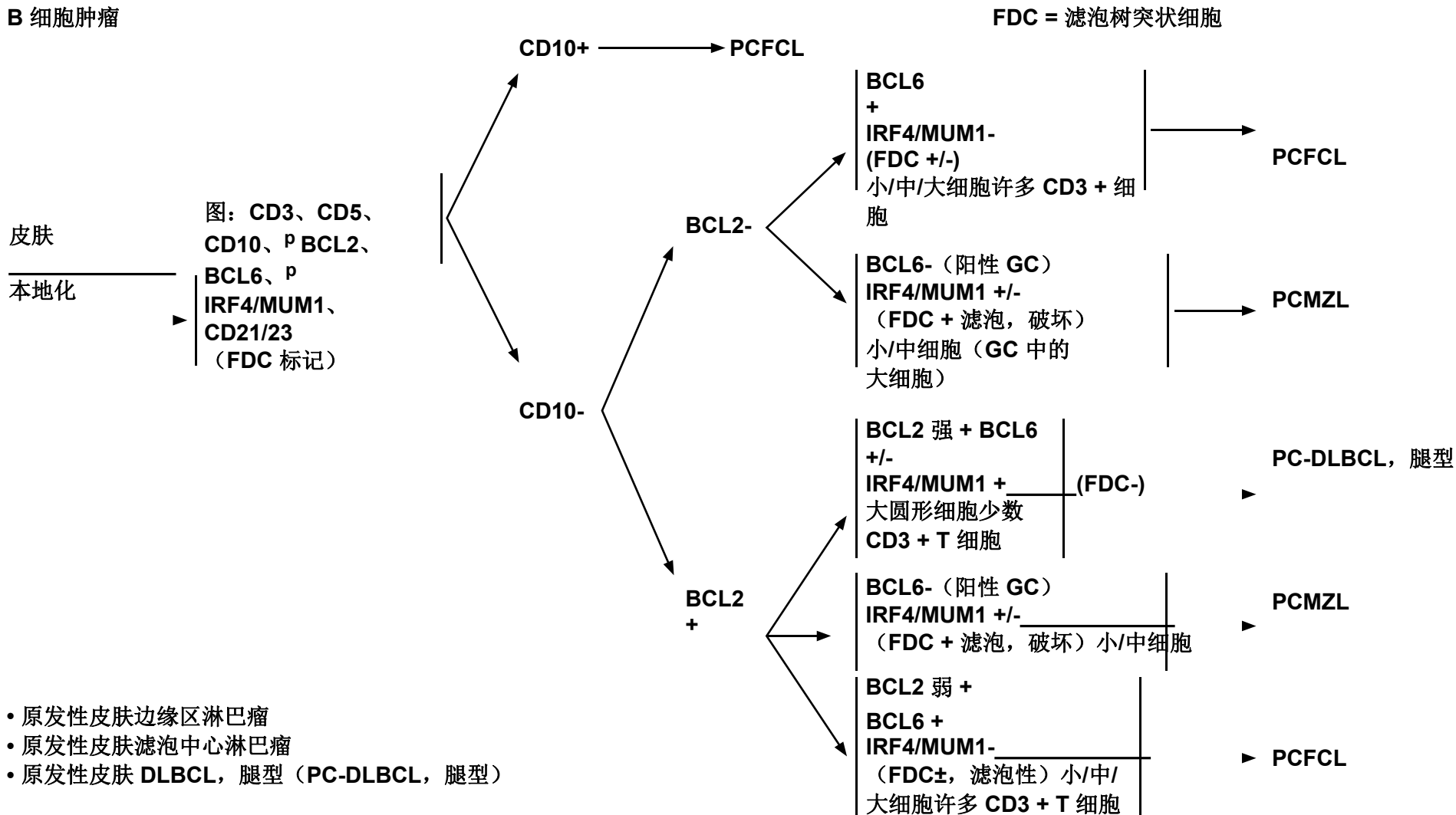
<sup>a</sup>这些是一般指南。结果的解释应根据个体情况而定，可能存在差异。并非所有情况下都需要进行所有检测。

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

免疫表型/基因检测在成熟 B 细胞和 NK/T 细胞肿瘤不同诊断中的应用<sup>a</sup>（与临床和形态相关结合使用）

### B 细胞肿瘤



- 原发性皮肤边缘区淋巴瘤
- 原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤
- 原发性皮肤 DLBCL, 腿型 (PC-DLBCL, 腿型)

<sup>a</sup>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。

P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 +/-

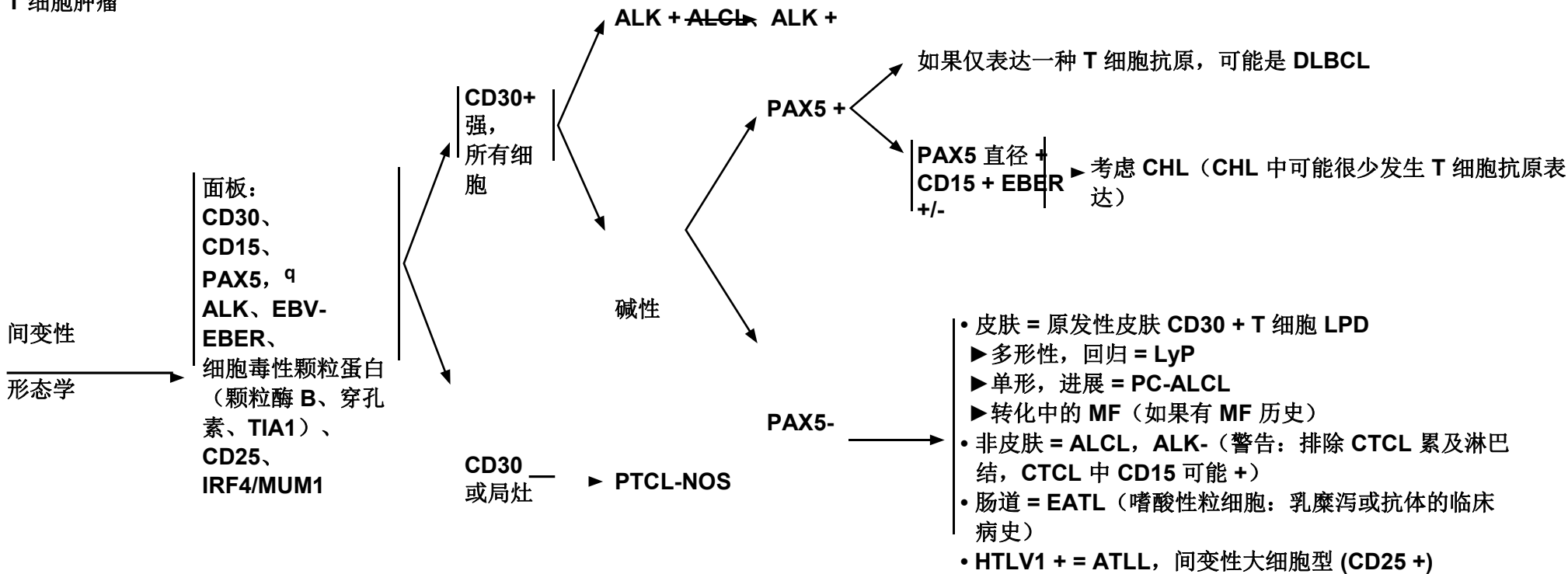
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



免疫表型/基因检测在成熟 B 细胞和 NK/T 细胞肿瘤不同诊断中的应用<sup>a</sup>（与临床和形态相结合使用）

T 细胞肿瘤



间变性形态

- 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)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.





<sup>a</sup>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。

<sup>q</sup>罕见的 T 细胞淋巴瘤可能为 CD20 + 或 PAX5 +。评估其他 Pan-T 和-B 标志物至关重要。1 个谱系和其他谱系中仅 1 个谱系的多个标记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。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

免疫表型/基因检测在成熟 B 细胞和 NK/T 细胞肿瘤不同诊断中的应用<sup>a</sup>（与临床和形态相关结合使用）

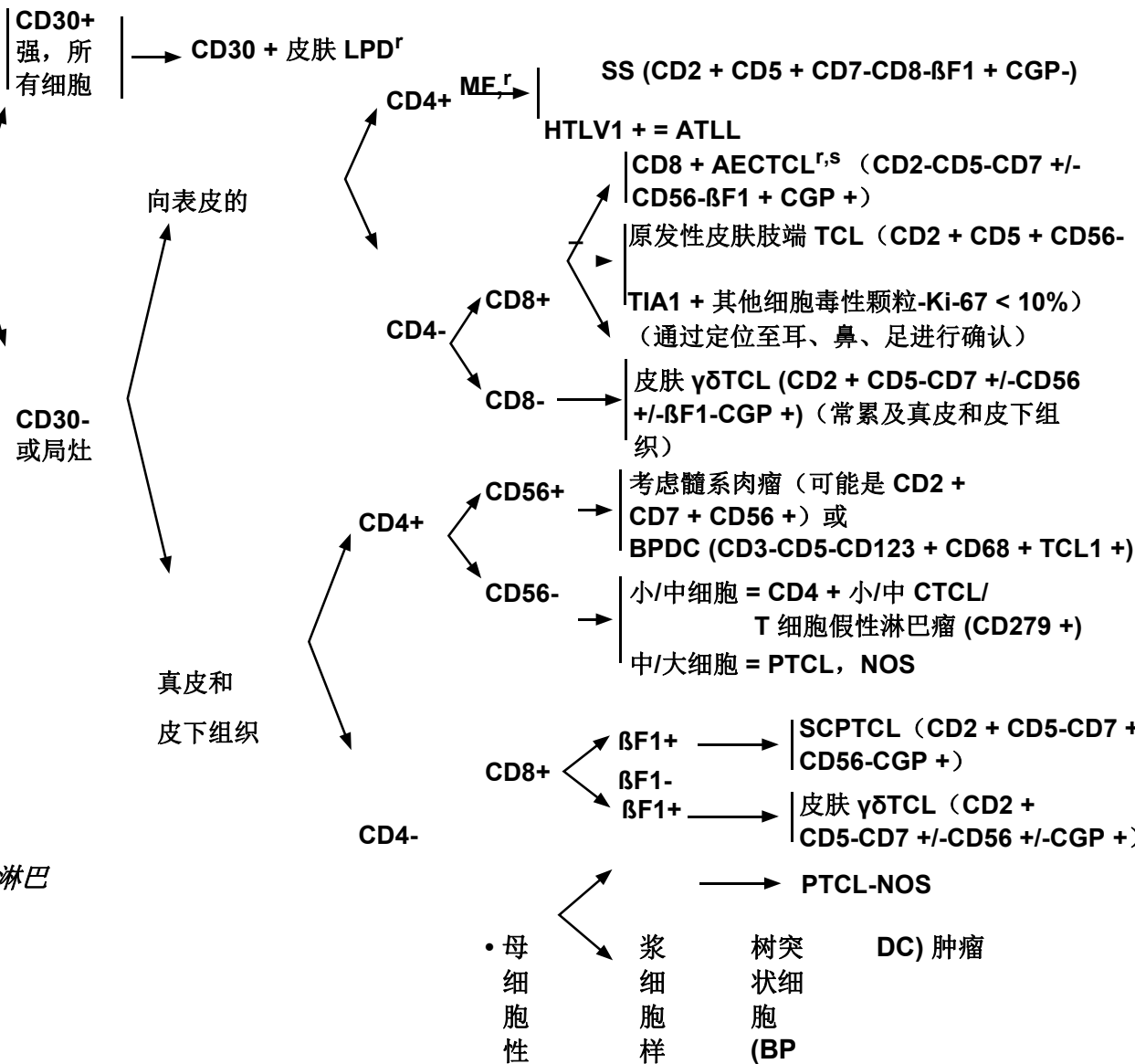
### T 细胞肿瘤

皮肤定位\_  
(非间变性形态)

图: CD2、CD5、CD7、  
CD4、CD8、CD30、  
CD56、  
βF1、TCRγ、细胞毒性  
颗粒蛋白 (CGP =  
穿孔素、颗粒酶 B、  
TIA1)、EBV-EBER;  
可选: CD25,CD279

### 皮肤定位 (非间变性形态)

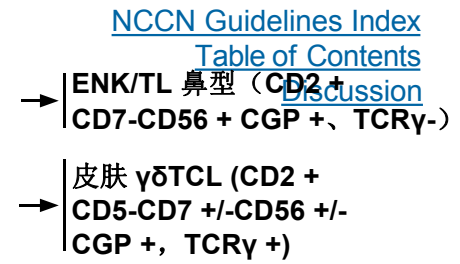
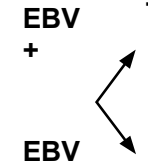
- 原发性皮肤 CD30 阳性 T 细胞  
淋巴增生性疾病 (LPD)
- 蕈样肉芽肿, Sézary 综合征 (MF, SS)
- 皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤 (SCPTCL)
- 原发性皮肤 γδT 细胞淋巴瘤 (γδTCL)
- 原发性皮肤 CD8 阳性侵袭性亲表皮细胞毒性 T 细胞淋巴瘤 (AECTCL)
- 原发性皮肤 CD4 阳性小/中 T 细胞淋巴增生性疾病
- 原发性皮肤肢端 CD8 阳性 T 细胞淋巴瘤
- 鼻型结外 NK/T 细胞淋巴瘤
- 外周 T 细胞淋巴瘤, NOS (PTCL, NOS)



Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

BF1-

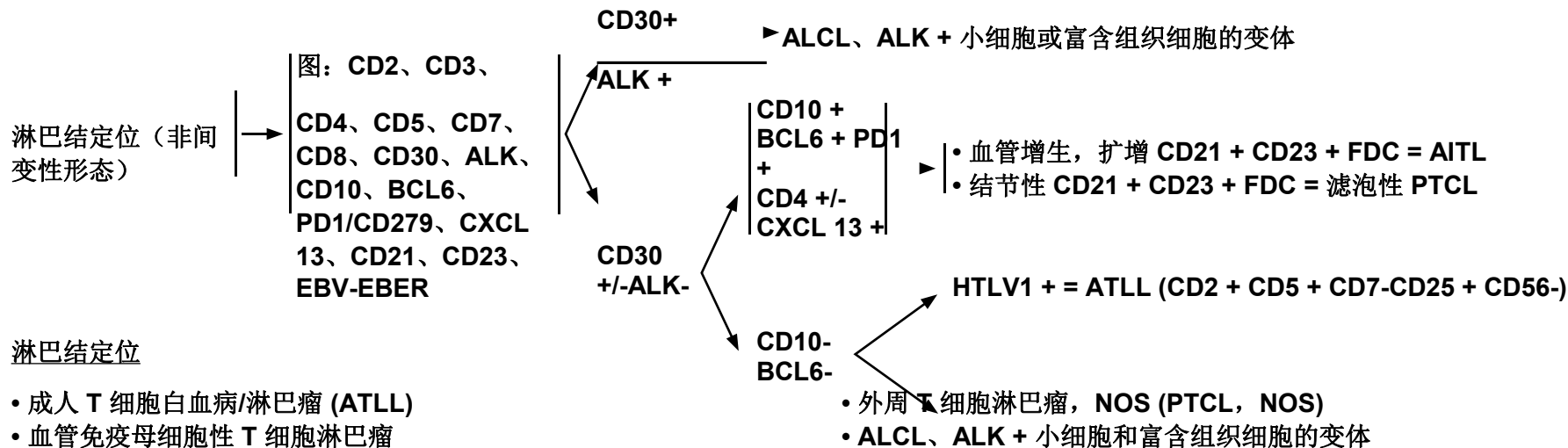
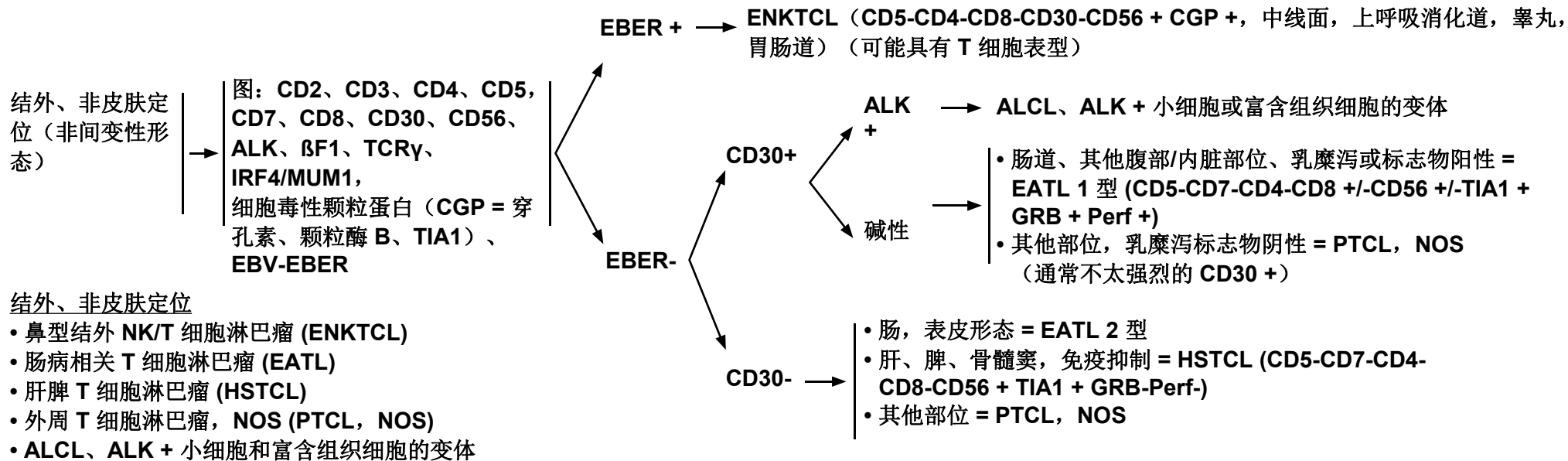


<sup>a</sup>这些是一般指南。结果的解释应根据个体情况而定，可能存在差异。并非所有情况下都需要进行所有检测。

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

<sup>s</sup>AECTCL 具有独特的形态学和临床表现。

免疫表型/基因检测在成熟 B 细胞和 NK/T 细胞肿瘤不同诊断中的应用<sup>a</sup>（与临床和形态相结合使用）



Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



## HTLV1 = PTCL, nos **B-Cell Lymphomas**

<sup>a</sup>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。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

### B 细胞淋巴瘤的支持性治疗

#### 肿瘤溶解综合征 (TLS)

##### • TLS 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：
  - ◇ Burkitt 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:

- ◇ 大量水合作用
- ◇ 高尿酸血症的管理
- ◇ 频繁监测电解质并积极纠正

(基本)

##### ▶ 高尿酸血症的一线治疗和再治疗

- ◇ 别嘌呤醇或非布司他，如果在化疗前 2-3 天开始对别嘌呤醇不耐受，则持续 10-14 天

or

拉布立海（剂量为 3 ~ 6 mg 通常有效。<sup>a</sup> 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：

- 迫切需要对大批量患者开始治疗
- 充分补水可能存在困难的情况，或不可能
- 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。



有数据支持固定剂量拉布立海对成人患者非常有效。

---

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continued](#)

NHODG-B

### B 细胞淋巴瘤的支持性治疗

对于其他免疫抑制情况，见 [NCCN 癌症相关感染预防和治疗指南](#)。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型肝炎病毒载量
- 注：接受 IV 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型肝炎表面抗体，可通过连续乙型肝炎病毒载量对这些患者进行监测。
  - ▶ 基于 Huang YH, et al., 首选恩替卡韦。临床肿瘤学杂志 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，是可接受的替代药物。
  - ▶ 治疗期间每月采用 PCR 监测乙型肝炎病毒载量，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 和 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 HCV 基因 1 型患者应考虑联合 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 NCCN NHL 指南，患者最初应接受化疗-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，以发生肝毒性。
    - ◇ 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 CSF 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。



B 细胞淋巴瘤的支持性治疗<sup>b</sup>

## 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、obinutuzumab 或 ofatumumab）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（无论组织学如何）可使用替代抗 CD20 单克隆抗体（obinutuzumab 或 ofatumumab）。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，但如果延长疗程，则需要短期 G-CSF
- 静脉注射免疫球蛋白 (IVIG) 在 G-CSF 难治患者中取得了轶事般的成功

## 甲氨蝶呤相关肾功能不全

- 如果显著的肾功能不全和甲氨蝶呤水平 > 10 μM 超过 42-48 小时，考虑使用羧肽酶。亚叶酸仍是治疗甲氨蝶呤毒性的一种成分，应在羧肽酶给药后继续使用至少 2 天。但是，请注意甲酰四氢叶酸是羧肽酶的底物，因此不应在羧肽酶前后 2 小时内给药。

## 免疫接种

- [参见 NCCN 生存指南-免疫接种的一般原则](#)

## 预防耶氏肺孢子虫肺炎 (PJP) 和水痘-带状疱疹病毒 (VZV)

- [See NCCN 癌症相关感染防治指南](#)

## 低丙种球蛋白血症

- 接受抗 CD20 单克隆抗体和抗 CD19 导向的 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。



<sup>b</sup>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类似药。

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continued](#)

NHODG-B

### B 细胞淋巴瘤的支持性治疗

骨骼健康：接受含类固醇方案患者的建议<sup>a、b、c、d</sup>（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最大风险
    - 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）或正在接受糖皮质激素暴露，只要风险因素持续存在，每 1-2 年重复 BMD 一次。<sup>e</sup>
    - 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<sup>e</sup>

#### • 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）应与美国国家医学科学院的建议相称，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。<sup>f</sup>
- ▶ 根据国家骨质疏松基金会 (NOF) 指南，骨质疏松性骨密度、有髌部或椎体骨折史或无症状椎体压缩畸形（如 CT 扫描或其他成像所示）的患者应开始治疗；建议转诊至具有骨骼健康专业知识的内分泌科医生。
  - ◇ 在适当的过早绝经女性中，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，denosumab 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，存在近期癌症史患者的理论问题。

<sup>a</sup>Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A 等人比较有效性

药物治疗预防骨折：一项更新的系统综述。Ann Intern Med 2014;161:711-723.

<sup>b</sup>MacLean C, Newberry S, Maglione M 等人系统综述：比较

预防低骨密度或骨质疏松男性和女性骨折治疗的有效性。Ann Intern Med 2008;148:197-213.

<sup>c</sup>Cummings SR, San Martin J, McClung MR 等人 Denosumab 用于预防

的绝经后骨质疏松妇女骨折。N Engl J Med 2009;361:756-765. [已发表的更正出现在 N Engl J Med 中。2009;361 (19) :1914].

<sup>d</sup>Paccou L, Merlusca I, Henry-Desailly A 等人接受化疗的新诊断成人淋巴瘤患者骨密度和骨转换标志物的变化：一项为期 1 年的前瞻性初步研究。Ann Oncol 2014;25:481-486.

<sup>e</sup>[https://www.uptodate.com/contents/screening-for-osteoporosis?source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/screening-for-osteoporosis?source=see_link).

<sup>f</sup>Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. 使用口服皮质类固醇和骨折风险。J Bone Miner Res 2005;20:1487-1494.

### 非霍奇金淋巴瘤的 LUGANO 反应标准

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。

响应	研究中心	PET-CT (代谢反应)	CT (放射学缓解) <sup>d</sup>
完全缓解	淋巴结和淋巴结外部位	1、2、3 分 <sup>a</sup> 在 5 分量表 (5-PS) 上有或无残余质量 <sup>b,c</sup>	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) 无淋巴结外疾病部位
	不可测量病灶	不适用	不存在
	器官肿大	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；如果不确定且有血流 细胞 IHC 阴性
部分缓解	淋巴结和淋巴结外部位	4 分或 5 分 <sup>b</sup> 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： SPD 减少≥50%，最多可测量 6 个目标值 淋巴结和结外部位 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，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

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

# NCCN Guidelines Version 1.2020

## B-Cell Lymphomas

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

---

**NHODG-C**

### 非霍奇金淋巴瘤的 LUGANO 反应标准

#### 脚注

<sup>a</sup>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，如果研究了剂量递减，最好将 3 分视为疗效不足（以避免治疗不足）。

<sup>b</sup>参见 PET 五点量表 (5-PS)。

<sup>c</sup>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 Waldeyer 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。

<sup>d</sup>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。

<sup>e</sup>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 五点量表 (5-PS)

- 1 无高于背景的吸收
  - 2 摄取 ≤ 纵隔
  - 3 摄取 > 纵隔但 ≤ 肝脏
  - 4 中度摄取 > 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. 霍奇金和非霍奇金淋巴瘤的初始评估、分期和缓解评估的建议：Lugano 分类。J Clin Oncol 2014;32:3059-3068.

注：除非另有说明，否则所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者的最佳管理都在临床试验中。特别鼓励参加临床试验。

## 辐射治疗原理

一般原则<sup>a</sup>

- 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**、质子治疗、屏气或呼吸门控和/或图像引导治疗在特定情况下可提供显著的临床相关优势，以避免危及器官 (**OAR**) 如心脏（包括冠状动脉和瓣膜）、肺、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。
- 减少正常组织的剂量可降低晚期并发症的风险。对于接受根治性治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，呼吸运动管理如门控或屏气技术可能是有利的。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意外剂量。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，目标定义和治疗输送验证需要仔细监测，以避免肿瘤地理缺失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。
- 测试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，需要 10 年以上的时间才能发展。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降低 **OAR** 剂量的方式和技术。

<sup>a</sup>参见参考文献 [NHODG-D 第 4/4 页](#)。

注：除非另有说明，否则所有建议均为 2A 类。  
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者的最佳管理都在临床试验中。特别鼓励参加临床试验。

续

NHODG-D



辐射治疗原理<sup>a</sup>

## 体积

- 淋巴结疾病的 ISRT（见 Illidge T, et al. 国际放射肿瘤学生物学杂志 2014; 89: 49-58）
  - ▶ 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 GTV、CTV 和 PTV。结合其他成像检查（如 PET 和 MRI）通常可增强治疗体积确定。
  - ▶ 化疗前或活检前大体肿瘤体积 (GTV) 为确定临床靶区 (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（内部靶区，ITV）确定的呼吸引起的靶区运动也应影响最终 CTV。
  - ▶ 计划治疗体积 (PTV) 是 CTV 的额外扩展，仅考虑了摆位变化（见 ICRU 定义）。
  - ▶ 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，采用靶区覆盖和正常组织避免的临床治疗计划考虑。
- 结外疾病的 ISRT（见 Yahalom J, et al. 国际放射肿瘤学生物学杂志 2015; 92: 11-31）
  - ▶ 与 ISRT 淋巴结部位的原则相似（见上文）。
  - ▶ 对于大多数器官，尤其是惰性疾病，CTV 由整个受累器官（例如胃、唾液腺、甲状腺）组成。  
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，不应针对未受累的淋巴结。

<sup>a</sup>参见参考文献NHODG-D 第 4/4 页。

注：除非另有说明，否则所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者的最佳管理都在临床试验中。特别鼓励参加临床试验。

续

NHODG-D



辐射治疗原理<sup>a</sup>

## 一般剂量指南:

- 确定性治疗（每日 1.5–2.0 Gy 治疗分次）
  - ▶ 滤泡性淋巴瘤: 24-30 Gy
  - ▶ 边缘区淋巴瘤:
    - ◇ 24–30 Gy
    - ◇ 胃 MALT 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
  - ▶ 早期套细胞淋巴瘤: 24-36 Gy
  - ▶ DLBCL/HGBCL/PMBL/灰区淋巴瘤
    - ◇ 化疗后巩固治疗
      - CR-30–36 Gy
      - PR-36–50 Gy
      - 难治性-40–55 Gy
    - ◇ RT 作为主要治疗: 40-55 Gy
    - ◇ 联合干细胞移植: 20-36 Gy, 取决于疾病部位和既往 RT 暴露 (Ng A, et al. 国际放射肿瘤学生物学杂志 2018; 100: 652-669)
- 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); 在选择的情况下, 剂量高达 30 Gy 可能是适当的
  - ▶ DLBCL/HGBCL/PMBL/灰区淋巴瘤和 Burkitt 淋巴瘤: (通常适合较高剂量/分数)
    - ◇ 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 (5 Gy) 和 30 Gy (10 Gy) 是适当的。
    - ◇ AIDS 相关 B 细胞淋巴瘤和 PTL: 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)

<sup>a</sup>参见参考文献 [NHODG-D 第 4/4 页](#).

注: 除非另有说明, 否则所有建议均为 2A 类。  
临床试验: NCCN 认为任何癌症患者的最佳管理都在临床试验中。特别鼓励参加临床试验。

使用小分子抑制剂的特殊考虑<sup>1</sup>

阿卡鲁替尼

• 剂量

- ▶ **acalabrutinib** 的推荐剂量为 **100 mg PO**，约每 **12 小时** 一次

• 毒性

- ▶ 在接受 **acalabrutinib** 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，**Acalabrutinib** 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。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 **acalabrutinib 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。监测房颤和房扑，并在适当时进行管理。

**Copanlisib**

• 剂量

- ▶ **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。**≥ 级** 感染应暂停 **Copanlisib** 给药，直至消退。
- ▶ **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，并应接受密切监测。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**。

<sup>1</sup>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](http://www.fda.gov)。

注：除非另有说明，否则所有建议均为 **2A 类**。  
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者的最佳管理都在临床试验中。特别鼓励参加临床试验。

续

NHODG-E

### 使用小分子抑制剂的特殊考虑<sup>1</sup>

#### Duvelisib

##### • 剂量

- ▶ 根据处方建议，**duvelisib** 的推荐剂量为 **25 mg PO**，每日两次。
- 淋巴细胞增多症
  - ▶ 开始 **duvelisib** 治疗后，预计大多数患者的淋巴细胞绝对计数会出现一过性增加，这并不意味着疾病进展。这种孤立性淋巴细胞增多症发生在 **duvelisib** 治疗的最初几周，治疗可能持续数周。
- 毒性
  - ▶ 肝毒性：治疗前和治疗期间监测肝功能。如果 **ALT/AST > 5 xULN**（正常值上限）且在首次发生时以相同剂量（**25 mg**，每日两次）恢复治疗，或在后续发生时以减低剂量（**15 mg**，每日两次）恢复治疗。如果 **ALT/AST > 20xULN**，则停用 **duvelisib**。
  - ▶ 腹泻或结肠炎：监测是否发生重度腹泻或结肠炎。酌情开始止泻药支持治疗。如果发生重度腹泻或结肠炎，中断 **duvelisib** 直至消退，然后以降低的剂量（**15 mg**，每日两次）恢复给药或停用 **duvelisib**。重度腹泻和结肠炎可通过肠道作用类固醇（如布地奈德）或全身类固醇治疗。
  - ▶ 无疑似感染原因的肺炎：中断 **duvelisib** 治疗，并使用全身性类固醇治疗 **2** 级。如果肺炎恢复至 **0** 级或 **1** 级，可降低剂量（**15 mg**，每日两次）恢复 **duvelisib** 治疗。如果非感染性肺炎复发或患者对类固醇治疗无反应或出现重度（**3** 级）或危及生命的肺炎，应停用 **duvelisib**。
  - ▶ 皮肤反应：密切监测并开始使用润肤剂、抗组胺药（治疗瘙痒）或外用类固醇进行支持治疗。如果发生重度皮肤反应，中断 **duvelisib** 直至消退，并开始使用润肤剂、抗组胺药（治疗瘙痒）或局部类固醇进行支持治疗。以减低剂量（**15 mg**，每日两次）重新开始治疗。如果重度皮肤反应未改善、恶化或复发，则停用 **duvelisib**。
  - ▶ 感染：使用磺胺甲恶唑/甲氧苄啶或等效药物预防 **PJP**。
  - ▶ **CMV** 再激活：考虑预防性抗病毒药物，以防止 **CMV** 感染，包括 **CMV** 再激活。

<sup>1</sup>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](http://www.fda.gov)。

注：除非另有说明，否则所有建议均为 **2A** 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者的最佳管理都在临床试验中。特别鼓励参加临床试验。

#### 伊布替尼

##### • 剂量

- ▶ **MCL、DLBCL**：伊布替尼的推荐剂量为 **560 mg PO** 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。

续

NHODG-E

### 使用小分子抑制剂的特殊考虑<sup>1</sup>

#### **Idelalisib**

- 剂量
  - ▶ 根据处方建议，idelalisib 的推荐剂量为 **150 mg PO**，每日两次。
- 毒性
  - ▶ 肝毒性：治疗前和治疗期间监测肝功能。中断治疗（如果 ALT/AST > 5 xULN），如果消退，可以降低剂量重新开始治疗（**100 mg PO**，每日两次）。
  - ▶ 腹泻或结肠炎：监测是否发生重度腹泻或结肠炎。中断直至消退，然后减少或停用 idelalisib。严重腹泻和结肠炎可通过全身或不可吸收的类固醇治疗。
  - ▶ 肺炎：监测肺部症状和双侧间质浸润。停用 idelalisib。
  - ▶ 肠穿孔：如果怀疑肠穿孔，应停用 idelalisib。
- 感染：磺胺甲恶唑预防 PJP/甲氧苄啶或等效药物。
- CMV：根据机构指南进行监测或咨询传染病专家。

#### **氯霉素**

- 剂量
  - ▶ venetoclax 的推荐单药剂量为 **400 mg**（反应不足时采用较高剂量）。
  - ▶ 开始 venetoclax **20 mg** 治疗 1 周，并在 5 周内逐渐递增至目标剂量 **400 mg PO** 每日一次，以降低 TLS 的风险。
  - ▶ TLS：见肿瘤溶解综合征（[NHODG-B 第 1 页，共 4 页](#)）
- 毒性
  - ▶ 根据标准指南，考虑使用中粒细胞生长因子治疗中性粒细胞减少。

#### **泽布替尼**

- 剂量
  - ▶ 根据处方建议，赞布替尼的推荐剂量为 **160 mg** 口服给药（每日两次）或 **320 mg** 口服给药（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：接受泽布替尼单药治疗的患者中有 **23%** 发生≥3 级感染。对于感染风险增加的患者，根据标准治疗，考虑预防单纯疱疹病毒、PJP 和其他感染。

续

<sup>1</sup>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](http://www.fda.gov)。

注：除非另有说明，否则所有建议均为 **2A 类**。  
 临床试验：NCCN 认为任何癌症患者的最佳管理都在临床试验中。特别鼓励参加临床试验。

使用小分子抑制剂的特殊考虑<sup>1</sup>

## 与 CYP3A 抑制剂和诱导剂联合给药

## • 阿卡鲁替尼

- ▶ 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 **acalabrutinib** 治疗。
- ▶ 与 CYP3A 中效抑制剂合并使用时，将 **acalabrutinib** 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 **acalabrutinib** 剂量增加至 200 mg，每日两次。

## • Copanlisib

- ▶ 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。

## • Duvelisib

- ▶ 避免伴随使用强效 CYP3A 诱导剂。
- ▶ 应更密切地监测同时使用强效 CYP3A4 抑制剂的患者是否出现 **duvelisib** 毒性的体征。当与强效 CYP3A4 抑制剂联合给药时，将剂量减至 15 mg，每日两次。
- ▶ 当与敏感的 CYP3A 底物联合给药时，监测毒性体征。

## • 伊布替尼

- ▶ 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。避免长期使用需要的强效 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。

## • Idelalisib

- ▶ 避免同时使用强效 CYP3A 抑制剂或诱导剂。
- ▶ 应更密切地监测合并使用强效 CYP3A4 抑制剂的患者是否出现 **idelalisib** 毒性的体征。

## • 氯霉素

- ▶ 避免同时使用强效 CYP3A 抑制剂或诱导剂。

## • 泽布替尼

- ▶ 使用强效 CYP3A 抑制剂调整剂量。根据不良反应的建议中断给药。
- ▶ 使用中效 CYP3A 抑制剂调整剂量。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。

<sup>1</sup>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](http://www.fda.gov)。

注：除非另有说明，否则所有建议均为 2A 类。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者的最佳管理都在临床试验中。特别鼓励参加临床试验。



## 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
- Mu 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
- 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)
- 淋巴结边缘区淋巴瘤
  - ▶ 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), NOS  
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 (未特指)
- *eb* 病毒-阳性皮肤黏膜溃疡\*
- 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, 未特指\*
- 伯基特淋巴瘤
- *Burkitt* 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, NOS
- B 细胞淋巴瘤, 无法分类, 特征介于 DLBCL 和经典型霍奇金淋巴瘤

\*临时实体以斜体列出。





## 分期

### Ann Arbor 分期系统的 Lugano 修改 \* (用于原发性淋巴结淋巴瘤)

阶段	参与	结外 (E) 状态受限
阶段 I	一个节点或一组相邻节点	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
第二阶段	体积较大 **II 同上, “体积较大” 疾病	不适用
高级		
III 期	隔膜两侧的节点 膈上淋巴结伴脾脏受累	不适用
IV 期	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、Waldeyer 环和脾脏被视为淋巴结组织。

\*\*II 型巨块型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 Ann Arbor 分期的 Lugano 修改中删除了 A 与

B 的分类。



**NCCN 证据和共识分类**

<b>1 类</b>	基于高水平证据，NCCN 一致认为干预是适当的。
<b>2A 类</b>	基于较低水平的证据，NCCN 一致认为干预是适当的。
<b>2B 类</b>	基于较低水平的证据，NCCN 一致认为干预是适当的。
<b>类别 3</b>	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，否则所有建议均为 2A 类。

**NCCN 偏好类别**

<b>首选干预</b>	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。
<b>其他推荐干预</b>	其他干预措施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；或相似结局的可负担性显著更低。
<b>在某些情况下有用</b>	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。



### 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。<sup>1</sup> NHL 是男女新发癌症病例的第七位主要部位, 占新发癌症病例的 4%~5%, 占癌症相关死亡的 3%~4%。<sup>1</sup> 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%) 和未另行说明的外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL-NOS; 2%)。<sup>2</sup>

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。<sup>3</sup> 结果 NHL 患者也可能存在明显的合并症, 使治疗方案复杂化。

美国国家综合癌症网络 (NCCN®) 指南 (NCCN 指南®) 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 指南中涵盖的最常见 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
- ◆ 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。<sup>4,5</sup>

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。

建议进行切开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。<sup>6,7</sup> 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。<sup>8-10</sup> 芯针活检不是最佳的，但是可以在临床情况表明这是获得诊断组织的唯一安全方法的某些情况下使用。在某些情况下，当淋巴结不易进行切除或切开活检时，结合粗针活检（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的分子分析 [IGHV] 和 T 细胞受体 [TCR] 基因重排）可能足以进行鉴别诊断。所有切片的血液病理学审查（至少

推荐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 是补充诊断工具。<sup>11</sup> 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 指南小组开发了一系列算法，用于使用免疫表型诊断成熟淋巴瘤。这些算法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。参见“*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*”在算法中。

### 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（见下文）、全面代谢检查以及口服和静脉造影剂的胸部/腹部/盆腔 CT（除非并存肾功能不全）。当使用含蒽环类和蒽醌类方案时，建议进行多门控采集 (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)。<sup>12</sup> 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。<sup>13</sup> 该组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 单克隆抗体为基础治疗方案的患者治疗开始前的基本检查的一部分。参见 *乙型肝炎病毒 重新激活在支持性治疗* 章节。

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。<sup>14-21</sup> 在 DLBCL 和 MZL 患者中, HCV 血清阳性的患病率始终升高。<sup>14,15,19,20</sup> 高危患者和脾 MZL 患者需要进行 HCV 检测。参见 *丙型肝炎病毒相关 B 细胞淋巴瘤在支持性治疗* 章节。

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。<sup>22</sup>

## 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。<sup>23</sup> 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。<sup>24,25</sup> 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。<sup>26,27</sup> 在一项回顾性研究中, 发现低剂量非增强 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比增强 CT 更敏感和更特异。<sup>26</sup> 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) 的初步结果也显示低剂量非对比增强 PET/CT 和全剂量之间有良好的相关性

对比增强 PET/CT 用于评价淋巴瘤中的淋巴结和结外疾病。<sup>27</sup>

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。<sup>28,29</sup> 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。<sup>29</sup>

### 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。<sup>30</sup> 这些缓解标准是基于通过 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。<sup>30</sup> 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。<sup>31</sup> 在修订的指南中, 缓解分类为

根据 PET 扫描结果，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。<sup>28,29</sup> 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。<sup>32-34</sup> 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 1~2 分或 1~3 分均为 PET 阴性，但现在广泛认为 1~3 分为 PET 阴性。评分 4-5 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。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。<sup>35</sup> 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，以避免肿瘤地理位置缺失和随后肿瘤控制降低的风险。可能需要图像引导，以便于目标定义。初步结果来自单机构研究表明，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。<sup>36-39</sup> 这些技术在特定情况下提供了显著的临床相关优势，以避免 OAR 并降低正常组织损伤晚期并发症的风险。这对于接受根治性治疗或治疗后预期寿命较长的患者尤其重要。<sup>40-43</sup> 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，应考虑以具有临床意义的方式最佳降低 OAR 剂量而不影响靶区覆盖的 RT 输送技术。

推荐受累部位 RT (ISRT) 作为 NHL 的合适照射野，因为它限制了邻近未受累器官 (如





肺、骨、肌肉或肾），当化疗后淋巴结病消退时，从而将潜在的长期并发症降至最低。<sup>44,45</sup> ISRT 针对就诊时可检测到的最初累及的淋巴结和结外部位。<sup>44,45</sup> 对于局限期惰性 NHL 应考虑较大的 RT 野，常单纯 RT 治疗。<sup>44</sup>

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。治疗计划采用传统、3D 适形或 IMRT 技术设计，使用 OAR 覆盖和剂量降低的临床治疗计划考虑因素。<sup>44</sup>

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。<sup>46</sup> 通过 4D-CT 或 x 线透视确定的呼吸引起的目标可能移动也应影响最终 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，整个器官包括 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 *放射治疗原则* 算法部分。

## 生物类似药

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。<sup>47</sup>

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）研究对于证明生物类似药的疗效和安全性至关重要。<sup>48</sup> 生物类似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，则生物类似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。<sup>48</sup> 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类似药的关键概念，可能为肿瘤治疗提供实质性的成本节约，因为生物类似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类似药，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类似药，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或其他蒽环类化疗方案。

这两种生物类似药的获批，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。<sup>49-51</sup>

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）与利妥昔单抗相比的疗效、药代动力学和安全性（258例患者在评价利妥昔单抗-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）。<sup>49,50</sup>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）。以下药物的疗效、安全性和免疫原性、药代动力学和药效学长达26周时，利妥昔单抗-pvvr与参比生物制品（利妥昔单抗）相当。<sup>51</sup>

利妥昔单抗-abbs是FDA批准的生物类似药，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，小组共识是，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，小组共识是纳入FDA批准的生物类似药（例如，rituximab-abbs或rituximab-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。

只有当生物类似药被指定为可互换药物时，生物类似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。<sup>47</sup>但是，如果未将生物类似药指定为可互换，则不建议在生物类似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相同产品（利妥昔单抗或利妥昔单抗-abbs或利妥昔单抗-pvvr）。

### 支持性治疗

#### 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12~72小时内观察到。<sup>52</sup>



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%。<sup>53</sup> 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。<sup>54</sup> 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。

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。<sup>55-57</sup> 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恶性血液病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，持续数天

1-5；n = 92]，拉布立海联合别嘌醇 [拉布立海 0.20 mg/kg/d IV，第 1-3 天；别嘌醇 300 mg/日 PO，第 3-5 天；n = 92]，或单用别嘌醇 [300 mg/日 PO，第 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。<sup>57</sup> 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  $\leq 7.5$  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； $P = .001$ ）以及高风险 TLS 患者（89%vs. 68%； $P = .001$ ）和基线高尿酸血症患者（90%vs. 53%； $P = .015$ ）。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；本试验未报告过敏反应或 4 级超敏反应。<sup>57</sup> 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）或单次基于体重的剂量拉布立海 (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。<sup>58-63</sup> 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的疗效的 II 期随机试验中，几乎所有患者均接受了治疗





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)。<sup>63</sup> 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 中度或高度风险的恶性血液病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。<sup>64</sup>

如果预期以及在化学免疫治疗前开始治疗, TLS 可得到最佳管理。Burkitt 淋巴瘤、淋巴母细胞性淋巴瘤和偶尔 DLBCL、骨髓受累、对化疗敏感的巨大肿瘤、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。<sup>65</sup> 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 指南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: 需要立即治疗的大体积疾病患者; 无法充分水化的患者; 或急性肾衰竭。单次给药为

在大多数情况下是足够的; 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%~50% HBsAg 阳性和 3%~45% HBcAb 阳性的患者发生 HBV 再激活。<sup>66-75</sup> 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。<sup>76</sup> 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。<sup>73,77</sup> 患者中接受含利妥昔单抗方案治疗的 B 细胞淋巴瘤, 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。<sup>68,74,75</sup> 一项荟萃分析和对 FDA 关于淋巴增生性疾病患者 HBV 再激活安全性报告的评价报告, HBcAb 阳性与利妥昔单抗相关 HBV 再激活发生率增加相关。<sup>67</sup> 对于 HBV 初治患者 (即 HBsAg、HBsAb 和 HBcAb 阴性), 应强烈考虑接种 HBV 疫苗。<sup>73,78</sup>

在接受免疫抑制治疗的恶性血液病患者中, 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, 无论病毒载量或是否存在



的临床表现为 HBV 再激活。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。<sup>73</sup>

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。<sup>13,79-81</sup> 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。<sup>79</sup> 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。在 a

在接受免疫抑制方案治疗的 HBsAg 阳性淋巴瘤患者中评价拉米夫定预防获益的临床试验荟萃分析，与未预防相比，预防导致 HBV 再激活显著降低，HBV 相关死亡有减少趋势。<sup>81</sup>

已证明恩替卡韦在预防利妥昔单抗相关 HBV 再激活方面比拉米夫定更有效。<sup>82,83</sup> 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（HBV 再激活时开始恩替卡韦治疗，化疗后 HBsAg 逆转血清转换）更有效。<sup>82</sup> 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% ( $P = .019$ )。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

HBsAg 阳性的新诊断 DLBCL 患者接受 R-CHOP 化学免疫治疗，恩替卡韦与 HBV 再激活率显著降低相关 (7% vs. 30%,  $P = .001$ )，

HBV 相关肝炎 (0% vs. 13%,  $P = 0.003$ ) 和化疗中断 (2% vs. 18%,  $P = 0.002$ ) 比拉米夫定。<sup>83</sup>

专家小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。接受静脉注射免疫球蛋白 (IVIG) 的患者可能由于 IVIG 治疗而导致 HBcAb 阳性，尽管建议进行 HBV 病毒载量监测。<sup>84</sup>

对于 HBsAg 阳性并接受抗淋巴瘤治疗的患者，推荐恩替卡韦预防治疗。<sup>82,83</sup> 恩替卡韦预防也是 HBsAg 阴性但 HBcAb 阳性患者的首选方法；然而，如果这些患者同时具有高水平 HBsAb，可以通过连续测量 HBV 病毒载量进行监测，并在病毒载量增加时接受抢先抗病毒药物治疗。由于发生耐药的风险，应避免使用拉米夫定。<sup>85-87</sup> 其他抗病毒药物如阿德福韦、替比夫定和替诺福韦也已证实对慢性 HBV 感染患者的抗病毒疗效，是可接受的替代药物。<sup>88-91</sup>

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。<sup>73</sup> 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，请咨询



建议肝病专家和停止抗 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。<sup>14-21</sup> 在 DLBCL 和 MZL 患者中，HCV 血清阳性的患病率始终升高。<sup>14,15,19,20</sup> 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%； $P = .016$ ）。<sup>17</sup> 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。<sup>17</sup>

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 NHLs 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。<sup>92-98</sup> 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的 HCV 阳性患者相比，无病生存期显著延长接受抗病毒治疗（ $n = 44$ ）；5 年随访时无复发生存率分别为 76% 和 55%。<sup>97</sup> 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。<sup>98</sup> 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。<sup>92,94,96,98,99</sup> 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。<sup>100</sup> 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。<sup>101,102</sup> 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。<sup>103-106</sup>

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 基因型感染患者的标准抗病毒治疗。<sup>1,107</sup>

专家小组建议 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 基因型 1 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 NCCN NHL 指南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。<sup>108-110</sup> 在接受利妥昔单抗治疗的 NHL 患者中报告了 PML

（通常与化疗联合使用）或维布妥昔单抗。<sup>108,111</sup> 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。<sup>108</sup> 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。<sup>108</sup> PML 通常通过 CSF 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、obinutuzumab 或 ofatumumab）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。<sup>112,113</sup> 替代抗 CD20 MAB

（obinutuzumab 或 ofatumumab）可用于不耐受患者





利妥昔单抗，不考虑组织学。然而，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人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/m<sup>2</sup>）与化疗（CHOP 或 CVP）联合用于既往未经治疗的 FL 患者时（SABRINA 研究）<sup>114</sup> 或 DLBCL（MabEase 研究）。<sup>115</sup>

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人皮下注射替代静脉利妥昔单抗。不建议转换为皮下注射利妥昔单抗，直至利妥昔单抗的全静脉给药成功且未出现严重不良反应。对于与替伊莫单抗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。<sup>116-118</sup> 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。<sup>119,120</sup> 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。<sup>121</sup>

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。<sup>122,123</sup> 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，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，根据国家骨质疏松基金会指南。<sup>124</sup>

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。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。<sup>125,126</sup> 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。<sup>127</sup>

## 滤泡性淋巴瘤

### 概述

滤泡性淋巴瘤 (FL) 是惰性最常见的亚型非霍奇金淋巴瘤 (NHL)，并占有 NHL 初诊病例的 22% 左右。<sup>1</sup> 约 90% 的患者有 t(14; 18) 易位，并列 *BCL2* 与 *IGH* 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)。<sup>2</sup> 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 分级的管理存在争议

3. 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)。<sup>3</sup> 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。<sup>4</sup> 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 以无 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。<sup>5,6</sup> 1p36 缺失的 FL 通常为 1-2 级，预后良好。应根据 FL 的治疗建议进行处理。

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。<sup>2</sup> 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。<sup>7</sup> 患者通常表现为 Waldeyer 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。<sup>2</sup> 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。<sup>8-11</sup> *MAP2K1* 和 *TNFRSF14* 突变是 PTFL 中最常见的基因改变。<sup>12-14</sup> 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 (ISFN)。<sup>2</sup> 是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)。<sup>15-17</sup> 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%。<sup>15,16,18</sup> 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。<sup>19,20</sup> 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。<sup>19,21</sup> 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地方是否存在 FL，并可能密切随访。

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。

### 文献检索标准和指南更新方法

在更新本版 NCCN B 细胞淋巴瘤指南® 之前，使用以下检索词对 PubMed 数据库进行电子检索，以获得自上一版指南更新以来发表的 FL 关键文献：滤泡性淋巴瘤和惰性淋巴瘤。选择 PubMed 数据库的原因是其仍然是医学文献和索引同行评审生物医学文献中使用最广泛的资源。<sup>22</sup>

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。

认为与这些指南相关并由专家组讨论的关键 PubMed 文章的数据已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小组对较低级别证据和专家意见的审查。

NCCN 指南开发和更新的完整详情可参见[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)。

### 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记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，细胞周期蛋白 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 ≥30%) 的低分级 FL 已被证明与侵袭性临床行为相关。<sup>23,24</sup> 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。<sup>25</sup> 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。<sup>26</sup> 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、 $\beta$ -2 微球蛋白水平和骨髓受累情况。<sup>27</sup> FLIPI-2 高度预测治疗结果，并将患者分为 3 个不同的危险组，分别与

5-低危、中危和高危患者的年无进展生存率 (PFS) 分别为 79%、51% 和 20% ( $P <$

.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% ( $P <$  .0001)。<sup>27</sup> 因此，FLIPI-2 可能有助于评估接受积极治疗的患者的预后。

基于利妥昔单抗的治疗方案。已经开发了一种更简单的仅包含基线血清  $\beta$ 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。<sup>28</sup>

尽管这些指数评分可预测预后，但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 分类计数和全面代谢检查，此外

测量血清 LDH 水平。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乙型肝炎病毒 (HBV) 检测。测定尿酸、血清  $\beta$ -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。应获得足够的环钻活检 (标本  $\geq 1.6$  cm) 进行初始分期评价，同时进行骨髓穿刺。<sup>29,30</sup> 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，建议进行双侧组织芯活检；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。

建议将具有诊断质量对比的胸部/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药物治疗方案的患者，建议进行多门控采集 (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。<sup>31-34</sup>





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。<sup>32,35,36</sup> 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。<sup>32</sup> 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。<sup>36</sup>

### 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。<sup>34,37-42</sup>

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。<sup>39</sup> 治疗后 PET/CT 阴性与更有利的 PFS 结局相关；中位 PFS 为 48 个月

PET/CT 阴性病例与阳性病例 17 个月比较 ( $P < .001$ )。<sup>39</sup>

对以下患者的预后价值进行探索性回顾性分析

基于从 FL 患者的 PRIMA 试验中获得的数据进行诱导后 PET/CT 扫描。<sup>40</sup> 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 为 30

分别为 48 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%； $P = .001$ ）。

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。<sup>41</sup> 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  $\geq 4$ 。

在接受中期 PET 扫描的患者 ( $n = 111$ ) 中，76% 有 PET 阴性反应。在最终进行 PET 的患者 ( $n = 106$ ) 中，78% 为 PET 阴性应答。<sup>41</sup> 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 相关（87%vs. 51%； $P < 0.001$ ）和更高的 OS（100%vs. 88%； $P = .013$ ）。<sup>41</sup>

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。

### 监督

关于随访监测成像检测惰性 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)。<sup>43</sup> 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。<sup>43</sup> 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。<sup>43</sup>

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。<sup>44</sup> 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%-59% 和 58%-86%。<sup>45-49</sup> 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%)，射野缩小 (仅累及淋巴结 RT) 不影响 PFS 或 OS 结局。<sup>48,49</sup> 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)。<sup>50</sup> 中位随访 52 个月，5 年无进展生存率 (FFP) 和总生存率分别为 69% 和 96%。整个研究人群。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% ( $P < .0001$ )。

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。<sup>51-58</sup>

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%。<sup>53</sup> 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。<sup>51</sup> 一项多中心观察性研究 (n = 94) 结果显示，受累部位 RT (ISRT) 加用利妥昔单抗可显著延长 I-II 期患者的 PFS。<sup>57</sup> 10 年 PFS 率分别为 65% 和 51% ( $P < .05$ )，对于接受利妥昔单抗 + RT 和单纯 RT 治疗的患者。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。<sup>58</sup> 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。<sup>59,60</sup> 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。<sup>61</sup> 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

对于非巨大型患者，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 3-6 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 (或根据临床指征)。使用 CT 扫描进行监测成像的频率不超过每 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 ( $\geq 7$ cm) 或连续 II 期 ( $\geq 7$ cm)，或非连续 II 期 FL

对于体积较大 (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、实验室评估和监测成像 (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。

### 治疗 III-IV 期 FL

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，立即治疗的生存获益。<sup>62-64</sup> 最近的研究结果表明，尽管利妥昔单抗单药治疗可使



与观察等待相比，至开始新治疗的中位时间显著延长，但未改善 OS。<sup>65-67</sup>

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。<sup>65</sup> 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，最初接受以下治疗的患者队列为 69%

含利妥昔单抗的治疗方案；校正队列间基线疾病因素差异后，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）。<sup>66</sup> 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差异有统计学意义（46%vs. 88%； $P < .0001$ ）或利妥昔单抗诱导组（46%vs. 78%； $P < .0001$ ），

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，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。<sup>67</sup> 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，观察仍然是晚期患者的标准实践

低肿瘤负荷 FL。<sup>65-67</sup> 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）；受威胁的终末器官功能；继发于淋巴瘤的血细胞减少；巨大肿块（单个肿块 > 7 cm 或 3 个或 3 个以上肿块 > 3 cm），脾肿大；和至少 6 个月内稳定进展。一线治疗的建议治疗方案讨论如下。达到 CR 的患者





或一线治疗 PR 可观察到，或采用可选的巩固或扩展治疗。选项在“*一线巩固治疗*”或“*延长给药*”。

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的某些药物）：首选治疗方案、其他推荐治疗方案和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（obinutuzumab 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 obinutuzumab 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。<sup>68,69</sup> 中位随访 45 个月，中位 PFS 为 69 个月和 31 个月 ( $P < .0001$ )，分别针对 BR 和 RCHOP。<sup>68</sup> 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%； $P = .021$ )。BR 与较不常见的 3 级或 4 级中性粒细胞减少相关 (29%vs. 69%) 或感染（任何等级；37%vs. 50%），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，治疗组之间的 OS 结局无显著差异，即使在

长期随访；BR 和 RCHOP 的估计 10 年生存率分别为 71% 和 66%。<sup>69</sup>

另一项随机 III 期研究 (BRIGHT) 证实，作为惰性或 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）。<sup>70</sup> 中位随访 5 年时，整体研究人群 BR 和 RCHOP/RCVP 的 5 年 PFS 率分别为 66% 和 56% ( $P = 0.0025$ )。治疗组之间的 5 年 OS 率无统计学差异，接受 BR 治疗的患者机会性感染和继发性恶性肿瘤的发生率略高。<sup>70</sup>

III 期随机试验 (GALLIUM 试验) 比较了 obinutuzumab 与利妥昔单抗联合化疗（苯达莫司汀、CHOP 或 CVP）治疗既往未经治疗的晚期 FL 患者的疗效和安全性（1202 例患者随机 [1:1] 接受 obinutuzumab 或利妥昔单抗联合化疗）。<sup>71</sup> 诱导化学免疫治疗缓解的疾病患者接受相同抗体维持治疗长达 2 年。然而，本试验并非设计用于比较化疗方案。中位随访 34 个月后，计划的中期分析显示，与基于利妥昔单抗的化学免疫治疗相比，基于 obinutuzumab 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%。然而，诱导治疗结束时，两组之间的缓解率无显著差异（基于 obinutuzumab 的化学免疫治疗为 88%，基于 obinutuzumab 的化学免疫治疗为 87%）以利妥昔单抗为基础的化学免疫治疗和 OS 在两组中相似。此外，obinutuzumab 组的 3-5 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%）和苯达莫司汀与较高的 3-5 级感染和继发性癌症发生率相关。苯达莫司汀（obinutuzumab 组为 6%，利妥昔单抗组为 4%）的非复发相关致死性不良事件也比 CHOP 或 CVP（当与 obinutuzumab 或利妥昔单抗联合使用时，两种方案均为 2%）更常见。

专家小组承认抗 CD20 单克隆抗体（obinutuzumab 或利妥昔单抗）的化学免疫治疗是适当的

需要治疗的晚期 FL 患者的一线治疗。然而，在缺乏显示一种化学免疫治疗方案相对于另一种方案具有显著 OS 获益的随机试验数据的情况下，专家组得出结论，现有数据不足以将基于 obinutuzumab 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。小组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，高度个体化选择化疗免疫治疗方案。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，可能导致肝炎和肝衰竭。因此，在开始治疗前，应对所有患者进行 HBV 检测（包括 HBsAg 和 HBcAb 检测）；对于检测结果为阳性的患者，应常规监测病毒载量。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的患者机会性感染和继发性恶性肿瘤的死亡风险增加，在治疗期间苯达莫司汀的重度感染率也高于 CHOP 或 CVP

维持和随访阶段。<sup>71</sup> 专家小组建议，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) 的预防治疗。

### 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的 FL 患者中表现出活性，导致 ORR 为 95%-98%，2 年 PFS 率为 86%-89%。<sup>72,73</sup>

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过治疗的晚期 FL 患者的疗效相似。<sup>74</sup> 在本研究中，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 种方案之一：RCHOP、RCVP 或 BR；n = 517），随后接受利妥昔单抗维持治疗。ORR（来那度胺 + 利妥昔单抗为 84%，化疗 + 利妥昔单抗为 89%），120 周时的 CR 率（分别为 48% 和 53%； $P = 0.13$ ），两个治疗组的中期 3 年 PFS 率（分别为 77% 和 78%）相似。来那度胺 + 利妥昔单抗组的 3 级或 4 级中性粒细胞减少 (32%vs. 50%) 和任何级别发热性中性粒细胞减少 (2%vs. 7%) 的发生率低于化疗 + 利妥昔单抗组。来那度胺 + 利妥昔单抗组的 3 级或 4 级皮肤反应发生率较高 (7%vs. 1%)。

尽管 RELEVANCE 试验（设计为优效性试验）未显示来那度胺 + 利妥昔单抗优于化疗

+ 利妥昔单抗在疗效方面，本试验证实来那度胺 + 利妥昔单抗是既往未接受过治疗的 FL 患者化学免疫治疗的有效替代方案。<sup>74</sup> 基于本研究的结果，小组共识是纳入来那度胺 + 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

单药治疗既往未经治疗的晚期 FL 患者的活性。<sup>75-77</sup> 利妥昔单抗应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

多项研究报告，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的化疗初治患者的无事件生存期（EFS），但该获益并未转化为 OS 优势。<sup>78-81</sup>

III 期随机试验（E4402 研究；RESORT）在利妥昔单抗诱导治疗有效的既往未经治疗的低负荷 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。<sup>82</sup> 在本研究中，289 例患者随机接受利妥昔单抗维持治疗或利妥昔单抗再次治疗。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。本试验的主要终点为 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次治疗的患者的 TTF 估计值相似（两个治疗组均为 4 年； $P = .54$ ）。对于接受利妥昔单抗维持治疗和利妥昔单抗再次治疗的患者，3 年无细胞毒性治疗的比率分别为 95% 和 84%（ $P = .03$ ）。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维持治疗在一线化学免疫治疗有效的 FL 患者中的作用。<sup>83</sup> 在本研究中，一线化疗（RCVP、RCHOP 或 RFCM）有效的 FL 患者为

随机分配至仅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，利妥昔单抗维持治疗组 3 年 PFS 率为 75%，观察组为 58%（ $P = .0001$ ）。随机化后 2 年，利妥昔单抗维持治疗组 71% 的患者达到 CR/CRu，而观察组为 52%。但两组 OS 未见明显差异。基于多变量分析，RCHOP 或 RFCM 诱导治疗是 PFS 改善的独立相关因素之一，提示 RCVP 诱导在本研究中获益不大。长期随访数据证实，与观察结果相比，利妥昔单抗维持治疗与显著的 PFS 获益相关。<sup>84</sup> 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相比，基于 obinutuzumab 的化疗免疫治疗后进行 obinutuzumab 维持治疗可显著延长 PFS

化疗免疫治疗后利妥昔单抗维持治疗。<sup>71</sup> 但两种治疗方法的 OS 无显著差异。

一线治疗达到 CR 或 PR 的患者可以观察到，也可以选择巩固或扩展治疗：

- 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。<sup>83,84</sup> 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与

仅在达到 PR 的患者中 PFS 显著改善，但在达到 CR 的患者中无显著改善。<sup>85</sup>

- 根据 GALLIUM 试验的结果，Obinutuzumab 维持治疗被纳入 2A 类建议。<sup>71</sup>
- 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，将替伊莫单抗纳入 2B 类建议中。<sup>86</sup> 由于本试验仅纳入少量 (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，然后每年一次 [或根据临床指征]）。治疗完成后前 2 年内，使用 CT 扫描进行监测成像的频率不超过每 6 个月一次，此后不超过每年一次（或根据临床指征）。

### 二线及后续治疗

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适应症包括改良的 GELF 标准，包括：可归因于 FL 的症状（不限于 B 症状）；受威胁的终末器官功能；继发于淋巴瘤的显著血细胞减少；巨块型疾病；脾肿大；和至少 6 个月内的稳定进展。

应在组织学上记录疾病进展，以排除转化，尤其是在 LDH 水平升高、一个区域不成比例生长、发生结外疾病或发生新的全身症状的情况下。高 SUV 区域，尤其是超过 13 的值，应怀疑是否存在转化。<sup>36</sup> 然而，阳性 PET/CT 扫描并不能取代活检；相反，PET/CT 扫描的结果应用于指导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 $\leq$ 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。<sup>87-89</sup> 在国家淋巴护理研究中，POD 患者的 5 年 OS 率为 50%

RCHOP 一线治疗后 $\leq$ 2 年，与之相比，POD > 2 年者为 90%。<sup>87</sup> 在一项基于人群的 FL 患者与年龄和性别匹配对照（来自美国和法国数据集）的相对生存期分析中，初始管理后达到 EFS12 的患者组与年龄和性别匹配的一般人群，而未能达到 EFS12 的患者的后续 OS 较低。<sup>88</sup>

替代非交叉耐药化疗免疫治疗方案或来那度胺和利妥昔单抗联合是复发性/难治性疾病患者二线治疗的选择。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 $\leq$ 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。<sup>90-92</sup>





### 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了疗效和可接受的毒性。<sup>93-95</sup> 在 230 例复发性或难治性惰性淋巴瘤或 MCL 患者（114 例患者分配至 BR 组，105 例患者分配至氟达拉滨加利妥昔单抗 [FR] 组）中进行的一项随机 III 期研究中，在 PFS 方面，BR 比 FR 更有效。<sup>95</sup> 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 Obinutuzumab 的化学免疫治疗。<sup>96-98</sup>

在一项随机研究中证实了 CHOP 加 obinutuzumab 治疗复发性或难治性 FL 患者的安全性和疗效（56 例患者随机接受 obinutuzumab 联合 CHOP 或 FC [氟达拉滨和环磷酰胺]）。<sup>96</sup> 接受 CHOP + obinutuzumab 和 FC + obinutuzumab 治疗的患者的 ORR 分别为 96% 和 93%。相应的 CR 率分别为 39% 和 50%。在 CHOP 联合 obinutuzumab 组中，25% 的利妥昔单抗难治性疾病患者获得 CR，在 FC 联合 obinutuzumab 组中，30% 获得 CR。所有患者

利妥昔单抗难治性疾病至少达到 PR。FC + obinutuzumab 的不良事件多于 CHOP + obinutuzumab。

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苯达莫司汀 + obinutuzumab 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 + obinutuzumab 治疗；171 例患者随机接受苯达莫司汀单药治疗）。<sup>97,98</sup> 苯达莫司汀 + obinutuzumab 组无 POD 的患者接受 obinutuzumab 维持治疗。中位随访 32 个月后，苯达莫司汀 + obinutuzumab 组的中位 PFS 显著延长

与苯达莫司汀单药治疗相比（25 个月 vs. 14 个月； $P < .001$ ）。<sup>100</sup> 苯达莫司汀 + obinutuzumab 组未达到中位 OS，而苯达莫司汀组为 54 个月。最常见的 $\geq 3$  级不良事件为中性粒细胞减少（苯达莫司汀 + obinutuzumab 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和继发性恶性肿瘤发生率增加的问题，<sup>71,99</sup> 如果 BR 既往用作一线治疗，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%。<sup>100</sup>

#### 来那度胺联合或不联合利妥昔单抗

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)。<sup>101</sup> 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。

在复发性 FL 患者 ( $n = 91$ ) 中评价来那度胺单药治疗与来那度胺 + 利妥昔单抗相比活性的随机 II 期试验 (CALGB 50401 研究) 中，接受来那度胺 + 利妥昔单抗治疗的患者的 ORR 显著高于接受来那度胺单药治疗的患者（76% vs. 53%； $P = .029$ ）。<sup>102</sup> 中位随访 2.5 年，来那度胺 + 利妥昔单抗和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 $\geq 3$  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%)。然而,单用来那度胺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) 的所有组织学亚型中的 PFS 均优于利妥昔单抗单药治疗。<sup>103</sup> 中位数随访 28 个月,来那度胺的中位 PFS 为 39 个月 + 利妥昔单抗,与利妥昔单抗单药治疗 14 个月相比 ( $P < .0001$ )。ORR 分别为 80% (35%CR) 和 55% (20%CR) ( $P < .0001$ )。来那度胺 + 利妥昔单抗和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

#### 依替莫单抗

在 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的随机 III 期研究中,<sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan 产生的 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。<sup>104</sup> 中位随访 44 个月,接受以下治疗的患者中位 TTP (15 vs. 10 个月) 和缓解持续时间 (17 vs. 11 个月) 更长<sup>90</sup>Y-ibritumomab 与利妥昔单抗的比较。<sup>105</sup>

#### 磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制剂

Idelalisib、copanlisib 和 duvelisib 在 2 种既往治疗后复发/难治性疾病的治疗中显示了良好的结果。<sup>106-110</sup> Idelalisib 和 copanlisib 也被证明对一线治疗后 ≤2 年疾病复发的高危患者有效。<sup>109,111</sup>

根据最近 FDA 的批准,idelalisib、copanlisib 和 duvelisib 被纳入 2 种既往治疗后复发性/难治性疾病的治疗选择。支持该建议的临床试验证据讨论如下。

#### Idelalisib

在 125 例利妥昔单抗和烷化剂难治性惰性 NHL 患者中进行的一项 II 期多中心、单臂研究中 (72 例患者 FL), idelalisib 使 90% 的患者肿瘤缩小, ORR 为 57% (CR 为 6%)。<sup>106</sup> 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%。<sup>107</sup> 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-24 个月内 POD 患者的中位 PFS 为 14 个月。<sup>111</sup> 然而, 两组之间的 ORR 无显著差异 (12 个月内 POD 患者和 12 个月-24 个月 POD 患者分别为 71% 和 45%;  $P = .18$ )。

#### Copanlisib

在 142 例复发性/难治性患者中进行的 II 期研究 (CHRONOS-1) ≥2 线既往治疗后的惰性 NHL, copanlisib 导致 ORR



在 104 例 FL 患者亚组中为 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。<sup>108</sup> 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。<sup>109</sup> 24 个月内的 98 例 FL 合并 POD 患者中，ORR 为 60% (cr22%; pr38%)，与 24 个月后 POD 患者的 ORR 59% 相比，差异无统计学意义；但 POD (24 个月组的 CR 率 (22%) 高于 POD) 24 个月组的 18%。<sup>109</sup> ≥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%)、腹泻 (5%)。

### Duvelisib

在 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 患者中评价 duvelisib 安全性和有效性的 II 期研究 (DYNAMO) 中，duvelisib 产生的 ORR 为 47% (FL 患者亚组为 42%)。<sup>110</sup> 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%)。

### 二线巩固治疗或延长给药

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。<sup>112,113</sup>

在 GLSG 进行的一项前瞻性 III 期随机研究中，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 ( $P = .035$ )。<sup>112</sup>

在对 CHOP 或 RCHOP 诱导治疗有反应的复发性或耐药性 FL 患者 (n = 334) 中进行的一项 III 期随机组间试验 (EORTC 20981) 中，利妥昔单抗维持治疗显著改善了中位 PFS (4 年 vs. 1 年;  $P < 0.001$ ) 与单独观察相比。<sup>113</sup> 无论采用何种诱导治疗 (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%)。<sup>113</sup>

在 GADOLIN 研究 (上文讨论) 中，苯达莫司汀 + obinutuzumab 二线治疗后 obinutuzumab 维持治疗改善了利妥昔单抗难治性 FL 患者的 PFS。<sup>97,98</sup>

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;  $P = .007$ )。<sup>114</sup> 但是，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。

二线或后续治疗达到 CR 或 PR 的患者可以观察到，也可以选择巩固或延长治疗。

- 利妥昔单抗维持治疗 (每 12 周一次给药，最长 2 年) 包括在 1 类建议中。<sup>112,113</sup> 但是，专家小组认识到，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治疗中维持治疗的疗效。利妥昔单抗维持治疗在二线治疗中的临床获益很可能

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。

- 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 Obinutuzumab 维持治疗（1 g，每 8 周一次，共给药 12 次）。<sup>97,98</sup>

HDT/ASCR 是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。<sup>115-119</sup> 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。<sup>119-121</sup> 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 3-6 个月一次，然后每年一次 [或根据临床指征]）。治疗完成后前 2 年内，使用 CT 扫描进行监测成像的频率不超过每 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  
在既往未经治疗的低负荷 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。<sup>75,76,100</sup> 在一项 75 例新诊断 FL 患者的回顾性研究中，苯丁酸氮芥 + 利妥昔单抗导致 ORR 为 97% (75%CR)。5 年 EFS 和 OS 率分别为 71% 和 98%。<sup>122</sup> 与以环磷酰胺为基础的联合化疗相比，环磷酰胺单药治疗的 OS 和 CR 率相似。<sup>123</sup>

在一项 59 例 III 期或 IV 期 FL 患者（年龄 > 50 岁；中位年龄 66 岁），<sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan 用作一线治疗时，治疗后 6 个月的 ORR 为 87% (41%CR)。<sup>124</sup> 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%）。无 3 级或 4 级  
报告了非血液学毒性。20% 的患者发生 2 级感染，10% 的患者发生 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以及复发性/难治性疾病的首选治疗选择。替伊莫单抗和烷化剂化疗（环磷酰胺或苯丁酸氮芥）联合或不联合利妥昔单抗作为替代方案。Ibritumomab tiuxetan 被纳入 2B 类建议。选择患者需要足够的骨髓细胞 (>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%-3%，通常与临床结局较差相关。<sup>125-127</sup> 在法国和美国新诊断 FL 患者队列的汇总分析中，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）。<sup>128</sup> 近期评价利妥昔单抗时代 TFL 患者结局的研究报告了一个患者亚组的生存期改善（例如，早期 FL 后的组织学转化和组织学转化前既往未暴露于化疗或利妥昔单抗的患者）。<sup>127,129,130</sup>



### 风险因素

晚期 FL、诊断时 FLIPI 和 IPI 评分高危、LDH 升高和诊断时 B 症状已被报告为 DLBCL 组织学转化的风险因素。<sup>125-127,129,131,132</sup>

在一些研究中，建议在诊断时相对于观察早期开始治疗，以降低转化风险。<sup>127,129,131</sup> 然而，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。<sup>66</sup>

### 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以蒽环类药物为基础的化疗与 OS 改善相关。<sup>127,129,132</sup> RIT 也显示在 TFL 患者中诱导高缓解率和持久缓解。<sup>105,133</sup>

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。<sup>127</sup> 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)。<sup>129</sup> 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 PRIMA 试验中评价一线化疗缓解后发生组织学转化的 FL 患者结局的另一项研究中，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%。<sup>132</sup>

仅在回顾性研究中评价了 HDT/ASCR 作为巩固治疗<sup>134-141</sup> 一些系列报告了继续移植患者的生存获益。<sup>137,139,141</sup> 同种异体 HCT 已被证明可使 HDT/ASCR 后疾病复发的选定患者获益，但也与显著 TRM 相关。<sup>137,138,140,142</sup> 然而，需要注意的是，HDT/ASCR 或同种异体 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，建议采用以蒽环类药物为基础的化学免疫治疗 (采用推荐用于 DLBCL 一线治疗的方案，除非有禁忌症) 联合或不联合 ISRT。<sup>4,5</sup> 组织学转化为高级别 B 细胞淋巴瘤 (HGBL) 伴易位 MYC 有 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%)。<sup>143</sup> 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 巩固治疗联合或不联合 ISRT（如果之前未给予）或观察作为治疗选择。<sup>137,139,141</sup> 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，在进行额外治疗前，应强烈考虑重复活检，因为 PET 阳性可能代表治疗后炎症。只有在选择的患者中才应考虑异基因 HCT。

纳入替伊莫单抗 RIT 或 ISRT（用于既往未接受过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。<sup>105,133</sup> 对于无应答或疾病进展的患者，建议使用替伊莫单抗 RIT 或最佳支持治疗。<sup>105,133</sup> 基于 FDA 批准，嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞疗法（*axicabtagene ciloleucel* 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。<sup>144-146</sup>

**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，治疗选择包括伴或不伴 ISRT 的化学免疫治疗（推荐用于 DLBCL 二线治疗的方案）、替伊莫单抗 RIT、ISRT 或最佳支持治疗。<sup>132,105,133</sup> 基于 FDA 批准，纳入 CAR T 细胞疗法（*axicabtagene ciloleucel* 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。<sup>144-146</sup>

HDT/ASCR 巩固治疗伴或不伴 ISRT（如果之前未给予）或观察作为治疗选择纳入

达到 CR 的患者。<sup>137,139,141</sup> 只有在选择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、同种异体 HCT 联合或不联合 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惰性或转化疾病的患者，使用 *axicabtagene ciloleucel* 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。

然而，需要注意的是，在接受过 CAR T 细胞治疗的患者中，移植疗效数据不可用。

CAR T 细胞治疗后不推荐 HDT/ASCR。可以考虑异基因 HCT，但仍在研究中。

如果患者是其他治疗的候选者，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

PTFL 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。<sup>2</sup> 大约 40%~50% 的病例可观察到 *BCL2* 表达，大多数病例可见 *BCL6* 表达。<sup>8-11</sup>

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。<sup>9-11</sup> 在 *BCL2* 阴性的局限性疾病年轻患者中，可考虑 PTFL 的诊断。分析 *BCL6* 重排可能有助于评估 PTFL 的诊断。



在无**BCL2**重排但增殖指数高，与 PTFL 伴**BCL2**重排和/或低增殖指数（Ki-67 < 30%；III 期或 IV 期疾病和大多数患者发生疾病进展或复发）。<sup>10</sup>

无 PTFL**BCL2**重排通常与良好的预后相关，仅罕见疾病进展或复发，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。<sup>147</sup>

对于接受 ISRT 或 RCHOP 治疗的患者，建议使用 PET/CT 进行再分期。ISRT 或 RCHOP 切除或 CR 后无需进一步治疗。没有数据支持维持治疗。如果患者预后极佳，则无需监测成像。对于疗效不佳 (< CR) 的患者，应按照进展性 FL 的描述进行管理。

## 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。<sup>1</sup> MALT (MALT 淋巴瘤)、淋巴结 MZL (NMZL) 和脾 MZL (SMZL) 的结外 MZL 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。<sup>2</sup> 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。<sup>3</sup> 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。<sup>4,5</sup>

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。<sup>6</sup> 近年研究证实, 该 *MYD88L265P* 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。<sup>7-10</sup> 在对 123 例诊断为 MZL 和 WM/LPL 的患者进行的回顾性分析中, *MYD88* 在 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。<sup>8</sup> 免疫球蛋白重链变量 (*IGHV*) 基因测序明确区分 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 与过度表达的 *IGHV3-23* 重排和高突变率。<sup>8</sup> 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。<sup>7-10</sup>

NCCN 指南为 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 NCCN B 细胞淋巴瘤指南® 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 数据库的原因是其仍然是医学文献和索引同行评审生物医学文献中使用最广泛的资源。<sup>11</sup>

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。

认为与这些指南相关并由专家组讨论的关键 PubMed 文章的数据已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小组对较低级别证据和专家意见的审查。





NCCN 指南开发和更新的完整详情可参见[www.NCCN.org](http://www.NCCN.org).

### MALT 淋巴瘤

胃肠道 (GI) 是最常见的受累部位，胃是胃 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。<sup>2</sup> 据报道，约 15%~20% 的 MALT 淋巴瘤累及骨髓。<sup>12,13</sup>

尽管 MALT 淋巴瘤在大多数患者中是局限性的，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。<sup>12,13</sup> 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。<sup>12,14</sup> 然而，最近的回顾性数据报告了胃 MALT 淋巴瘤患者和局部疾病患者的无进展生存期 (PFS) 结局更高。<sup>15</sup>

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。<sup>16</sup> 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。<sup>17,18</sup> t(1; 14) 导致 BCL10 蛋白的过度表达，发生在 1%~2% 的 MALT 淋巴瘤中，通常在胃、肺和皮肤的 MALT 淋巴瘤中检测到。<sup>19</sup> t(11;18) 和 BCL10 过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*抗生素治疗根除。<sup>20</sup> t(14;18) 导致 *MALT1* 基因，据报道在 15%~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。<sup>18,21</sup> t(3;14) 导致 *FOXP1* 与甲状腺、眼附属器和皮肤的 MALT 淋巴瘤相关。<sup>22</sup> t(14; 18) 和 t(3; 14) 的临床意义尚不清楚。

### 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。<sup>23</sup> 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) 组合的推荐标志物包括 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。<sup>23-25</sup> 因此，染色检测*幽门螺杆菌*应进行。然而，*幽门螺杆菌*在约 5%-10% 的胃 MALT 淋巴瘤患者中感染不明显，据报告易位 t(11; 18) 在*幽门螺杆菌*-胃 MALT 淋巴瘤阴性患者。<sup>26</sup> 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。<sup>27,28</sup> 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、全面代谢检查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。所有患者均应进行 HCV 检测，乙型肝炎病毒 (HBV) 检测适用于考虑接受以下治疗的患者

由于存在病毒再激活的风险，含利妥昔单抗的治疗方案。适当的成像研究包括诊断质量对比的胸部/腹部/骨盆 CT 扫描和/或全身 PET/CT（尤其是如果预计涉及部位的放射治疗 [ISRT]）。如果患者考虑接受含蒽环类或蒽环类药物的治疗方案，则应进行多门控采集 (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 *幽门螺杆菌* 根据组织病理学评价，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）。非诊断性非典型淋巴浸润是 *幽门螺杆菌* 治疗前，应对阳性样本进行重新活检，以确认或排除淋巴瘤 *幽门螺杆菌*。在一些 NCCN 成员机构，内镜超声 (EUS) 用于在初始检查和随访时补充传统内镜检查。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；它还有助于区分良性淋巴聚集和与 *幽门螺杆菌* 感染。<sup>29</sup>

此外，EUS 分期在预测 *幽门螺杆菌* 根除治疗。<sup>30,31</sup> EUS 结合解剖部位的多次活检对 *幽门螺杆菌* 阳性患者特别有用，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使用的标准 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。<sup>32</sup> Ann Arbor III 期已被切除。TNM 分期系统与胃癌分期相对应，EUS 测量淋巴瘤浸润深度。I 期是指局限于胃肠道的疾病（单一原发性或多发性非连续病变（I 期）<sub>1</sub>、浸润仅限于黏膜或黏膜下层及 I 期<sub>2</sub>、浸润存在于固有肌层、浆膜层或两者）。II 期是指疾病扩展进入腹部（II 期）<sub>1</sub> 局部淋巴结受累 [胃周淋巴结] 和 II 期<sub>2</sub>，远处淋巴结受累）。IIE 期是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，可在名称中添加下标（1 或 2）。IV 期是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核心作用，治疗方法取决于 *幽门螺杆菌* 感染状态。在回顾性和前瞻性临床研究中，*幽门螺杆菌* 抗生素治疗根除导致 70%~95% 的局部病变患者淋巴瘤消退。<sup>33-40</sup> 在 420 例胃 MALT 淋巴瘤患者的多中心队列随访研究中，缓解率为 77% 为 *幽门螺杆菌* 根除治疗和估计

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%。<sup>40</sup> 存在 t(11; 18) 和幽门螺杆菌阴性和粘膜下浸润是抵抗的独立预测因素幽门螺杆菌根除。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 是胃 MALT 淋巴瘤失败后的有效治疗方式，与幽门螺杆菌根除治疗或作为以下患者的初始治疗幽门螺杆菌阴性疾病。<sup>41-46</sup>

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 ( $P < .01$ )。<sup>41</sup> 治疗组之间的 10 年 OS 率无显著差异 (80% vs. 75% vs.

分别为 87%)。在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) 导致 EFS 和 OS 率分别为 88% 和 93%。<sup>42</sup> 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%)。<sup>42</sup> 本研究还包括

发生治疗失败的胃 MALT 淋巴瘤患者幽门螺杆菌根除治疗。在 192 例局限性 (I-II 期) MALT 淋巴瘤患者的回顾性研究中，完全缓解 (CR) 单纯累及野放疗 (IFRT) (30-35 Gy) 组患者率为 99%。<sup>44</sup> 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诊断的 MALT 淋巴瘤患者 ( $P = 0.004$ )。10 年 RFS 率甲状腺为 95%，胃为 92%，唾液腺为 68%，眼眶为 67%。在最近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 I-II 期疾病阴性或幽门螺杆菌难治性阳性疾病幽门螺杆菌根除治疗。<sup>46</sup> t(11,18) 易位的存在是持续性淋巴瘤的预测因子。幽门螺杆菌根除治疗。

已证实利妥昔单抗在不适合根除治疗的患者中具有活性 (幽门螺杆菌阴性疾病) 或复发性或难治性胃 MALT 淋巴瘤患者幽门螺杆菌根除治疗。<sup>47,48</sup> 在一项 27 名复发性/难治性疾病患者的前瞻性研究中，或 H. 幽门螺杆菌阴性疾病 (大多数患者 [81%] 为 I 期或 II 期<sub>1</sub> 疾病)，利妥昔单抗导致总缓解率 (ORR) 为 77% (CR 为 46%)。治疗开始后中位随访 28 个月，所有患者均存活，54% 的患者无疾病。<sup>47</sup> 在一项回顾性研究中，尽管幽门螺杆菌根除治疗或 H.

幽门螺杆菌阴性疾病 (n = 106; 28 例患者接受利妥昔单抗治疗)，利妥昔单抗导致 ORR 为 73% (64% CR)。<sup>48</sup> 中位数后随访 5 年，5 年 PFS 和 OS 率分别为 70% 和 95%。

### 阶段 I-II

#### H. 幽门螺杆菌阳性 I 期<sub>1</sub> 或 I<sub>2</sub> 或 II 期<sub>1</sub> 疾病

抗生素治疗以根除幽门螺杆菌建议进行感染，无论 t(11; 18) 状态如何。然而，应该注意的是，t(11; 18) 是抗生素治疗无效的预测因素。<sup>28,40</sup> 患者



粘膜下层或局部淋巴结受累对抗生素治疗的反应可能性也低得多。<sup>40</sup>

建议在抗生素治疗后 3 个月进行内镜检查和活检评价。抗生素治疗后有症状的患者，可早于 3 个月做再分期。对于初始抗生素治疗有效的患者，建议每 3-6 个月进行一次临床随访，持续 5 年，然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，随访时间长是合适的。

对于 t(11; 18) 阴性疾病或 t(11; 18) 状态未知的患者，建议对以下患者进行 ISRT *幽门螺杆菌*阴性，持续淋巴瘤。<sup>41-44,46</sup> 另外，无症状患者可再观察 3 个月。早在抗生素治疗后 3 个月即可观察到 CR，但可能需要更长时间才能达到（长达 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）。对于持续性感染患者，建议使用二线抗生素治疗 *幽门螺杆菌*淋巴瘤消退或稳定。最后，以下患者 *幽门螺杆菌*阳性伴进展性或症状性淋巴瘤应接受 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 个月进行内镜检查随访。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 区域均应根据 DLBCL 的建议进行治疗。对于 CR 患者，建议每 3-6 个月进行一次临床随访，持续 5 年，然后每年一次（或根据临床指征）。随访内镜检查和成像的最佳间隔未知。根据临床指征，在 NCCN 成员机构进行随访内镜检查和成像

对症状。局部 RT 适用于二线抗生素治疗无效的患者，ISRT 无效的患者推荐采用化学免疫治疗。

对于 t(11; 18) 阳性的患者，抗生素治疗后淋巴瘤持续存在者应给予 ISRT 或利妥昔单抗治疗（如果 ISRT 禁忌）。<sup>41-44,46,47</sup> 建议在 ISRT 或利妥昔单抗治疗后 3-6 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 3-6 个月进行一次临床随访，持续 5 年，然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*并使淋巴瘤消退。但持续性淋巴瘤患者（无论 *幽门螺杆菌*状态）ISRT 或利妥昔单抗治疗后应采用化学免疫治疗。

一线治疗的推荐治疗方案在  
*边缘区淋巴瘤的化学免疫治疗*。

*幽门螺杆菌*阴性 I 期<sub>1</sub> 或 I<sub>2</sub> 或 II 期<sub>1</sub> 疾病

首选 ISRT *幽门螺杆菌*-疾病阴性，利妥昔单抗是 ISRT 禁忌症患者的选择。<sup>41-44,46,47</sup> 建议在 ISRT 或利妥昔单抗治疗后 3-6 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。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。观察无治疗指征的无症状患者。有治疗指征的患者推荐化疗免疫治疗。



推荐的二线治疗方案将在本节讨论 *边缘区淋巴瘤的化学免疫治疗*。

### **II E、II 期<sub>2</sub>或 IV**

在伴有远处淋巴结、晚期疾病（不常见）的患者中，治疗与晚期 FL 患者中描述的治疗相似。观察无治疗指征的无症状患者。治疗决策以终末器官功能障碍或存在症状（如 GI 出血、早饱）、就诊时疾病体积较大、疾病稳定进展或患者偏好为指导。对于有治疗指征的患者，建议采用化学免疫治疗或姑息性 ISRT。一线治疗的推荐治疗方案在 *边缘区淋巴瘤的化学免疫治疗*。手术切除通常仅限于特定的临床情况，例如危及生命的出血。尽管全胃切除术的疾病控制极佳，但长期发病率已排除了常规手术切除。

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*。

### **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 panel 的推荐标记物包括 CD20、CD3、CD5、CD10、CD21 或 CD23、kappa/lambda、CCND1 和 BCL2；流式细胞仪分析的推荐标记物包括 CD19、CD20、CD5、CD23 和 CD10。MALT 淋巴瘤的典型免疫表型为 CD5-、

CD10-、CD20 +、CD23-/+、CD43-/+、细胞周期蛋白 D1-和 BCL2-。分子分析检测抗原受体基因重排或 t(11; 18) 可能是

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、综合代谢检查以及血清 LDH 水平测量。评价骨髓活检，无论是否抽取，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。<sup>49</sup> 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。<sup>3</sup>

适当的影像学检查包括具有诊断质量对比的胸部/腹部/骨盆 CT 扫描和/或全身 PET/CT。如果患者正在考虑接受含蒽环类或蒽环类药物的治疗方案，则应进行 MUGA 扫描/超声心动图检查。应进行使用造影剂的 MRI 进行神经系统评价，或如果禁忌使用造影剂的 CT。

#### **治疗**

ISRT 是非胃 MALT 淋巴瘤患者有效的初始治疗方法。<sup>44,45,50</sup> 在 167 例接受 RT 联合或不联合化疗治疗的局部 MALT 淋巴瘤患者的回顾性研究中

（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%。<sup>44</sup> 事件

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 208 例非胃 MALT 淋巴瘤患者（Ann Arbor III-IV 期占 44%）的回顾性研究中，接受化疗、放疗或手术治疗的患者的 ORR 分别为 65%、76% 和 90%。<sup>50</sup> 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%； $P = .001$ ）。

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。<sup>50</sup>

已证实利妥昔单抗在非胃 MALT 淋巴瘤患者中具有活性。<sup>51-53</sup> IELSG 在一项 II 期研究中评价了单药利妥昔单抗在未经治疗以及复发性 MALT 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。<sup>51</sup> 在非胃 MALT 淋巴瘤患者中，利妥昔单抗治疗产生的 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%； $P = .03$ ）。

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。<sup>44,45,50</sup> 在 IV 期患者中，可能需要多个部位的确定性治疗和/或有症状部位的姑息治疗。RT 剂量具有部位依赖性，通常保留较低剂量眼眶受累。基于眼部和皮肤 MZL 对抗生素的轶事反应，一些医生可能给出经验性疗程

开始治疗前使用多西环素。对于诊断性活检为切除或 RT 可能导致显著发病率的患者，可考虑进行观察。

利妥昔单抗是入选的 I-II 期患者的一种选择。<sup>51-53</sup> 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。<sup>13</sup> 如果术后没有残留病变，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 3-6 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试验和成像），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。有治疗指征的患者推荐化疗免疫治疗。一线治疗（用于初治患者）或二线治疗（用于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*。

### 淋巴结边缘区淋巴瘤

在 NMZL 患者中，几乎所有病例均存在外周淋巴结肿大 (> 95%)；约 50% 的病例还可能累及胸部或腹部淋巴结，约 30%~40% 和 10% 的病例分别可见骨髓和外周血受累。<sup>54,55</sup> 尽管约 2/3 的新诊断 NMZL 患者表现为晚期疾病，但大多数肿瘤体积不大，仅约 15% 的患者存在 B 症状。<sup>54,55</sup> 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。<sup>54,56</sup> 在一项对 MZL 患者数据的回顾性分析中，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。<sup>54</sup> SEER 数据库分析还报告，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。<sup>56</sup> 最近的一项队列分析报告，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）。<sup>57</sup> 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 罕见，最常作为结外 MALT 淋巴瘤的播散性疾病发生。IHC panel 的推荐标记物包括 CD20、CD3、CD5、CD10、CD21 或 CD23、kappa/lambda、CCND1 和 BCL2；流式细胞仪的推荐标记物包括 CD19、CD20、CD5、CD23 和 CD10。NMZL 的典型免疫表型是 CD5-、CD10-、CD20+、CD23-/+、CD43-/+、细胞周期蛋白 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。<sup>54,55</sup> 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 相区别。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、综合代谢检查以及血清 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。应对所有患者进行 HCV 检测，HBV 检测适用于考虑接受以下治疗的患者

由于存在病毒再激活的风险，含利妥昔单抗的治疗方案。

适当的影像学检查包括具有诊断质量对比的胸部/腹部/骨盆 CT 扫描和/或全身 PET/CT。如果患者正在考虑接受含蒽环类或蒽环类药物的治疗方案，则应进行 MUGA 扫描/超声心动图检查。

### 一线治疗

#### 阶段 I-II

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 3-6 个月进行一次临床随访（完整病史和体格检查以及实验室评估，然后每年一次或根据临床指征进行）。使用 CT 扫描进行监测成像的频率不超过每 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。

对于体积较大 (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）。添加





ISRT 包含在 2B 类建议中。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。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、实验室评估和监测成像（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进行观察。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）；受威胁的终末器官功能；继发于淋巴瘤的血细胞减少；巨大肿块（单个肿块 > 7 cm 或 3 个或 3 个以上肿块 > 3 cm）；脾肿大；和至少 6 个月内稳定进展。

推荐的一线治疗方案在  
*边缘区淋巴瘤的化学免疫治疗*。

#### 一线巩固治疗或扩展治疗

建议对一线治疗达到 CR 或 PR 的患者进行观察。

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（每次进展时利妥昔单抗每周一次 ×4，直至治疗失败）。<sup>58</sup> 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，利妥昔单抗维持治疗显著改善了至

治疗失败 (TTTF) 与利妥昔单抗再治疗（分别为 5 年和 1 年； $P = .012$ ）。利妥昔单抗巩固治疗（ $375 \text{ mg/m}^2$  对于最初接受利妥昔单抗单药治疗的患者，建议每 12 周给药一次。

#### 二线及后续治疗

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注意事项和适应症包括改良的 GELF 标准，包括：可归因于 MZL 的症状（不限于 B 症状）；受威胁的终末器官功能；继发于淋巴瘤的显著血细胞减少；巨块型疾病；脾肿大；和至少 6 个月内的稳定进展。

应在组织学上记录疾病进展，以排除转化，尤其是在 LDH 水平升高、一个区域不成比例生长、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) 较高的区域应怀疑是否存在转化。然而，阳性 PET/CT 扫描不能取代活检；相反，PET/CT 扫描的结果应用于指导活检，以提高活检的诊断率。

二线治疗的推荐方案讨论见

*边缘区淋巴瘤的化学免疫治疗*。

#### 二线巩固治疗或延长给药

根据 GADOLIN 研究的结果，将 Obinutuzumab 维持治疗（每 8 周 1g，共给药 12 次）作为接受苯达莫司汀 + Obinutuzumab 治疗的利妥昔单抗难治性疾病患者的一种选择。<sup>59</sup>



大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。<sup>60-62</sup> 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)。<sup>61,63</sup>

### 脾边缘区淋巴瘤

SMZL 的特征为所有病例均存在脾肿大，在大量或伴有血细胞减少时可能出现症状。<sup>55,64</sup> 周围淋巴结一般不受累而脾门淋巴结常受累。<sup>64</sup> 约 1/3 的

SMZL 患者还可见胸部或腹部淋巴结受累。<sup>55</sup> 此外，大多数患者（约 85%）存在骨髓受累，30%~50% 的患者出现外周血受累。<sup>55,64</sup> 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。<sup>55</sup> 在利妥昔单抗时代接受治疗的 64 例 SMZL 患者的队列分析中，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。<sup>65</sup>

### 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伴或不伴外周血受累，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、细胞周期蛋白 D1）。IHC 组推荐的标记物

包括 CD20、CD3、CD5、CD10、CD21 或 CD23、CD43、kappa/lambda、IgD、CCND1、BCL2 和膜联蛋白 A1；流式细胞仪分析的推荐标记物包括 CD19、CD20、CD5、CD23、CD10、CD43 和 CD103。SMZL 的典型免疫表型是 CD5-、CD10-、CD20+、CD23-/+、CD43-、细胞周期蛋白 D1-、BCL2 滤泡-、膜联蛋白 a1-、CD103-，并表达 IgM 和 IgD。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。然而，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，骨髓活检可强烈提示诊断。可能发生浆细胞样分化，石蜡切片上可检测到胞浆 Ig。在这种情况下，鉴别诊断可能包括 WM/LPL。*MYD88* 突变分析<sup>7-10</sup> 和 *BRAF* 突变分析可分别用于区分 SMZL 与 WM/LPL 和 HCL 的选定病例。

### 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、综合代谢检查以及血清 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 检测为



适用于考虑接受以下治疗的患者

由于存在病毒再激活的风险，含利妥昔单抗的治疗方案。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具有诊断质量对比的胸部/腹部/骨盆 CT 扫描和/或全身 PET/CT。如果患者正在考虑接受含蒽环类或蒽环类药物的治疗方案，则应进行 MUGA 扫描/超声心动图检查。

### 治疗

无症状的无脾肿大或进行性血细胞减少的患者可观察到，直至出现治疗指征。<sup>66,67</sup> 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 阳性患者进行肝病学评价，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。<sup>68-73</sup> 在 134 例 HCV 阳性惰性 B 细胞 NHLs 患者 (36 例 SMZL 患者) 的回顾性系列研究中，接受 IFN 或聚乙二醇化-IFN 抗病毒治疗，伴或不伴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%，78% 的患者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，导致淋巴组织增生性疾病应答率较高。

HCV 阳性 MZL 患者。<sup>74</sup> 对于抗病毒治疗无效或有肝炎治疗禁忌症的患者，HCV 阴性患者应按如下所述进行处理。

HCV 阴性患者如无症状可观察。利妥昔单抗单药治疗 (伴或不伴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。<sup>75-79</sup> 在一项评估利妥昔单抗治疗 43 例 SMZL 患者的回顾性研究中，利妥昔单抗单药治疗导致 ORR 为 100%，79% 的患者达到 CR，且毒性较小。<sup>77</sup> 与单纯脾切除术 (29%) 或单纯化疗 (25%) 相比，含利妥昔单抗治疗联合或不联合脾切除术 (79%) 的 3 年 DFS 更有利。<sup>77</sup> 在这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反应，建议进行脾切除术。在回顾性研究中，脾切除术联合或不联合化疗显示了有利的结局，中位 OS 超过 10 年，10 年 OS 率为 61%-84%。<sup>4,67,80-84</sup> 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 3-6 个月进行一次临床随访 (包括重复诊断试验和影像学检查，根据临床指征)，持续 5 年，然后每年或根据临床指征进行随访。复发患者，建议对无任何治疗指征的患者进行观察。对有治疗指征的患者建议行脾切除术、ISRT 或化学免疫治疗。建议



一线治疗（初治患者）或二线治疗（既往接受过利妥昔单抗治疗的患者）的治疗方案讨论见 *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的某些药物）：首选治疗方案、其他推荐治疗方案和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。

在纳入 67 例 MZL 患者的多中心随机 III 期研究 (StiL NHL1) 中，除 MZL ( $P = .32$ ).<sup>85,86</sup> 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。<sup>87,88</sup> 该研究包括 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）。MZL 患者亚组中，BR 和 RCHOP/RCVP 的 ORR 分别为 92% (20%CR) 和 71% (24%CR)。<sup>87</sup>

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。<sup>89-94</sup> 在一项 60 例既往未经治疗的 MALT 淋巴瘤患者（20 例患者

胃 MALT 淋巴瘤；34 例非胃 MALT 淋巴瘤患者），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%； $P = .023$ ）。<sup>89</sup> 完成 6 个周期后，ORR 和 CR 率分别为 100% 和 98%，根据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 56 例接受 BR 作为一线治疗的 SMZL 患者的 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%。<sup>92</sup> 在 40 例患者的 II 期研究中晚期 MZL、RCVP 的 ORR 为 88% (60%CR)。<sup>93</sup> 之后中位随访 38 个月，估计 3 年 PFS 和 OS 率分别为 59% 和 95%。RCVP 方案对不符合幽门螺杆菌根除治疗或对以下药物耐药的胃 MALT 淋巴瘤患者幽门螺杆菌根除治疗。<sup>94</sup>

在既往未经治疗的晚期 MZL 患者（195 例患者）中开展的评价 obinutuzumab 与利妥昔单抗联合化疗（苯达莫司汀、CHOP 或 CVP）的疗效和安全性的临床试验中，中位随访 38 个月后，研究组之间的 ORR 和 PFS 不存在具有临床意义的差异。<sup>95</sup> 然而，obinutuzumab 组的 3-5 级不良事件发生率高于利妥昔单抗组。不建议将基于 Obinutuzumab 的化疗作为 MZL 患者的一线治疗。





### 利妥昔单抗

如前所述，已证实利妥昔单抗单药治疗对 MALT 淋巴瘤有效<sup>47,48,51-53</sup> 和 SMZL。<sup>75-79</sup> 是 SMZL 患者的首选初始治疗。

### 一线治疗：其他推荐方案

Ibritumomab tiuxetan 和来那度胺 + 利妥昔单抗纳入 2B 类建议。

### 替伊莫单抗

在 16 例既往未经治疗的 MZL 患者中进行的一项 II 期研究显示，替伊莫单抗的 ORR 为 88% (50%CR; 31%PR)。<sup>96</sup> 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%。

如果考虑使用替伊莫单抗，建议使用双侧骨髓芯，病理学家应提供骨髓中涉及的总体细胞成分的百分比。截至 2010 年，更新提示使用替伊莫单抗有增加 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。<sup>97</sup>

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)。<sup>98,99</sup>

### 二线及后续治疗

抗 CD20 MAB 的替代非交叉耐药化学免疫治疗 (苯达莫司汀与 obinutuzumab 或利妥昔单抗、RCHOP 或 RCVP)，<sup>59,100,101</sup> 来那度胺±利妥昔单抗，<sup>102,103</sup> 利妥昔单抗单药治疗，<sup>51</sup> 或替伊莫单抗<sup>104</sup> 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 (idelalisib、copanlisib 和 duvelisib) 在复发性或难治性 MZL 治疗中显示出有前景的活性。<sup>105-108</sup> FDA 还批准伊布替尼用于治疗复发性/难治性 MZL。

### 苯达莫司汀 + Obinutuzumab

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 + obinutuzumab 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 + obinutuzumab 联合治疗后 obinutuzumab 维持治疗显著延长了 PFS。<sup>59</sup> 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 + obinutuzumab 的中位 PFS 显著长于苯达莫司汀单药治疗 (26 个月 vs. 14 个月;  $P < .001$ )。

### 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导致 MZL 患者亚组的 ORR 为 55% (45%CR)。<sup>103</sup>

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，尽管来那度胺 + 利妥昔单抗的 ORR 更高



在 MZL 患者亚组中 (64% [29%CR; 35%PR]), 与利妥昔单抗单药治疗 (44% [13%CR; 31%PR]) 相比, PFS 改善有利于来那度胺 + 利妥昔单抗, 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)。<sup>109</sup> 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%。

### 伊布替尼

在 60 例复发性或难治性 MZL 患者中进行的一项多中心 II 期研究中 (既往接受基于抗 CD20 MAB 方案治疗后), 伊布替尼治疗导致 ORR 为 48% (3%CR 和 45%PR)。<sup>105</sup> 中位数后随访 19 个月, 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。

### PI3K 抑制剂

在一项事后分析中评价了 idelalisib 在 21 例 MZL 患者亚组中的安全性和疗效 (入组 2 项评价 idelalisib 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。<sup>106</sup>

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 产生的 ORR 为 70% (13%CR)。<sup>107</sup> 中位治疗持续时间 23 周后, 估计 85% 的患者在 9 个月时缓解。

在 129 例利妥昔单抗和化疗或放射免疫治疗均难治的惰性 NHL 患者中评价 duvelisib 安全性和疗效的 II 期研究 (DYNAMO) 中, duvelisib 产生的 ORR 为 47% (MZL 患者亚组为 39% [n = 18])。<sup>108</sup> 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, idelalisib、copanlisib 和 duvelisib 被纳入 2 种既往治疗后复发性/难治性疾病的治疗选择。

### 依替莫单抗

还证实了替伊莫单抗在复发性或难治性结外 MZL 患者中的临床活性。<sup>104</sup> 在一项 30 例患者的小型研究中, 替伊莫单抗的 ORR 为 90% (77%CR; 13%PR)。中位随访 5 年, 12 例仍处于 CR。Ibritumomab tiuxetan 作为 2B 类推荐的选项纳入。

### 老年或体弱患者的推荐治疗方案

利妥昔单抗单药治疗是老年或体弱患者中未治疗以及复发性/难治性疾病的首选治疗选择。

替伊莫单抗和烷化剂化疗 (环磷酰胺或苯丁酸氮芥) 联合或不联合利妥昔单抗作为替代方案。<sup>110-112</sup>

在一项在 49 例胃 MALT 淋巴瘤患者中评价苯丁酸氮芥 + 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。<sup>110</sup> 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 淋巴瘤患者



全身抗癌治疗，在苯丁酸氮芥基础上加用利妥昔单抗可显著改善 EFS。<sup>111</sup> 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%。事件治疗组之间的 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虚弱患者的 SMZL，导致 ORR 为 87%，中位 PFS 为 20 个月。<sup>112</sup>

### 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%-5%，通常与较差的临床结局相关。<sup>113,114</sup> 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。<sup>113-116</sup>

### 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。但是，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，建议采用以蒽环类药物为基础的化学免疫治疗（采用推荐用于 DLBCL 一线治疗的方案，除非存在禁忌症）联合或不联合 ISRT。采用 HDT/ASCR 或同种异体 HCT（在选定患者中）观察或巩固治疗，伴或不伴 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 的患者可以接受替伊莫单抗或 ISRT 治疗局部残留

既往未接受过放疗的疾病和/或残留 FDG 高摄取疾病。推荐用于 DLBCL 的二线治疗方案替伊莫单抗或最佳支持治疗包括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，治疗选择包括替伊莫单抗、ISRT 化学免疫治疗

（DLBCL 二线治疗方案）联合或不联合 ISRT 或最佳支持治疗。

使用 HDT/ASCR 或同种异体 HCT（在选定的患者中）观察或巩固治疗，伴或不伴 ISRT（如果之前未给予），作为对初始治疗有反应的疾病患者的治疗选择。如果患者是其他治疗的候选者，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 和同种异体 HCT 可能是选定的组织学转化 MZL 患者的合理治疗选择。<sup>117</sup> HDT/ASCR 或同种异体 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额外的全身治疗 ±ISRT 以诱导 CR。如果在开始额外治疗前 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。





### 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%。

<sup>1</sup> 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。<sup>2</sup> MCL 的特征是染色体相互易位 t(11; 14)，将细胞周期蛋白 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。<sup>3</sup>

还报告了具有其他典型免疫表型的细胞周期蛋白 D1 阴性 MCL，但罕见 (< 5% 的病例)。<sup>4,5</sup> 在细胞周期蛋白 D1 和 t(11; 14) 阴性的 MCL 罕见情况下，可观察到细胞周期蛋白 D2 或细胞周期蛋白 D3 的过度表达。<sup>6,7</sup> 细胞周期蛋白 D2 或细胞周期蛋白 D3 的免疫组织化学 (IHC) 对确定细胞周期蛋白 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。最近一项关于细胞周期蛋白 D1 阴性的 MCL 的研究显示重排涉及到细胞周期蛋白 D1 阴性的 MCL。CCND255% 的病例中有基因，这与细胞周期蛋白 D2 mRNA 的高表达有关。<sup>8</sup> 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。<sup>5,6,8</sup> 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。<sup>6,8</sup> 因此，在没有其他数据表明 的情况下，细胞周期蛋白 D1 阴性 MCL 的管理不应与细胞周期蛋白 D1 阳性 MCL 不同。

### 文献检索标准和指南更新方法

在更新本版 NCCN B 细胞淋巴瘤指南® 之前，对 PubMed 数据库进行了电子检索，以获得自上一指南以来发表的 MCL 关键文献

更新。选择 PubMed 数据库的原因是其仍然是医学文献和索引同行评审生物医学文献中使用最广泛的资源。<sup>9</sup>

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。

认为与这些指南相关并由专家组讨论的关键 PubMed 文章的数据已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小组对较低级别证据和专家意见的审查。

NCCN 指南开发和更新的完整详情可参见[www.NCCN.org](http://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 + 和细胞周期蛋白 D1 +。部分 MCL 病例可能为 CD5-或 CD23 +。

目前可用的 IHC 评价细胞周期蛋白 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 CCND1t(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。<sup>10</sup> 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 组进行初步诊断检查。Ki-67 增殖指数小于 30% 与更有利的预后相关。<sup>11-15</sup> 但是，此时不应用于指导治疗决策。核过表达的



几乎在所有 MCL 病例中均观察到转录因子 SOX11，与细胞周期蛋白 D1 表达水平无关。免疫球蛋白重链变量 (*IGHV*) *gene* SOX11 的测序或 IHC 可能有助于区分细胞周期蛋白 D1 阴性的 MCL 病例和其他 B 细胞淋巴瘤。<sup>16-18</sup>

**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。<sup>19</sup> **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 增殖分数 < 10%。<sup>20-22</sup> 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两种 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。<sup>23</sup>

### 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。<sup>24,25</sup> “原位 MCL”

其特征是保留淋巴结结构并存在局限于套区的细胞周期蛋白 D1 阳性 B 细胞，套区扩张极少（且滤泡间区细胞周期蛋白 D1 阳性细胞仅轻微扩散或不扩散）。<sup>24-26</sup> 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）中分散存在细胞周期蛋白 D1 阳性细胞的异常表现。<sup>27</sup> “原位 MCL”现被称为“原位套细胞瘤”(ISM CN)。

在反应性淋巴结的研究中 ISM CN 的发生非常罕见。<sup>26,28</sup> 在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) 的分析中，未发现 ISM CN 病例。<sup>28</sup> 在发现 ISM CN 的患者中发生了明显的 MCL，尽管这似乎非常罕见。<sup>26</sup> 在无已知 MCL 的患者中，ISM CN 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。<sup>26</sup> 因此，区分 ISM CN 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。<sup>29</sup> 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。实验室评估应包括标准血液检查，包括 CBC 分类和综合代谢



除血清乳酸脱氢酶 (LDH) 测量外。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，测量血清  $\beta$ -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。应获得足够的环钻活检进行初始分期评价，伴或不伴骨髓穿刺。

建议将具有诊断质量对比的胸部/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 CT 扫描与对比可能有助于选定的病例。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或蒽环类药物治疗方案的患者，建议进行多门控采集 (MUGA) 扫描或超声心动图检查。

15%-30% 的 MCL 患者报告了 GI 受累。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。<sup>30,31</sup> 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。<sup>30</sup> 尽管胃肠道受累的频率较高（主要在显微镜水平观察到），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。<sup>30</sup> 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。<sup>30</sup> NCCN 指南小组不推荐内镜检查

或结肠镜检查作为常规初步检查的一部分，但提示在某些情况下可能有用。然而，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。

### 阶段 I-II

很少有患者出现局部 MCL，关于局部疾病管理的现有已发表文献是回顾性和轶事。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) 联合或不联合化疗与 5 年无进展生存期 (PFS) 显著改善相关 (68%vs.11%; $P = 0.002$ ) 和总生存期 (OS) 改善的趋势。<sup>32</sup>

在没有合适的临床试验的情况下，受累部位 RT (ISRT) (30-36 Gy) 或化疗联合或不联合 ISRT 被纳入作为诱导治疗的选择。在高度选择的无症状疾病患者中，密切观察延迟治疗是一种合理的选择，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。<sup>33,34</sup> 这些建议是基于缺乏更明确临床数据的治疗原则。

对于完全缓解 (CR) 的患者，前 5 年应每 3-6 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 (巨大) 或 III-IV 期疾病的二线治疗方案进行管理 (见以下章节)。ISRT 单药初始 CR 后的疾病复发应通过以下一线诱导治疗进行管理

推荐 II 期（巨块型）和 III~IV 期的化学免疫治疗方案。

## II 期（体积较大）和 III-IV 期

虽然一些研究者认为，侵袭性较低的治疗方案可产生与侵袭性更强的治疗方案相似的生存结局，但其他研究者报告了侵袭性更强的治疗方案具有更好的生存结局。<sup>35,36</sup> 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 例患者中，大多数患者 (70%) 接受了含或不含利妥昔单抗的 CHOP 样方案，仅 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; 与高剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷交替使用) 和/或高剂量治疗联合自体干细胞抢救 (HDT/ASCR)。<sup>35</sup> 从诊断开始的中位 OS 为 85 个月，5 年 OS 率为 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-高 cvad 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。<sup>36</sup> 然而，尽管使用了积极的治疗方案，中位 PFS 仍保持 3-4 年。

诱导治疗的标准治疗方案尚未确立。尚无比较各种积极治疗方案的前瞻性随机研究，尽管存在一些不太积极治疗方案的随机数据。NCCN B 细胞淋巴瘤专家组将初始诱导治疗方案分为 3 类（基于现有证据、疗效、毒性、既存合并症，以及在某些情况下获得某些药物）：首选方案、其他推荐方案和在某些情况下有用的方案。

### 侵袭性疾病

大多数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，建议使用积极方案进行诱导治疗，而对于不适合 HDT/ASCR 的患者，建议使用侵袭性较低的方案进行诱导治疗。**TP53** 突变与接受常规治疗（包括 HCT）患者的不良预后相关。<sup>19</sup> 强烈建议这些患者参加前瞻性临床试验。

### 惰性疾病

惰性 MCL 患者中（*IGHV* 突变和大部分 SOX11 阴性伴白血病和非淋巴结表现 [如前所述]），<sup>20-22</sup> 对于无治疗指征的无症状疾病患者，观察是一种合理的选择。对于有症状性疾病或其他治疗指征的患者，建议对无 **TP53** 突变。对于以下患者的最佳管理未知 **TP53** 突变。这些患者可以接受诱导治疗，然后是 HDT/ASCR 或侵入性较小的方案。

### 积极诱导治疗：首选方案

利妥昔单抗、地塞米松、阿糖胞苷和铂（卡铂、顺铂或奥沙利铂）

在一项 III 期随机试验中，在年龄 < 66 岁的患者中评价了 HDT/ASCR 后利妥昔单抗维持治疗的作用（下文讨论），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）进行诱导化学免疫治疗，总缓解率 (ORR) 为 89% (77%CR)。<sup>37</sup> 在 257 例患者中进行了诱导治疗后的 HDT/ASCR，CR 率为 65%。在随后的分析中，评价了卡铂、顺铂或奥沙利铂对生存期的预后影响  
所有三种方案的结局、PFS 和 OS 相同



(RDHA-卡铂、RDHA-顺铂和 RDHA-奥沙利铂)，但 RDHA-奥沙利铂有改善 PFS 和 OS 的趋势。<sup>38</sup> 在意向治疗人群中，RDHA-奥沙利铂组的 4 年 PFS 和 OS 率分别为 87% 和 92%，而 RDHA-卡铂联合 RDHA-顺铂组的 4 年 PFS 和 OS 率分别为 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 网络进行的 III 期随机组间试验中 (497 例≤65 岁的晚期患者分期 MCL 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)，与 RCHOP 相比，RCHOP 和 RDHAP 交替诱导与较高的缓解率相关。<sup>39</sup> 中位随访 6 年后，ORR (94%vs. 90%;  $P = 0.14$ ;) 和 CR 率 (38%vs. 25%;  $P = .0016$ ) 诱导治疗后 RCHOP/R-DHAP 交替组高于 RCHOP 组。与 RCHOP 组相比，RCHOP/RDHAP 组的中位至治疗失败时间 (TTF) 显著延长 (未达到 vs. 9 年;  $P = .038$ )，5 年 OS 率分别为 76% 和 69% ( $P = .12$ )。在 HDT/ASCR 后，治疗组之间的 ORR (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相关 (84 个月 vs. 49 个月;  $P = .0001$ )。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 个周期的诱导治疗导致 57% 既往未经治疗的 MCL 患者 (年龄≤65 岁) 的 ORR 为 95%，达到 CR。<sup>40</sup> 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%。<sup>40</sup>

*剂量强化 RCHOP (maxi-CHOP) 联合高剂量阿糖胞苷*

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导致 ORR 和 CR 率分别为 96% 和 54%。<sup>41</sup> 有缓解疾病的患者有资格进行 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。<sup>42</sup> 145 例进入 HDT/ASCR 的患者未达到中位 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 ( $P = .OS$  为 0038;  $P < .PFS$  为 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)。<sup>42</sup> 在多变量分析中，MCL IPI (MIPI) 和 Ki-67 表达水平是生存结局的唯一独立预测因素。<sup>42,43</sup> 但在本试验中，通过针对分子复发的疾病特异性引物，以及疾病患者复发接受利妥昔单抗作为再诱导，但不视为疾病复发，除非有疾病复发的形态学证据。

*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。<sup>44-47</sup>



在 97 例既往未经治疗的 MCL 患者中进行的 II 期研究中，R-hyperCVAD 产生 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。<sup>44</sup> 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。<sup>45</sup> 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%。<sup>46</sup> 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。<sup>47</sup> 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，以限制年轻患者 R-HyperCVAD 和利妥昔单抗维持治疗的周期数。<sup>48</sup>

**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 + 利妥昔单抗作为 2B 类推荐的选择纳入（讨论如下）<sup>49,50</sup>

### 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。<sup>51-58</sup>

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 5 年无病生存期 (DFS) 和 OS 率

的分别为 42% 和 77%。<sup>52</sup> 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，与

5 年 OS 率为 100%（而 β-2 微球蛋白升高的患者为 22%）。<sup>52</sup> 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 HDT/ASCR 或干扰素 α 维持治疗。<sup>53</sup> 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。<sup>53</sup> 在对在 MD 安德森癌症中心接受治疗的 MCL 患者的长期结局，主要接受以下治疗的患者亚组的中位 PFS 和 OS 分别为 42 个月和 93 个月 hyper-CVAD（伴或不伴利妥昔单抗），首次缓解后为 HDT/ASCR (n = 50)。<sup>57</sup>

HDT/ASCR 后利妥昔单抗维持治疗与生存获益相关。<sup>37,59,60</sup>

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 后利妥昔单抗维持治疗延长了 EFS、PFS 和 OS。<sup>37</sup> 在这项涉及 299 例患者的试验中，279 例患者接受了 RDHA 与铂类药物（卡铂、顺铂或奥沙利铂）的诱导化疗，ORR 为 89% (77%CR)。HDT/ASCR

257 例患者在诱导治疗后进行。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，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 Nordic MCL 方案治疗后接受 HDT/ASCR 的新诊断 MCL 患者中的生存获益。<sup>60</sup> 中位随访 4 年后，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的生存率分别为 63% 和 79%。

专家小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 后的利妥昔单抗维持治疗包括在 1 类建议中。<sup>37,59,60</sup> 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。如果患者通过额外治疗达到 CR（或 PR 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，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。

#### 侵入性较小的诱导治疗：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 期研究中确立。<sup>49,50</sup>

StiL（惰性淋巴瘤研究组）的随机 III 期研究比较了 BR 与 RCHOP 作为晚期滤泡性、惰性和套细胞淋巴瘤患者的一线治疗（514 例可评价患者；MCL 组织学占患者的 18%）。<sup>49</sup> 中位随访时间为 45 个月，与 RCHOP（70 个月 vs. 31 个月； $P < .0001$ ）。然而，治疗组之间的 OS 结局没有显著差异，两组的 ORR 相似（BR 组为 93%，RCHOP 组为 91%），尽管 BR 组的 CR 率显著更高（40% vs. 30%； $P = .021$ ）。

在 MCL 患者亚组中，BR 组的中位 PFS 显著高于 RCHOP 组（35 个月 vs. 22 个月； $P = .0044$ ）。<sup>49</sup> 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。<sup>49</sup> 尽管该 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删失，可能存在局限性。



另一项随机 III 期研究 (BRIGHT) 证实, 作为惰性或 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)。<sup>50</sup> 中位随访 5 年时, BR 和 RCHOP/RCVP 的总体研究人群相应 5 年 PFS 率分别为 66% 和 56% ( $P = 0.0025$ )。<sup>50</sup> 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显著更高。

### 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 HDT/ASCR 的新诊断 MCL 患者中的安全性和疗效。<sup>61</sup> 在本研究中, 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。大多数患者为 IV 期 (74%), 54% 的患者为 IPI 3。中位随访 82 个月后, VR-CAP 组患者的中位 OS 显著长于 RCHOP 组 (91 个月 vs. 56 个月;  $P = 0.001$ )。≥3 级不良事件的发生率, 尽管 VR-CAP 组略高 (93% vs RCHOP 组 84%), 但可管理。

### 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, 但未转化为 PFS 或 OS 延长。<sup>62,63</sup> 欧洲-MCL 网络的一项 III 期随机试验评价了 R-FC (利妥昔单抗、氟达拉滨和环磷酰胺) 或 RCHOP 诱导治疗后利妥昔单抗的维持治疗。

年龄 > 60 岁、既往未经治疗、不符合 HDT/ASCR 的 MCL 患者 ( $n = 560$ ; 485 例患者可评价疗效), RCHOP 与显著较长的中位 OS (67 个月 vs. 40 个月) 和显著较高的 4 年 OS 率 (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。<sup>64</sup> R-FC 诱导治疗更常发生 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, 评价来那度胺 + 利妥昔单抗作为既往未经治疗的 MCL 患者 ( $n = 38$ ) 的诱导和维持治疗, 中位随访 30 个月时, 来那度胺 + 利妥昔单抗导致 ORR 为 87% (61% CR)。<sup>65</sup> 中位随访 64 个月, 3 年 PFS 和 OS 率分别为 80% 和 90%, 5 年估计 PFS 和 OS 分别为 64% 和 77%。<sup>66</sup>

### 改良 HyperCVAD + 利妥昔单抗

在 22 例既往未经治疗的 MCL 患者中进行的一项小型 II 期初探性研究中, 在利妥昔单抗维持治疗 5 年后, 采用强度较低的改良 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), 导致中位 PFS 为 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。<sup>67</sup>

在一项 II 期研究 (E1405) 中, 在改良的 R-hyper-CVAD (VcR-CVAD 方案) 中添加硼替佐米导致 ORR 为 95% (68% CR) 在既往未经治疗的 MCL 患者中 ( $n = 75$ )。<sup>68</sup> 诱导治疗后, 患者继续接受利妥昔单抗维持治疗 ( $n = 44$ ) 或 HCT 停药巩固治疗 ( $n = 22$ )。中位随访期后

4.5 年, 3 年 PFS 和 OS 率分别为 72% 和 88%。



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 差异。

纳入改良的 R-hyperCVAD 作为 65 岁以上患者的选择。

### 侵入性较小的诱导治疗：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，包括 20 例 ≥65 岁不适合 HDT/ASCR 的既往未经治疗的 MCL 患者，RBAC 方案耐受良好，ORR 为 100% (95%CR)。<sup>69</sup> 中位随访 26 个月，2 年 PFS 率为 95%。

### 侵入性较小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，对诱导治疗有应答的疾病患者 (n = 316) 接受第二次随机分组，接受利妥昔单抗或干扰素维持治疗（给予直至疾病进展）。<sup>64</sup> 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%）。<sup>64</sup> 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（从诱导结束开始）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。<sup>64</sup> 长期随访数据也证实，在不适合 HDT/ASCR 的老年患者中，RCHOP 诱导后利妥昔单抗维持治疗与 PFS 和 OS 大幅延长相关。<sup>70</sup> 中位随访 7 年，RCHOP 缓解后，5 年 PFS

比率分别为 51% 和 22% ( $P < .0001$ )。相应的 5 年 OS 率分别为 79% 和 59% ( $P = .0026$ )。

本研究表明，作为诱导治疗的一部分，RCHOP + 利妥昔单抗维持治疗可能为不适合 HDT/ASCR 的患者提供延长缓解持续时间的最佳机会。<sup>64,70</sup> 鉴于本研究报告的积极结局（利妥昔单抗维持治疗的中位缓解持续时间超过 6 年，RCHOP 和利妥昔单抗维持治疗患者的 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，以及采用侵袭性较小的方案（RCHOP 后的 1 类）进行诱导治疗后缓解的患者，建议使用利妥昔单抗维持治疗（每 8 周一次，直至疾病进展）。<sup>64,70</sup> 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，可为身体状况不佳或不适合接受积极一线治疗方案和 HDT/ASCR 的患者提供长期疾病控制。<sup>67,68,71</sup> 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。<sup>72</sup> 尚未在临床试验中评价诱导治疗 VR-CAP 和 RBAC 后的利妥昔单抗维持治疗。

### 二线治疗

复发或难治性疾病的最佳治疗方法仍有待确定。既往化学免疫治疗的缓解持续时间为



选择二线治疗的重要因素。对于早期复发（既往化学免疫治疗缓解持续时间短）的患者，应考虑使用含小分子抑制剂或来那度胺（伴或不伴利妥昔单抗）的治疗方案，而对于晚期复发（既往化学免疫治疗缓解持续时间延长）的患者，替代非交叉耐药化学免疫治疗方案（既往未给予）更合适。

参见 *使用小分子抑制剂的特殊考虑* 在监测和管理小分子抑制剂（伊布替尼、acalabrutinib 和 venetoclax）相关不良反应的算法中。

### 既往化疗-免疫治疗的短缓解持续时间 (< 预期中位 PFS)

#### 首选方案

#### Bruton 酪氨酸激酶抑制剂阿卡鲁替尼

在 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，acalabrutinib 导致 ORR 为 81% (40%CR)。<sup>73</sup> 12 个月 PFS 和 OS 率分别为 67% 和 87%。长期随访 (> 24 个月) 也证实了这些初步结果。<sup>74</sup> 中位 PFS 为 20 个月，估计 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。<sup>75-77</sup> 在 111 例患者的多中心 II 期研究中

在中位 3 种既往治疗后复发性或难治性 MCL，中位随访 27 个月后，伊布替尼单药治疗导致 ORR 为 67% (23%CR)，中位缓解持续时间为 18 个月。<sup>75</sup> 24 个月 PFS 和 OS 率分别为 31% 和 47%。一项比较伊布替尼 (n = 139) 和替西罗莫司 (n = 139) 的 III 期随机试验 (RAY)

141) 在复发性或难治性 MCL 患者中。<sup>76</sup> 伊布替尼的 ORR 为 77%，替西罗莫司的 ORR 为 47% ( $P < .0001$ )。中位随访 39 个月后，伊布替尼组的中位 PFS 显著延长 (16 个月 vs. 6 个月)，在随机接受伊布替尼治疗的患者中也有 OS 改善的趋势 (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任何级别不良事件。

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。等级比率  $\geq 3$  起出血事件 (9% vs. 5%) 和房颤 (5% vs. 1%) 为伊布替尼组更高。

在另一项 II 期研究中，50 例接受中位 3 种既往治疗后的复发性或难治性 MCL 患者，中位随访时间为 47 个月，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。<sup>77</sup> 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，在开始伊布替尼治疗后中位 8 周消退。伊布替尼治疗也与  $\geq 3$  级出血事件和房颤相关。在需要抗血小板或抗凝治疗的患者中应考虑伊布替尼的获益和风险。

#### 泽布替尼

2019 年 11 月，FDA 授予加速批准 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 基于两项研究的疗效结果 (ORR 作为主要终点) 多中心单组临床试验 (II 期研究, 86 例患者 复发性或难治性 MCL 和 I 期研究, 48 例患者 [37 例患者伴复发性或难治性 MCL])。<sup>78,79</sup> 泽布替尼 (160 mg BID 给药直至疾病进展或出现不可接受的毒性) 导致 ORR 为 这两项试验分别为 85% (77%CR) 和 87% (30%CR)。有 中位随访期为 14-16 个月, 由于以下原因中止治疗 22% 和 33% 的患者报告疾病进展, 分别。中位 PFS 为 17 个月和 15 个月, 分别。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%) 最常见 3 级不良事件; 大出血 (严重或 3 级出血) 或任何级别 CNS 出血) 在 2% 的患者中报告。<sup>78</sup>

### 来那度胺联合或不联合利妥昔单抗

多项多中心 II 期研究已证实来那度胺单药治疗复发性或难治性 MCL 患者的疗效。<sup>80-82</sup>

在评价来那度胺在既往接受过硼替佐米的复发性或难治性 MCL 患者 (n = 134) 中的安全性和疗效的多中心 MCL-001 (EMERGE) 研究中, 通过独立中心审查, 来那度胺导致 ORR 为 28% (7.5%CR/CRu)。<sup>80</sup> 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 级毒性为中性粒细胞减少 (43%)、血小板减少 (28%)、贫血 (11%)、肺炎 (8%) 和疲乏 (7%)。

在多中心 MCL-002 (SPRINT) 研究中, 254 例不适合接受强化化疗或 HCT 的复发性/难治性 MCL 患者随机接受来那度胺 (n = 170) 或研究者选择的单药治疗 (n = 84)。<sup>81</sup> 中位随访 16 个月, 与研究者选择相比, 来那度胺显著改善了 PFS

单药治疗 (9 个月 vs. 5 个月;  $P = 0.004$ )。中性粒细胞减少不伴感染风险增加 (73%vs. 34%)、血小板减少 (18%vs. 28%)、白细胞减少 (8%vs. 11%) 和贫血 (8%vs. 7%) 是最常见的 3-4 级不良事件。

来那度胺联合利妥昔单抗对复发性或难治性 MCL 患者也耐受良好且有效。在 52 例复发性或难治性 MCL 患者中进行的 I/II 期研究中, 来那度胺联合利妥昔单抗导致 ORR 为 57% (36%CR)。<sup>83</sup> 中位缓解持续时间、PFS 和 OS 分别为 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%) 和血小板减少 (23%)。

### 氯霉素

该建议是基于一项 I 期研究的结果, 该研究证实了 venetoclax 在复发性或难治性 NHL 中的安全性和疗效 (106 例患者; 28 例患者患有 MCL)。<sup>84</sup> Venetoclax 在所有 NHL 亚型中均产生缓解 (ORR 为 44%), 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。所有患者的估计 12 个月 OS 为 70%, MCL 患者为 82%。

高肿瘤负荷患者, 尤其是 MCL 患者, 发生肿瘤溶解综合征 (TLS) 的风险增加, 最好采用起始剂量每日 20 mg 治疗 1 周, 然后在 5 周内逐渐递增至目标剂量每日 400 mg 以降低 TLS 的风险。

### 其他推荐方案

#### 伊布替尼、来那度胺和利妥昔单抗

该小组根据 50 例复发性或难治性 MCL 患者的多中心 II 期研究的初步报告, 将该方案纳入 2B 类推荐, 其中联合使用





中位随访 18 个月时，伊布替尼、来那度胺和利妥昔单抗的 ORR 为 76% (56%CR; 20%PR)。<sup>85</sup>

### *Venetoclax + 伊布替尼*

该小组根据一项 II 期研究的结果显示 MCL 和不良预后因素（例如，*TP53* 畸变和高危预后评分）。<sup>86</sup> 在本研究中，第 16 周通过 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% ( $P < .001$ )，估计 78% 有缓解疾病的患者在 15 个月时有持续缓解。

### *既往化疗的缓解持续时间延长 (> 预期的中位 PFS)*

#### *首选方案*

#### *苯达莫司汀±利妥昔单抗（如果之前未给予）*

苯达莫司汀作为单药或与利妥昔单抗 (BR) 联合用药，在复发性或难治性 MCL 患者中也显示了有前景的结果，且毒性可接受。<sup>87,88</sup>

在一项 II 期多中心研究中，BR 在复发性或难治性惰性淋巴瘤和 MCL 患者 ( $n = 67$ ) 中产生的 ORR 为 92% (41%CR)。<sup>87</sup> 中位缓解持续时间和 PFS 分别为 21 个月和 23 个月。MCL 患者亚组 ( $n = 12$ ) 的 ORR 为 92% (42%CR)，中位缓解持续时间为 19 个月。<sup>87</sup>

StiL 的 III 期随机试验证明，在复发性/难治性滤泡性或惰性淋巴瘤或 MCL 患者中，BR 方案优于氟达拉滨和利妥昔单抗（219 例可评价患者；MCL 组织学约为 20%）。<sup>88</sup> 中位随访期为 96

BR 和氟达拉滨加利妥昔单抗 ( $P < .0001$ )。

#### *硼替佐米±利妥昔单抗*

硼替佐米是一种蛋白酶体抑制剂，在复发性或难治性 MCL 患者中具有活性，目前已获批用于该适应症。<sup>89,90</sup> 在关键 II 期 PINNACLE 试验中 ( $n = 155$ ; 141 例可评价患者)，硼替佐米诱导的 ORR 为 33% (CR 为 8%)，中位缓解持续时间为 9 个月。<sup>89</sup> 中位疾病进展时间（所有患者）为 6 个月。较长的随访数据也证实了这些初步结果；中位随访时间 26 个月后，所有患者的中位 OS 为 24 个月（有缓解疾病的患者为 35 个月）。<sup>90</sup>

一项 II 期研究（11 例 FL 患者和 14 例 MCL 患者）证实了硼替佐米 + 利妥昔单抗在强化预治疗的复发性或难治性 MCL 患者中的疗效。<sup>91</sup> 所有 25 例患者的 ORR 为 40% (MCL 患者为 29%)。所有患者的估计 2 年 PFS 率为 24%，有缓解疾病的患者为 60%。

#### *其他推荐方案*

该小组包括泼尼松、依托泊苷、甲基苯肼和环磷酰胺 (PEP-C) 口服联合化疗方案和苯达莫司汀、硼替佐米和利妥昔单抗选项，推荐类别为 2B。<sup>92,93</sup> 在一项 22 例接受过强化预治疗的 MCL 患者的单中心研究中，PEP-C 方案耐受良好，ORR 为 82% (46%CR; 36%PR)。<sup>92</sup> 苯达莫司汀、硼替佐米和利妥昔单抗的疗效已在一项 30 例患者（7 例 MCL 患者）的多中心 2 期研究中确立<sup>93</sup> 目前正在更大型的随机试验中评价该方案。

小分子抑制剂（如上文列出的既往化学免疫治疗缓解持续时间短的患者）、RCHOP（如果之前未给予）和 VR-CAP（如果之前未给予）作为替代方案纳入。

## 二线巩固治疗

使用降低强度预处理 (RIC) 的异基因 HCT 已被评价为复发性/难治性 MCL 治疗后缓解患者的巩固策略。<sup>57,94-96</sup>

在 MD 安德森癌症中心接受 HCT 治疗的 MCL 患者分析中，接受 RIC 同种异体干细胞移植 (SCT) 治疗的复发/难治性疾病患者亚组 (n = 35) 的长期结局良好。<sup>57</sup> 这些患者中的大多数 (62%) 在达到缓解后接受了 HCT (31% 在第二次缓解中)。中位 PFS 为 60 个月，6 年 PFS 和 OS 率分别为 46% 和 53%。3 个月和 1 年的移植相关死亡率 (TRM) 分别为 0% 和 9%。<sup>57</sup>

在一项 18 例采用 RIC 接受同种异体 HCT 治疗的复发性 MCL 患者的小型研究中，3 年 PFS 率和估计的 3 年 OS 率分别为 82% 和 86%；本研究中的大多数患者 (89%) 患有化疗敏感性疾病。<sup>94</sup> 在另一项在 33 例复发性/难治性 MCL 患者中使用 RIC 评价同种异体 SCT 的研究中 (其中 42% 的患者既往 HDT/ASCR 失败)，2 年 DFS 和 OS 率分别为 60% 和 65%。<sup>95</sup> 2 年复发率和 2 年 TRM 率分别为 9% 和 24%；而且，中位随访近 25 个月，13 例获得 CR 后接受 HCT 的患者均未出现疾病复发。

另一项回顾性分析 (70 例患者；35 例 CR，20 例 PR，15 例疾病稳定或进展) 的结果表明，使用 RIC 的同种异体 HCT 可能是 HCT 时对化疗敏感的复发性或难治性疾病患者的有效疗法。<sup>96</sup> 中位随访 24 个月，2 年 EFS 和 OS 率分别为 50% 和 53%。移植时的疾病状态是 EFS 和 OS 的唯一显著预测因素。

自体 HCT 后的缓解持续时间已被确定为复发性 MCL 患者同种异体 HCT 后结局的唯一显著预测因素。<sup>97</sup> 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 后较长的缓解持续时间 (> 12 个月) 与显著更好的结局相关。

对于二线治疗后缓解的复发性或难治性疾病患者，应考虑异基因 HCT (清髓性预处理或 RIC)。



### 弥漫性大 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%。<sup>1</sup> 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 eb 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 NCCN B 细胞淋巴瘤指南® 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 数据库的原因是其仍然是医学文献和索引同行评审生物医学文献中使用最广泛的资源。<sup>2</sup>

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。

认为与这些指南相关并由专家组讨论的 PubMed 关键文章的数据已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小组对较低级别证据和专家意见的审查。

NCCN 指南开发和更新的完整详情可参见[www.NCCN.org](http://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。<sup>3,4</sup> 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) 算法已被开发作为 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 标记物 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 算法包括 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-)。<sup>5</sup> 已提出 IHC 算法，除 CD10、BCL6 和 IRF4/MUM1 外，还包括 GCET1、FOXP1 和 LMO2。<sup>6-8</sup>

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以下治疗中添加新型靶向药物

R-CHOP 将选择性改善 ABC DLBCL 患者的结局。<sup>9-11</sup> 目前，GCB 和 ABC 亚型的前期标准治疗保持不变。

在 2017 年 WHO 分类中，携带双重打击/三重打击淋巴瘤 (DHL/THL) MYC 和 BCL2 和/或 BCL6 易位已被纳入一个独特的类别，称为高级别 B 细胞淋巴瘤 (HGBL)





易位为**MYC**和**BCL2**和/或**BCL6**。<sup>4</sup>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。

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 组合包括 **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。**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。<sup>12-15</sup> 其他标记物如 **CD138**、**CD30**、细胞周期蛋白 **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细胞周期蛋白 **D1** 阴性多形性或囊胚样套细胞淋巴瘤 (**MCL**) 病例与 **CD5** 阳性 **DLBCL**。<sup>16,17</sup>

### 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，包括全血细胞分类计数 (**CBC**)、全面代谢检查和血清乳酸脱氢酶 (**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  $\beta$ -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。<sup>18</sup> 建议在初步检查时使用具有诊断质量对比的全身 **PET/CT** 扫描±胸部/腹部/盆腔 **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。<sup>19,20</sup> 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。<sup>21,22</sup> **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。<sup>20</sup> **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）基于以下物质的定量



年龄、LDH、受累部位、Ann Arbor 分期和 ECOG PS)。<sup>23</sup> 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。<sup>23</sup> 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%）。<sup>24</sup>

### 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 PS 2，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%。<sup>25</sup> 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。<sup>26</sup> 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% ( $P = .0004$ )。6 年无事件生存率 (EFS) (74%vs. 56%;  $P < 0.0001$ ) 和 PFS 率 (80%vs. 64%;  $P < .0001$ ) 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。<sup>26</sup> 结果来自

RICOVER-noRT 试验也显示了在  $\geq 7.5$  cm 的初始体积较大部位增加 RT 的显著优势。<sup>27</sup>

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。<sup>28</sup>

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。<sup>29</sup> 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  $\geq 1$  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] 联合或不联合利妥昔单抗优于 CHOP 联合或不联合利妥昔单抗（3 个周期）加 RT。<sup>30,31</sup> 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 RT (ISRT)（1 类）或 R-CHOP（6 个周期）或 R-CHOP-14（4-6 个周期），伴或不伴 ISRT 包括作为非巨大 (< 7.5 cm) 疾病患者的一线治疗选择。<sup>25,26,29</sup> 对于体积较大 ( $\geq 7.5$  cm) 的患者，建议使用 R-CHOP（6 个周期）联合或不联合 ISRT。<sup>26,27</sup> R-mini-CHOP（降低



CHOP 剂量与利妥昔单抗常规剂量)可替代非常虚弱的患者和 > 80 岁有合并症的患者,以改善耐受性。<sup>32,33</sup> 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%。<sup>33</sup> 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)。<sup>34</sup> 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。<sup>26,35-38</sup> 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。<sup>35</sup> 中位随访 10 年, R-CHOP 的 10 年 PFS (37%vs. 20%)、无病生存期 (DFS) (64%vs. 43%) 和 OS (44%vs. 28%) 率显著更高。<sup>36</sup> 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。<sup>26</sup> 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。<sup>37,38</sup> 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。<sup>38</sup>

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。<sup>39,40</sup> 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大肿块部位给予 RT。中位随访 78 个月,与 CHOP-14 相比, R-CHOP-14 与 EFS 和 OS 显著改善相关 ( $P < .001$ )。<sup>40</sup> 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。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。<sup>41,42</sup> 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 ( $P = .38$ )。<sup>41</sup> 两个治疗组相应的 2 年 PFS 率均为 75% ( $P = .59$ )。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。<sup>41</sup> 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%;  $P = .76$ )、PFS (60%vs 62%) 或 OS 率 (69%vs 72%) 在 R-CHOP-14 和 R-CHOP-21 之间。<sup>42</sup> 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 xCHOEP-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%。<sup>43</sup> dense-R-MegaCHOEP 试验结果显示，利妥昔单抗（375 mg/m<sup>2</sup>）输注（从 6 到 12）给予 8 xCHOEP-14，在年龄调整 IPI 为 2 的患者中，未导致 EFS 和 OS 的显著改善。<sup>44</sup> 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 xR-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。<sup>45</sup>

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%。<sup>46,47</sup> 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。<sup>48</sup> 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，2 年 PFS 无统计学显著差异 (79%vs. 76%；*P* = 0.65) 或 2 年 OS 率 (87% 和 86%；*P* = .42) 之间的 R-CHOP 和 DA-EPOCH-R。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。

R-CHOP 共 6 个周期（1 类）是 III~IV 期患者的首选方案，由于与其他方案相比，毒副反应减少。<sup>26,35-38</sup> 在选定的患者中，对体积较大的部位进行 RT 可能是有益的（2B 类）。DA-EPOCH-R（2B 类）<sup>46,47</sup> 或剂量密集 R-CHOP-14（3 类）<sup>41,42</sup> 作为选定患者的替代方案纳入。原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤 (PMBL) 或 HGBL 伴易位的患者可首选 DA-EPOCH-RMYC 和 BCL2 和/或 BCL6(DHL/THL)。没有证据表明强化方案在无染色体重排 (DEL) 的 IHC 表达 MYC 和 BCL2 的 DLBCL 患者中更好，标准 R-CHOP 仍然是这些患者的首选。

R-mini-CHOP 可替代非常虚弱的患者和患者 > 80 岁，有合并症，以改善耐受性。<sup>32,33</sup> 在巨块型疾病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 (RICOVER 60、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。<sup>49</sup> 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/m<sup>2</sup> 60 岁以上男性 DLBCL 患者。<sup>50</sup> 利妥昔单抗 500 mg/m<sup>2</sup> 与接受利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup> 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，OS 率改善<sup>2</sup>。在计划的亚组分析中，利妥昔单抗 500 mg/m<sup>2</sup> 与 PFS 改善相关 (*P* = .039)，具有更好的 OS 趋势 (*P* = .076)，但毒性也不超过 375 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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。<sup>51</sup> IE 期原发性乳腺 DLBCL 也被确定为 CNS 复发的潜在风险因素。<sup>52,53</sup>

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）。<sup>54</sup>

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%）。<sup>54</sup> 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)。<sup>55</sup>

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 疾病风险因素的患者，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。<sup>56-59</sup> 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。<sup>56</sup> 然而，其他报道提示 CNS 预防不足以预防 CNS 复发。<sup>60,61</sup> NCCN 指南目前推荐鞘内注射甲氨蝶呤和（或）阿糖胞苷 4~8 次，或全身应用甲氨蝶呤（3—3.5g/m<sup>2</sup>）。在选定的患者中，全身甲氨蝶呤（3-3.5 g/m<sup>2</sup>）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/m<sup>2</sup>）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/m<sup>2</sup>）应作为软脑膜受累治疗计划的一部分纳入。应考虑放置 Ommaya 储液囊



软脑膜疾病患者。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。在开始下一周期治疗前，应确认血细胞计数充分恢复 R-CHOP。

### 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。<sup>62-65</sup>

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。<sup>62</sup> 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，在 8 年 DFS 率方面，HDT/ASCR 与序贯化疗相比显著改善了结局（55%vs. 39%； $P = .02$ ）和 8 年 OS 率（64%vs. 49%； $P = .04$ ）中高-中/高危亚组。<sup>62</sup>

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。<sup>63</sup> 3 年 PFS 率和 OS 率分别为 76% 和 83%，治疗组间无显著差异。<sup>63</sup>

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。<sup>64</sup> 2 年 PFS

与单独化疗相比，HDT/ASCR 的比率显著更高（69%vs. 55%； $P = .005$ ）；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。<sup>65</sup> 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%； $P = .012$ ），但两组的 5 年 OS 率无差异（分别为 78% 和 77%； $P = .91$ ）。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。<sup>66-69</sup> 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。<sup>70,71</sup> 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。<sup>70</sup> 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%； $P = .0475$ ）。<sup>71</sup> 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%（ $P < .001$ ）。

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。<sup>72-75</sup> 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%； $P = .004$ ）；然而，两组的 2 年 OS 没有显著差异（88% vs. 91%； $P = .46$ ）。<sup>74</sup> 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，则在额外治疗前，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，专家小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)。<sup>19,77</sup> 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。<sup>78-80</sup> 1 分表示 FDG-亲和力和无异常，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 1~2 分或 1~3 分均为 PET 阴性，但现在广泛认为 1~3 分为 PET 阴性。评分 4-5 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再分期，因为 RT 的剂量会受到结果的影响（见放射治疗原则在算法中）。

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 患者和治疗无效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。

初始体积较大 CR（通过 CT 标准评价）后 ISRT 的作用  
评价≥7.5 cm 或结外受累部位

RICOVER-noRTh 试验（RICOVER-60 试验的修订案）。<sup>27</sup> 本研究对 164 例 III~IV 期患者进行了 6 个周期的 R-CHOP-14 治疗，并省略了对体积较大部位或结外受累的 RT。与 RICOVER-60 试验中接受相同化疗联合 RT 治疗体积较大部位的患者的相应生存率相比，3 年 PFS 和 OS 率显著较差。<sup>27</sup> 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。<sup>81</sup> 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，可考虑对初始大体积疾病或孤立骨骼部位进行 ISRT。<sup>27,81</sup> 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。<sup>82</sup>

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）和治疗无效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 患者使用监测 CT 扫描（化疗完成后 3 个月和 12 个月）的研究中，35 例患者复发，随访 CT 扫描仅检测到 6% 的复发。



无症状患者；86%的复发病例与出现新的复发病状或体征相关。<sup>83</sup>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，评价了监测成像在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。<sup>84</sup>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。<sup>84</sup>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。<sup>85</sup>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）。<sup>85</sup>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。<sup>86</sup>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。<sup>87-89</sup>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%； $P < .001$ ）。<sup>87</sup>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。<sup>88</sup>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。<sup>89</sup>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，监测成像仅在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。<sup>90</sup>

一项多机构回顾性研究在两个独立的前瞻性入组队列（767例接受以蒽环类药物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）。<sup>91</sup>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（ $P = .71$ ）。  
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监测成像检测复发的结局改善的情况下，NCCN 指南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 指南建议在完成治疗后 2 年内每 6 个月 CT 扫描不超过一次，此后不再进行常规监测成像，除非有临床指征。当进行监测成像时，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。<sup>92</sup> 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%;  $P = .001$ )，5 年 OS 也是如此 (53% vs. 32%;  $P = .038$ )。<sup>92</sup> 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)。<sup>93</sup> 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;  $P < .001$ )。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;  $P < .001$ ) 和一线治疗 1 年内复发的亚组 (中位 47 个月 vs. 6 个月;  $P < .001$ )。<sup>93</sup>

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药物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。<sup>94</sup> 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无应答患者的 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。<sup>95-97</sup> 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。<sup>98-100</sup>

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)，<sup>101-103</sup> R-DHAP (利妥昔单抗、地塞米松、阿糖胞苷和顺铂)，<sup>103,104</sup> R-DHAX (利妥昔单抗、地塞米松、阿糖胞苷和奥沙利铂)<sup>105,106</sup> 或 R-GDP (吉西他滨、地塞米松、顺铂或卡铂)。<sup>101-103,107,108</sup> 通过二线年龄调整的 IPI 预测二线治疗的疗效。<sup>109,110</sup>

在评价二线化学免疫治疗 (R-ICE vs. R-DHAP) 的国际随机组间研究 (CORAL 研究) 中



随后在 469 例化疗敏感的复发性或难治性 DLBCL 患者中进行 ASCR，未发现治疗组之间的结局存在显著差异。<sup>103</sup> 治疗后总缓解率 (ORR) 为 63% R-ICE 和 R-DHAP 后 64%。中位随访 44 个月后，R-ICE 的 4 年 EFS 率为 26%，而 R-DHAP 为 34% ( $P = .2$ ) 和 4 年 OS 率分别为 43% 和 51% ( $P = .3$ )。<sup>103</sup> 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 (Bio-CORAL) 的亚组分析显示，对于 GCB 表型患者（基于 Hans 算法），R-DHAP 导致 PFS 改善（3 年 PFS 为 52%，R-ICE 为 31%）。<sup>111</sup> 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%）。<sup>111</sup> 此外，以下患者亚组 MYC 基因重排（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。<sup>112</sup> 以下患者的 4 年 PFS 为 18% MYC 基因重排，而无重排者为 42% ( $P = .032$ )；4 年 OS 分别为 29% 和 62% ( $P = .011$ )。以下患者中 MYC 基因重排，R-DHAP 和 R-ICE 的 4 年 PFS 分别为 17% 和 19%；OS 分别为 26% 和 31%。<sup>112</sup>

CORAL 研究还旨在评价 ASCR 后利妥昔单抗维持治疗（每 2 个月一次，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%。<sup>103</sup> 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。<sup>103 103 103 103</sup>  
<sup>103 102</sup>

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。<sup>107</sup> 中位随访 53 个月后，EFS 未检测到差异 ( $P = .95$ ) 或 OS ( $P = .78$ ) 介于 GDP 和 DHAP 之间。GDP 治疗的毒性较小 ( $P < .001$ )。

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；但是，在原发性难治性疾病患者中，利妥昔单抗通常应省略。

对于 CR 或 PR 患者，建议采用 HDT/ASCR (CR 患者为第 1 类) 伴或不伴 RT 的巩固治疗，以

二线治疗，如果他们是移植的候选者。<sup>92,93</sup> 已证明 HDT/ASCR 前的 ISRT 可获得良好的局部疾病控制和改善结局。<sup>113</sup> 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。在动员失败和持续骨髓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。标准治疗选择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，<sup>114-116</sup> 苯达莫司汀 ± 利妥昔单抗，<sup>117-119</sup> 或维布妥昔单抗（如果 CD30 阳性）。<sup>120</sup> 来那度胺联合或不联合利妥昔单抗，<sup>9,10</sup> 和伊布替尼<sup>11</sup> 是复发时的适当选择，尤其是





对于非 GCB DLBCL 患者。基于评价苯达莫司汀 + 利妥昔单抗 (BR) 与 polatuzumab vedotin + BR 的 II 期随机临床试验结果，苯达莫司汀±利妥昔单抗被纳入 2B 类建议。

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 或同种异体 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，在进行额外治疗前，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。<sup>121</sup> 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 $\leq 12$  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。<sup>121</sup> 与 HDT/ASCR 后 $\leq 12$  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 细胞治疗代表了该组患者改善的治疗选择。

最近，FDA 授予 polatuzumab vedotin 加速批准（抗 CD79b 抗体-药物结合物）联合苯达莫司汀和利妥昔单抗 (BR) 治疗 $\geq 2$  次后的复发性或难治性 DLBCL 既往治疗线数。该批准基于以下文件的结果 评价 polatuzumab vedotin + BR 的 II 期随机试验 (n = 40) 对比不合格的复发性或难治性 DLBCL 患者的 BR (n = 40) 用于 HDT/ASCR。<sup>122</sup> 中位随访 22 个月时，ORR 为 45% polatuzumab vedotin + BR 和 BR 分别为 18%。CR polatuzumab vedotin + BR 组的发生率显著高于单独 BR (40% vs 18%;  $P = .026$ )。中位 PFS (8 个月 vs. 2 月;  $P < 0.0001$ ) 和 OS (12 个月 vs. 5 个月;  $P = .0023$ ) 与 BR 相比，polatuzumab vedotin + BR 也显著延长。Polatuzumab vedotin + BR 也与生存获益相关 不考虑 COO (GCB vs. non-GCB) 和双表达者状态 (MYC 和 BCL2 过表达)，尽管生物标志物样本量 都很小。在非 GCB 亚型患者中 (polatuzumab vedotin + BR 组 14 例患者; BR 组 16 例患者)，polatuzumab vedotin + BR 的中位 PFS 和 OS 分别为 11 个月和 14 个月。BR 相应的中位 PFS 和 OS 分别为 3 个月和 4 个月。在 MYC 和 BCL2 过表达患者中 (polatuzumab vedotin + BR 组 9 例患者; BR 组 6 例患者)，polatuzumab vedotin + BR 的中位 PFS 和 OS 分别为 7 个月和 13 个月。BR 相应的中位 PFS 和 OS  $< 1$  个月和 4 个月。Polatuzumab vedotin + BR 是不适合 HDT/ASCR 的复发性或难治性 DLBCL 患者 (既往治疗 $\geq 2$  线后) 的适当治疗选择。

### **CAR T 细胞疗法**

Axicabtagene ciloleucel 和 tisagenlecleucel 是 FDA 批准用于治疗复发性/难治性 DLBCL、HGBL 和转化的滤泡性淋巴瘤成人患者的抗 CD19 CAR T 细胞疗法



基于 ZUMA-1 和 JULIET 试验的结果，≥2 种既往全身治疗方案后 (TFL) (讨论如下)。<sup>123-125</sup> Axicabtagene ciloleucel 也获批用于≥2 种既往全身治疗方案后的复发性或难治性 PMBL。

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 axicabtagene ciloleucel。<sup>123</sup> 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, 包括 101 例患者 (78 例患者既往治疗≥2 线难治, 21 例患者在 HDT/ASCR 后疾病复发), 在输注 axicabtagene ciloleucel 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。<sup>124</sup> 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药物) 和 TFL 患者中评价了 tisagenlecleucel。<sup>125</sup> 既往接受过抗 CD19 CAR T 细胞治疗或同种异体 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)。事件

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%。

Axicabtagene ciloleucel 和 tisagenlecleucel 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 指南推荐 CAR T 细胞疗法 (axicabtagene ciloleucel 或 tisagenlecleucel) 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, 苯达莫司汀应慎用 (除非在 CAR T 细胞治疗前即刻使用) 拟接受 CAR T 细胞疗法的患者, 因为其可能影响患者 T 细胞采集的成功。

**CAR T 细胞疗法患者治疗指南**Axicabtagene ciloleucel 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 细胞治疗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% 的患者报告了任何级别的 CRS 和神经毒性。<sup>123,124</sup> 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 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 $\geq 3$  级神经系统事件。 $\geq 3$  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。<sup>125</sup> 分别有 22% 和 12% 的患者发生 $\geq 3$  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。

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。<sup>126</sup> 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。<sup>126</sup> 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 *CAR T 细胞相关毒性的管理* NCCN 免疫治疗相关毒性管理指南章节。

### 原发性纵隔大 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, DLBCL 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。<sup>127,128</sup> 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隔和肺。<sup>127</sup> 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。<sup>128</sup> 临床症状可能与纵隔肿块快速生长有关, 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。<sup>129,130</sup> 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。<sup>128</sup> PMBL 还表现为 HLA I 或 II 分子的低表达。曾有罕见的纵隔灰区淋巴瘤病例, 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 的增益 (涉及 JAK2 在 50-75% 的患者中) 和染色体 2p15 (涉及 c-REL, 编码转录因子 NF- $\kappa$ B 家族的一个成员) 和染色体 1p、3p、13q、15q 和 17p 的丢失。<sup>128</sup> 年龄调整的 IPI 在诊断时判断 PMBL 预后的价值有限。<sup>127,131,132</sup> 在 141 例患者的回顾性分析中,  $\geq 2$  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。<sup>131</sup>

In retrospective analyses from the pre-rituximab era, intensive chemotherapy regimens have appeared more effective than CHOP and





the addition of IFRT has been associated with improved PFS.<sup>132-136</sup> The results of subsequent retrospective studies suggest that the addition of rituximab to CHOP improves outcome in patients with PMBL.<sup>137-141</sup>

In a subgroup analysis of 87 patients with PMBL from the MInT study, the addition of rituximab significantly improved the CR rate (80% vs. 54% without rituximab;  $P=.015$ ) and 3-year EFS rate (78% vs. 52%;  $P=.012$ ), but not the OS rate (89% vs. 78%;  $P = .158$ ).<sup>138</sup> The MInT study, however, only included young low-risk patients with IPI scores 0-1. In a more recent retrospective analysis that evaluated the outcome of 80 patients with PMBL treated with a CHOP-based regimen with and without rituximab, the 5-year PFS (95% vs. 67%;  $P = .001$ ) and OS (92% vs. 72%;  $P=.001$ ) rates were significantly higher in the rituximab arm.<sup>139</sup> In multivariate analysis, only the addition of rituximab to induction chemotherapy and CR after first line therapy had a beneficial effect on both PFS and OS. In another retrospective analysis of 95 consecutive patients treated with chemotherapy (VACOP-B or CHOP) with and without rituximab, the 5-year PFS and OS rates were 79% and 97%, respectively for patients treated with rituximab-based chemotherapy compared with 58% and 88%, respectively for those treated with chemotherapy alone.<sup>141</sup> The 5-year PFS rates in patients treated with R-VACOP-B, R-CHOP, VACOP-B, and CHOP were 83%, 69%, 62%, and 20%, respectively.

A more recent retrospective analysis of 63 patients with PMBL treated with R-CHOP reported a 21% rate of primary induction failure, with adverse predictors of outcome being advanced stage and high-risk IPI scores, suggesting that R-CHOP may not be the optimal chemotherapy backbone in PMBL, particularly for high-risk patients.<sup>142</sup> Sequential dose dense R-CHOP followed by ICE consolidation (without RT) was also highly effective in patients with PMBL, with similar outcomes to the above analysis with R-chemotherapy from the MInT study.<sup>143</sup> At a median follow

up for surviving patients at 3 years, the OS and PFS rates were 88% and 78%, respectively.<sup>143</sup>

DA-EPOCH-R has also been evaluated in small cohorts of patients with PMBL.<sup>144-147</sup> A prospective phase II study from the NCI showed that DA-EPOCH-R is a highly effective regimen in patients with PMBL and obviates the need for RT in the large majority of patients.<sup>144</sup> In this study DA-EPOCH-R for 6 cycles and filgrastim, without RT, was evaluated in 51 patients with previously untreated PMBL. Stage IV disease was present in 29% of patients. After treatment with DA-EPOCH-R, 2 patients showed persistent focal disease and 1 patient had disease progression; 2 of these patients required mediastinal RT while 1 patient was observed after excision biopsy. At a median follow up of 63 months, EFS and OS rates were 93% and 97%, respectively. Grade 4 neutropenia and thrombocytopenia occurred in 50% and 6% of treatment cycles, respectively. Hospitalization for febrile neutropenia occurred in 13% of cycles. In a multicenter retrospective analysis that assessed the outcome of 156 patients with PMBL treated with DA-EPOCH-R (38 children and 118 adults; all patients received at least one cycle of DA-EPOCH-R. RT was administered in 15% of patients). At a median follow-up of 23 months, the estimated 3-year EFS and OS rates were 86% and 95%, respectively. Negative PET at end-of-treatment was associated with improved EFS (95% vs. 55%,  $P < .001$ ).<sup>146</sup> In another multi-center cohort analysis of 132 patients with PMBL (56 patients were treated with R-CHOP and 76 patients were treated with DA-EPOCH-R), both R-CHOP and DA-EPOCH-R were associated with excellent 2-year OS rates (89% and 91% respectively).<sup>147</sup> While DA-EPOCH-R resulted in higher CR rates than R-CHOP, patients treated with DA-EPOCH-R were more likely to experience short-term treatment-related toxicities but were spared long-term risks associated with mediastinal RT.



In the absence of randomized trials, optimal first-line treatment for patients with PMBL is more controversial than other subtypes of NHL. However, based on the available data, the following regimens are included as options for first-line therapy: DA-EPOCH-R (6 cycles)<sup>144</sup> + RT only for persistent PET-positive local disease; R-CHOP (6 cycles) +/- RT; or R-CHOP (4 cycles) followed by ICE with or without rituximab (3 cycles) with or without RT (category 2B).<sup>143</sup>

Post-treatment PET/CT is considered essential; Residual mediastinal masses are common. For patients initially treated with R-CHOP, consolidation with RT should be considered, particularly if increased FDG-activity persists in the primary tumor. If PET/CT is negative at the end of treatment after more intensive therapies (e.g., DA-EPOCH-R) and initial disease was non-bulky, observation may be appropriate. If PET/CT is positive, biopsy is recommended before additional treatment is contemplated.

Relapsed or refractory disease should be managed as described above for DLBCL. However, outcomes of second-line therapy followed by HDT/ASCR remains undefined in patients with relapsed or refractory PMBL. Retrospective analyses that evaluated the outcomes of patients with relapsed/refractory PMBL have reported OS rates of 67% to 68% and PFS rates of 57% in patients undergoing HDT/ASCR after second-line therapy.<sup>148,149</sup> In a multivariate analysis, incomplete response to initial therapy, advanced Ann Arbor stage at disease progression, and failure to achieve a  $\geq$ PR after second-line therapy were independently associated with inferior EFS and OS.<sup>149</sup>

Pembrolizumab (a humanized anti-PD-1 monoclonal antibody) has demonstrated promising activity resulting in an ORR of 41% after a median follow-up of 11 months in a cohort of 18 patients with relapsed/refractory PMBL enrolled in the KEYNOTE-013 study (a multicenter, international trial evaluating the safety and efficacy of

pembrolizumab in patients with hematologic malignancies).<sup>150</sup> Pembrolizumab is FDA-approved for the treatment of relapsed or refractory PMBL after  $\geq$ 2 prior lines of therapy. As discussed above, CAR T-cell therapy with axicabtagene ciloleucel is also approved for relapsed or refractory PMBL after  $\geq$ 2 prior systemic therapy regimens.<sup>123,124</sup>

### Grey Zone Lymphomas

Grey zone lymphoma, officially known in the 2017 WHO classification as B-cell lymphoma unclassifiable with features intermediate between DLBCL and CHL,<sup>4</sup> refers to lymphomas with overlapping pathologic features between CHL and PMBL, and with a poorer clinical outcome than either CHL or PMBL.<sup>151-155</sup> In a study that evaluated epigenetic changes based on DNA methylation analysis of microdissected tumor cells from patients with mediastinal grey zone lymphomas, PMBL, CHL, and DLBCL, the methylation profiles of patients with grey zone lymphoma were intermediate to those of PMBL and CHL, but distinct from patients with DLBCL.<sup>156</sup> Among 235 CpG targets that were identified as being differentially methylated between the lymphomas, 22 targets could be used to readily distinguish between PMBL and CHL, with grey zone lymphomas showing an overlap of both signatures. This unique epigenetic signature of mediastinal grey zone lymphomas provide validation of its classification as a separate disease entity in the WHO classification.<sup>4,156</sup>

The morphology of grey zone lymphomas is characterized by sheet-like growth of pleomorphic cells in a diffusely fibrous stroma; cells are typically larger and more pleomorphic than those in PMBL, and may sometimes resemble lacunar or Hodgkin-like cells; necrosis without neutrophilic infiltration is frequently present.<sup>4,153</sup> Mediastinal grey zone lymphomas with biologic and morphologic features of both CHL and DLBCL, are more commonly seen in young adult males between the ages of 20 to 40 years and are characterized by the presence of a large anterior mediastinal mass with or without supraclavicular lymph node involvement.<sup>151,152,154</sup>



Non-mediastinal grey zone lymphomas occur in older patients, have a higher incidence of bone marrow involvement, include more than one extranodal disease, and have advanced stage disease and higher risk IPI score than mediastinal grey zone lymphomas.<sup>157</sup> In a retrospective multicenter analysis of 112 patients with grey zone lymphomas, mediastinal presentations were found in 43% of patients, while 57% presented with non-mediastinal grey zone lymphomas.<sup>157</sup>

The immunophenotype is atypical, often showing transitional features between PMBL and CHL. In general, CD45 is often positive, and CD15, CD20, CD30, and CD79a are also frequently positive. CD10 and ALK are usually negative. B-cell transcription factors such as PAX5, BOB.1, and OCT-2 are often positive; BCL6 is variably expressed and EBV is more often negative.<sup>151-153,155</sup> If the morphology more closely resembles PMBL, dim or no expression of CD20 and strong expression of CD30 and CD15 would be suggestive of grey zone lymphoma. If the morphology more closely resembles CHL, strong CD20 expression (and/or other B-cell markers) and absence of CD15 would be suggestive of grey zone lymphoma.<sup>4</sup>

The treatment of patients with grey zone lymphomas poses a challenge, as these lymphomas appear to be associated with a worse prognosis compared with PMBL or CHL.<sup>151,153,158</sup> No standard of care or consensus exists for the management of patients with grey zone lymphomas, although patients are typically treated with multiagent chemotherapy regimens used for patients with DLBCL. In a multicenter retrospective analysis of gray zone lymphoma (that did not have central pathology review), patients treated with CHOP-like regimens with or without rituximab had superior outcomes compared to subjects treated with ABVD, with 2 year PFS rates of 52% and 22%, respectively.<sup>157</sup> DA-EPOCH-R has also been associated with improved clinical outcomes.<sup>159,160</sup> In a prospective study that evaluated 6 to 8 cycles of DA-EPOCH-R in a small

group of patients with mediastinal grey zone lymphoma (n=24), the EFS and OS were 62% and 74%, respectively, at the median follow-up of 59 months.<sup>159</sup> With a median follow-up of 5 years, the EFS (62% vs 93%;  $P = .0005$ ) and OS (74% vs 97%;  $P = .001$ ), were significantly lower for patients with mediastinal grey zone lymphoma compared to patients with PMBL (n = 51) enrolled in the same study.

Patients with grey zone lymphomas are best managed in cancer centers with experience in treating this type of lymphoma. In the absence of suitable clinical trials, R-CHOP-21 or DA-EPOCH-R should be considered for initial therapy. Given the apparent inferior outcomes among gray zone lymphomas treated with traditional chemotherapy regimens, consolidative RT should be strongly considered for patients with limited stage disease amenable to RT.

### **High-Grade B-Cell Lymphomas with translocations of *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6***

HGBL with translocations of *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* have been observed in 2% to 11% of newly diagnosed patients with DLBCL. The vast majority are GCB-DLBCL and are characterized by highly aggressive clinical behavior and overlapping pathologic features with DLBCL, B-cell lymphoblastic lymphoma/leukemia (B-LBL) and Burkitt lymphoma (BL).<sup>161</sup> FISH for *MYC*, *BCL2*, and *BCL6* gene rearrangements is recommended for those with expression of *MYC* and either *BCL2* or *BCL6* by IHC.

IHC will also identify DLBCL with dual expression of both *MYC* and *BCL2* proteins without associated rearrangements (double expressing lymphomas; DEL), which also have an inferior prognosis.<sup>162,163</sup> In a series of 193 patients with DLBCL uniformly treated with standard R-CHOP, the 3-year PFS rate (46% vs. 65%;  $P = .012$ ) and 3-year OS rate (46% vs. 75%;  $P = .002$ ) were significantly lower in patients with DEL compared with those without protein expression of *MYC* and *BCL2*.<sup>162</sup> In another study with a longer follow-up, 5-year PFS and OS were 18% and 27%,



respectively, in patients with DHL/THL and DEL treated with R-CHOP.<sup>163</sup> MYC or BCL2 expression alone has not been associated with a worse outcome.<sup>162,163</sup> In a multivariate analysis that included IPI score and cell of origin, concurrent MYC/BCL2 expression remained a significant independent predictor of poorer PFS and OS after R-CHOP.<sup>162,163</sup>

Data from retrospective studies suggest that more intensive chemoimmunotherapy regimens may result in better outcomes in patients with DHL/THL.<sup>164-166</sup> In a multicenter retrospective analysis of 106 patients with DHL/THL, treatment with intensive regimens such as DA-EPOCH-R, R-HyperCVAD (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone) or R-CODOX-M/IVAC (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high dose cytarabine) resulted in superior CR and PFS compared to R-CHOP.<sup>164</sup> A meta-analysis compared survival outcomes in patients with double-hit cytogenetics treated with more aggressive regimens including R-HyperCVAD, R-CODOX-M/IVAC or R-EPOCH versus R-CHOP in the first-line setting.<sup>167</sup> The median PFS for the R-CHOP, DA-EPOCH-R and other dose intensive regimens was 12, 22, and 19 months, respectively. DA-EPOCH-R significantly reduced the risk of progression compared with R-CHOP; however, OS was not significantly different across treatment approaches.

DA-EPOCH-R was evaluated in a prospective phase II study of 53 patients with untreated aggressive B-cell lymphoma with MYC gene rearrangement (19 patients had confirmed MYC rearrangement alone and 24 patients also had rearrangement of BCL2, BCL6, or both [double-hit]). After a median follow-up of 56 months, 48-month EFS and OS rates were 71% and 77%, respectively for all patients.<sup>168</sup> Additional prospective studies are needed to evaluate the efficacy of DA-EPOCH-R as well as other regimens and stem cell transplantation strategies in patients with HGBL with translocations of MYC and BCL2 and/or BCL6. Alternative

treatment strategies are needed to improve outcomes in this poor-risk patient population.

The standard of care for the treatment of patients with HGBL with translocations of MYC and BCL2 and/or BCL6 nor for DEL has not been established. R-CHOP is associated with inferior outcomes. DA-EPOCH-R, R-hyperCVAD (alternating with high-dose methotrexate and cytarabine) or R-CODOX-M/R-IVAC are used in NCCN Member Institutions for the treatment of HGBL with translocations of MYC and BCL2 and/or BCL6. CNS prophylaxis should be considered according to institutional standards since these patients are at higher risk for CNS involvement.<sup>164,165</sup> Consolidation with HDT/ASCR is done at some NCCN Member Institutions; however its role is not established. Consolidative RT has also been reported to result in improved PFS among patients with a CR to chemotherapy.<sup>169</sup> Currently, no data supports the use of any regimen other than R-CHOP for DEL, and additional clinical trials are needed.

Relapsed/refractory disease should be managed as described for DLBCL. However, limited data are available regarding the outcome of relapsed/refractory disease following HDT/ASCR or allogeneic HCT in patients with HGBL with translocations of MYC and BCL2 and/or BCL6 or DEL.<sup>170,171</sup> Polatuzumab vedotin + BR is an appropriate treatment option for patients with relapsed or refractory HGBL with translocations of MYC and BCL2 and/or BCL6 (after ≥2 prior lines of therapies) ineligible for HDT/ASCR.<sup>122</sup> CAR T-cell therapy (axicabtagene ciloleucel or tisagenlecleucel) is FDA approved for the treatment of relapsed/refractory HGBL after ≥2 prior systemic therapy regimens.<sup>123-125</sup>





### Burkitt Lymphoma

Burkitt Lymphoma (BL) is a rare and aggressive B-cell lymphoma typically involving extranodal disease sites. Endemic, sporadic, and immunodeficiency-associated BL are the three clinical variants of BL that are described in the WHO classification.<sup>1</sup> The endemic variant is the most common form of childhood malignancy occurring in equatorial Africa, and the majority of cases are associated with Epstein-Barr virus (EBV) infection. Sporadic BL accounts for 1% to 2% of all adult lymphomas in the United States and Western Europe, and can be associated with EBV infection in about 30% of cases.<sup>2</sup> Immunodeficiency-associated BL occurs mainly in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV), in individuals with congenital immunodeficiency, and in some patients following hematopoietic cell transplant (HCT). An analysis from the NCI SEER database reported improved survival outcomes in patients with BL diagnosed during the last decade (1922 patients diagnosed between 2002 and 2008).<sup>3</sup> The estimated 5-year survival rate was 56% compared with 43% in patients diagnosed prior to 2002. Thus, durable remission may be possible in approximately 60% of patients with BL.

#### Literature Search Criteria and Guidelines Update Methodology

Prior to the update of this version of the NCCN Guidelines® for B-Cell Lymphomas an electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature in BL published since the previous Guidelines update. The PubMed database was chosen as it remains the most widely used resource for medical literature and indexes peer-reviewed biomedical literature.<sup>4</sup>

The search results were narrowed by selecting studies in humans published in English. Results were confined to the following article types: Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Guideline; Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis; Systematic Reviews; and Validation Studies.

The data from key PubMed articles deemed as relevant to these Guidelines and discussed by the panel have been included in this version of the Discussion section (eg, e-publications ahead of print, meeting abstracts). Recommendations for which high-level evidence is lacking are based on the panel's review of lower-level evidence and expert opinion.

The complete details of the Development and Update of the NCCN Guidelines are available at [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org).

#### Diagnosis

Adequate immunophenotyping using immunohistochemistry (IHC) with or without flow cytometry analysis is essential to establish the diagnosis of BL. The typical immunophenotype of BL is IgG+, CD10+, CD19+, CD20+, CD22+, TdT-, Ki67+ (>95%), BCL2-, BCL6+, and simple karyotype with *MYC* rearrangement as sole abnormality. The IHC panel should include the following: CD3, CD10, CD20, CD45, TdT, Ki-67, BCL2, and BCL6. Flow cytometry analysis should include the following markers: CD5, CD10, CD19, CD20, CD45, TDT, and kappa/lambda. If immunophenotyping is performed using flow cytometry first, then IHC using selected markers (Ki-67 and BCL2) can supplement the findings from flow cytometry. EBV-encoded RNA in situ hybridization (EBER-ISH) may be useful to evaluate for EBV infection status in some cases.

By definition, classical BL is characterized by *MYC* gene rearrangement as the sole cytogenetic abnormality[(due to t(8;14) in 80% of cases, or its variants, t(2;8) and t(8;22) in the remaining 20% of cases], which results in the juxtaposition of *MYC* gene on chromosome 8 with the immunoglobulin heavy chain variable (*IGHV*) region on chromosome 14 or the immunoglobulin light chain genes.<sup>5</sup> Cytogenetic analysis (with or without fluorescence in situ hybridization [FISH]) for detection of t(8;14) or variants should be performed in all cases with evaluation of *BCL2* or *BCL6* gene rearrangements under certain circumstances. FISH using a



break-apart probe, or long-segment PCR, are more reliable for the detection of t(8;14) and its variants, and are often utilized to detect these rearrangements.<sup>6</sup>

There are other mature aggressive B-cell lymphomas with morphologic, immunophenotypic, and/or molecular features similar to BL that do not meet this strict definition.<sup>7,8</sup> Recent studies have identified a molecularly distinct subset of B-cell lymphomas with morphologic and clinical features of BL, characterized by deregulation of *11q* gene but lacking *MYC* rearrangements.<sup>9-12</sup> In the 2017 WHO classification, these are included as a provisional entity designated as Burkitt-like lymphoma with *11q* aberration.<sup>1</sup> These subset of lymphomas have a clinical course similar to BL, but the optimum management of this rare subtype is undefined, though it is most often treated like typical BL.

As discussed above, *MYC* translocations are detected in all cases of BL, but *MYC* translocations also occur in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and in a subset of B-cell lymphomas with features intermediate between BL and DLBCL.<sup>13</sup> Double-hit or triple-hit lymphomas that harbor both *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* translocations have a highly aggressive disease course with poor prognosis (median survival of 4–6 months) and the optimal management has not been identified.<sup>14-18</sup> In the 2017 classification, these lymphomas have been included in a unique category called high-grade B-cell lymphomas (HGBL) with translocations of *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6*.<sup>1</sup>

B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and BL was added as a provisional category in the 2008 WHO I classification to include the following subsets of B-cell lymphomas with features intermediate between BL and DLBCL: lymphomas with features of both DLBCL and BL, that cannot be diagnosed as DLBCL or BL for biological and clinical reasons; lymphomas that are morphologically intermediate between BL and DLBCL include lymphomas with

immunophenotype suggestive of BL (CD10 positive, BCL6 positive, BCL2 negative, and IRF4/MUM1 negative or weakly positive); and lymphomas that are morphologically similar to BL but are strongly BCL2 positive.<sup>19</sup> These lymphomas often present with poor prognostic factors (eg, elevated lactate dehydrogenase [LDH], bone marrow and CNS involvement, and a high International Prognostic Index [IPI]) and are associated with poor survival outcomes (median survival of 9 months and a 5-year survival rate of only 30%).<sup>13</sup> In the 2017 WHO classification, the provisional category of BCLU has been eliminated and lymphomas that appear blastoid or lymphomas with features intermediate between DLBCL and BL but lack a *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangement are placed in the new category, HGBL, NOS.<sup>1</sup>

### Workup

The initial diagnostic workup includes a detailed physical examination (with special attention to the node-bearing areas, liver, and spleen) and chest/abdomen/pelvic CT with contrast of diagnostic quality. CT scan of the neck may be useful in certain cases. Adult patients with BL commonly present with bulky abdominal masses, B symptoms, and laboratory evidence of tumor lysis; in addition, bone marrow involvement (up to 70% of cases) and leptomeningeal central nervous system (CNS) involvement (up to 40% of cases) may also be common findings at the time of diagnosis. Brain MRI may be useful under certain circumstances (eg, if CNS involvement is suspected at time of diagnosis due to neurologic signs or symptoms). PET or integrated PET/CT scans are not recommended for routine use, since it is unlikely that findings of PET or PET/CT would alter therapy for patients with newly diagnosed BL. Multigated acquisition (MUGA) scan or echocardiogram is recommended, particularly for older patients, if the treatment includes an anthracycline-based regimen.

Evaluations of bone marrow aspirate and biopsy, lumbar puncture, and flow cytometry of cerebrospinal fluid are essential. In these highly





aggressive lymphomas, as in DLBCLs, the serum LDH level has prognostic significance. Because BL is frequently associated with HIV infection, HIV serology should be part of the diagnostic workup for these diseases (for cases with positive HIV serology, see recommendations for AIDS-related B-cell lymphomas). In addition, hepatitis B virus (HBV) testing prior to initiation of treatment is recommended for all patients who will receive anti-CD20 monoclonal antibody (MAB)-based regimens due to increased risk of HBV reactivation.

### Induction Therapy

BL is curable in a significant subset of patients when treated with dose-intensive, multiagent chemotherapy regimens that also incorporate CNS prophylaxis. About 60% to 90% of pediatric and young adult patients with BL achieve durable remission if treated appropriately.<sup>20</sup> However, the survival of older adults with BL appears to be less favorable, compared with younger patients.<sup>21</sup> Although the SEER database suggests that older adults (patients aged >40 years) represent about 60% of BL cases (with about 30% aged >60 years), this patient population is underrepresented in published clinical trials.<sup>20,21</sup>

Most contemporary regimens used in adult patients have been developed from the pediatric protocols, and include intensive multiagent chemotherapy along with CNS prophylaxis with systemic and/or intrathecal chemotherapy. Tumor lysis syndrome is more common in patients with BL and should be managed as outlined under “Tumor Lysis Syndrome” in the *Supportive Care* section of the algorithm.

It is important to note that CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) or similar regimens are not considered adequate therapy for the management of BL. Results from retrospective analyses have shown that more intensive multiagent chemotherapy regimens such as hyper-CVAD (hyperfractionated cyclophosphamide,

vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with methotrexate and cytarabine, including intrathecal methotrexate) or CODOX-M/IVAC (cyclophosphamide, doxorubicin, and high-dose methotrexate, alternating with ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine) are associated with more favorable outcomes than CHOP or CHOP plus etoposide.<sup>22,23</sup> In a population-based analysis of data from 258 patients with HIV-negative BL from a Swedish/Danish registry, the 2-year overall survival (OS) rate was only 39% for CHOP or CHOP with etoposide compared with 83%, and 69%, respectively, for hyper-CVAD and CODOX-M/IVAC.<sup>22</sup>

Thus, for patients with BL who can tolerate aggressive therapies, intensive multiagent chemotherapy may offer the best chance for durable disease control. Data from clinical trials that have evaluated induction therapy with more intensive multiagent chemotherapy regimens are discussed below.

CODOX-M/IVAC (originally published in 1998) is a highly effective regimen with a 1-year event-free survival (EFS) rate of 85% in pediatric and adult patients with previously untreated BL or Burkitt-like lymphoma.<sup>24,25</sup> Patients with high-risk disease received 4 alternating treatments (ABAB) of CODOX-M (A) and IVAC (B), and those with low-risk disease received 3 cycles of CODOX-M. Both cycles included intrathecal chemotherapy (cytarabine or methotrexate) for CNS prophylaxis in addition to high-dose systemic cytarabine and methotrexate.

Subsequent phase II and retrospective studies have confirmed the efficacy of this regimen, and a “modified” regimen (inclusion of rituximab and dose-modified to decrease toxicity).<sup>15,26-29</sup>

The efficacy of modified CODOX-M/IVAC regimen (modified slightly with vincristine dose capped at 2 mg) in adult patients with BL was confirmed in an international phase II study (n =52; 12 patients had low-risk disease; 40 patients had high-risk disease).<sup>26</sup> The overall 2-year EFS and OS rates were 65% and 73%, respectively. The 2-year EFS and OS rates were 83%



and 81%, respectively, for patients with low-risk disease. The corresponding survival rates were 60% and 70%, respectively, for those with high-risk disease.<sup>26</sup> Subsequent reports showed that lowering the dose of systemic methotrexate to 3 g/m<sup>2</sup> from the originally reported 7 g/m<sup>2</sup> maintained the efficacy and was also associated with decreased toxicity, with a 2-year progression-free survival (PFS) rate of 62% to 64% and 2-year OS rate of 71%.<sup>15,27</sup> Another small study that evaluated modified CODOX-M/IVAC (reducing the dose of methotrexate to 3 g/m<sup>2</sup>) with or without rituximab in 15 patients with BL or B-cell lymphoma unclassifiable, also reported 5-year PFS and OS rates of 87%.<sup>28</sup>

The addition of rituximab to modified CODOX-M/IVAC was evaluated in a retrospective study of 80 patients with BL.<sup>29</sup> There was a trend for improvement in outcomes with the addition of rituximab but the differences were not statistically significant. The 3-year PFS and OS rates with rituximab were 74% and 77%, respectively; the 3-year PFS and OS rates without the addition of rituximab were 61% and 66%, respectively.

An additional modification of CODOX-M/IVAC utilizing liposomal doxorubicin instead of doxorubicin, plus rituximab, has also been shown to be effective in patients with newly diagnosed classic BL.<sup>30,31</sup> In a phase II trial of 25 patients, this modified CODOX-M/IVAC regimen resulted in an overall response rate (ORR) of 100% (92% CR).<sup>31</sup> At 34-month median follow-up, the 2-year PFS and OS rates for all patients were 80% and 84%, respectively (PFS and OS rates were both 100% for patients with low-risk BL and the corresponding survival rates were 76% and 81%, respectively, for those with high-risk BL). The 2-year PFS and OS rates for high-risk, HIV-negative patients were 84% and 89%, respectively.

The hyper-CVAD regimen is also effective, resulting in CR rates of 81% and a 3-year OS rate of 49% in patients with BL or leukemia.<sup>32</sup> The OS rate was higher among patients ≤60 years (77% vs. 17% for patients >60 years). The results of a phase II study (57 patients; 30 patients with

non-HIV BL and 27 patients with B-ALL) showed that the addition of rituximab to hyper-CVAD (R-hyper-CVAD) improved long-term outcomes in patients with newly diagnosed BL or B-ALL, particularly in the older patient subgroup.<sup>33,34</sup> R-hyper-CVAD induced complete response (CR) in 86% of patients and the 5-year OS rate was 74%, with a median follow-up of 62 months.<sup>34</sup> The 5-year OS rates were 72% and 70%, respectively, in patients <60 years and those >60 years. These survival outcomes were superior in historical comparison with patients treated with hyper-CVAD alone.

Dose-adjusted EPOCH with rituximab (DA-EPOCH-R) also resulted in highly favorable outcomes in patients with previously untreated BL. In a prospective study that evaluated DA-EPOCH-R in HIV-negative patients (n = 19) and a short course of EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-positive patients (n = 11), at a median follow-up of 86 months, the freedom-from-progression (FFP) and OS rates with DA-EPOCH-R were 95% and 100%, respectively.<sup>35</sup> The highly favorable outcomes seen in this study may reflect the inclusion of more low-risk patients compared to other studies, with approximately 53% of all patients (37% in the DA-EPOCH-R group) presenting with normal LDH levels. A risk-adapted treatment approach with DA-EPOCH-R was validated in a subsequent multicenter phase II trial (n = 113).<sup>36</sup> Low-risk patients received 2 cycles of DA-EPOCH-R without intrathecal therapy followed by PET and one more cycle, if interim PET was negative. High-risk patients with no CNS involvement received 2 cycles of DA-EPOCH-R without intrathecal therapy followed by PET and 4 additional cycles of DA-EPOCH-R, unless interim PET showed progression. After a median follow-up of 36 months, the PFS, FFP, and OS rates were 86%, 92% and 86%, respectively.

A large, prospective, multicenter study from the German study group evaluated the efficacy and safety of a short-intensive multiagent



chemotherapy regimen (including high-dose methotrexate, high-dose cytarabine, cyclophosphamide, etoposide, ifosfamide, and corticosteroids) combined with rituximab in patients with BL (n = 225) and Burkitt leukemia (n = 138).<sup>37</sup> Patients also received triple intrathecal therapy with methotrexate, cytarabine, and dexamethasone. The CR rate was 88% for the total cohort. At a median follow-up of >7 years, the PFS and OS rates were 71% and 80%, respectively. The diagnosis of BL versus Burkitt-like lymphoma had no influence on outcome. These outcomes appear highly promising, with a manageable toxicity profile. The results of a more recent randomized phase III trial (n = 260) from the French lymphoma study group (GELA) also showed that the addition of rituximab to short intensive chemotherapy is associated with improved EFS in adults with BL.<sup>38</sup> With a median follow-up of 38 months, the 3-year EFS rates were significantly higher for patients treated with rituximab and dose-dense chemotherapy than for patients treated with dose-dense chemotherapy alone (75% vs. 62%;  $P = .024$ ).

Several studies have evaluated the role of HCT in patients with BL. The Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON) demonstrated the feasibility of intensive high-dose induction chemotherapy (prednisone, cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, and mitoxantrone, without high-dose methotrexate or high-dose cytarabine) followed by consolidation with BEAM and autologous HCT in untreated BL, Burkitt-like lymphoma, or B-ALL.<sup>39</sup> Among the patients with BL/Burkitt-like lymphoma (n = 27), CR was achieved in 81% of patients with a partial response (PR) in 11%; the 5-year EFS and OS rates were 73% and 81%, respectively.<sup>39</sup> In a recent analysis of outcomes with HCT (autologous or allogeneic transplant) in patients with BL from the CIBMTR database (N = 241), the 5-year PFS and OS rates with autologous HCT at first remission were 78% and 83%, respectively.<sup>40</sup> These outcomes with autologous HCT were similar to findings from the above HOVON study, and appeared to compare favorably to the 5-year PFS and OS rates with

allogeneic HCT in first remission, which were 50% and 53%, respectively. Not surprisingly, patients who underwent HCT with less than a first remission had poorer outcomes regardless of transplant type. The 5-year PFS and OS rates with autologous HCT in those without a first remission were 27% and 31%, respectively; the corresponding rates with allogeneic HCT without first remission were only 19% and 20%, respectively. For patients in a second remission, autologous HCT resulted in a 5-year PFS of 44%.<sup>40</sup> An earlier retrospective analysis from the CIBMTR database in patients with relapsed or refractory BL (children and adolescents age  $\leq 18$  years; n = 41) showed similar 5-year EFS outcomes between autologous and allogeneic HCT (27% vs. 31%).<sup>41</sup> As would be expected, EFS rates were lower among patients who were not in CR at the time of transplant.

### ***NCCN Recommendations***

It is preferred that patients with BL receive treatment at centers with expertise in the management of this highly aggressive disease. Participation in clinical trials is recommended for all patients. As mentioned earlier, CHOP or CHOP-like therapy is not adequate for the treatment of BL.<sup>22,23</sup> The management of patients with B-cell lymphomas with features intermediate between BL and DLBCL (now included in the new category, HGBL, NOS) as well as those patients with double-hit or triple-hit lymphomas (HGBL with translocations of *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6*) has not been well studied. Therefore, these patients are best managed in the context of clinical trials evaluating novel targeted agents.

Patients with either of the following clinical characteristics are generally considered to have low-risk disease: normal serum LDH or stage I disease and a completely resected abdominal lesion or a single extra-abdominal mass <10 cm. All other patients should be considered as having high-risk disease.

CODOX-M (original or modified)  $\pm$  rituximab (3 cycles), DA-EPOCH-R (3 cycles with one more additional cycle for patients achieving CR), and



hyper-CVAD + rituximab are included as options for patients with low-risk BL.

CODOX-M/IVAC (original or modified) with or without rituximab, DA-EPOCH-R (for patients not able to tolerate aggressive treatments), and R-hyper-CVAD are included as options for patients with high-risk BL.

Adequate CNS prophylaxis with systemic and/or intrathecal chemotherapy with methotrexate and/or cytarabine is recommended with all regimens.

Patients with CR to induction therapy should be followed up every 2 to 3 months for 1 year then every 3 months for the next 1 year, and then every 6 months thereafter. Disease relapse after 2 years is rare following CR to induction therapy, and follow-up should be individualized according to patient characteristics. Consolidation therapy in the context of a clinical trial may be considered for high-risk patients with CR to induction therapy. Patients with less than CR to induction therapy should be treated in the context of a clinical trial. In the absence of suitable clinical trials palliative involved-site radiation therapy (ISRT) may be considered appropriate.

### ***Relapsed or Refractory Disease***

Patients with relapsed or refractory disease should be treated in the context of a clinical trial. In the absence of suitable clinical trials, selected patients with a reasonable remission duration following induction therapy may be managed with second-line therapy using multiagent chemotherapy regimens.

DA-EPOCH-R, IVAC combined with rituximab (R-IVAC), R-GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin, combined with rituximab), R-ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide, combined with rituximab), and high-dose cytarabine are included as options for second-line therapy. However, it should be noted that treatment options remain undefined for patients who relapse after first-line therapy and these suggestions are

based on very limited, retrospective studies with only a few patients. For instance, the R-ICE regimen was evaluated in a small group of pediatric patients with relapsed BL and B-ALL (n = 14), which resulted in CR in 29% and PR in 36% of patients.<sup>42</sup>

Consolidation with high-dose therapy and autologous stem cell rescue (HDT/ASCR) or allogeneic HCT (if donor available) may be considered for selected patients achieving a CR or PR to second-line therapy. Clinical trial or best supportive care including palliative ISRT are recommended for patients with disease not responding to second-line therapy or those with progressive disease.



### AIDS-Related B-Cell Lymphomas

Non-Hodgkin's lymphomas (NHL), Kaposi sarcoma (KS) and lung cancer are the most common cancer types diagnosed in people living with human immunodeficiency virus (HIV) in the United States and the incidences of cancer in this patient population is expected to shift substantially through 2030, with the largest declines projected for NHL and KS.<sup>1,2</sup>

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), Burkitt lymphoma (BL), and primary central nervous system lymphoma (PCNSL) are the most common subtypes of NHL in people living with HIV.<sup>3</sup> The distribution of systemic lymphomas versus PCNSL may vary between published reports depending upon the different factors such as geographic regions, time period covered and referral patterns of the institutions. The incidences of Hodgkin lymphoma (HL) and indolent lymphoma are also elevated in people living with HIV, but are much less common than BL or DLBCL.<sup>3</sup> Plasmablastic lymphoma (PBL) and primary effusion lymphoma (PEL) are the less common forms of systemic lymphomas, accounting for less than 5% of lymphomas in people living with HIV.

#### Literature Search Criteria and Guidelines Update Methodology

Prior to the update of this version of the NCCN Guidelines® for B-Cell Lymphomas an electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature in AIDS-related lymphomas published since the previous Guidelines update, using the following search terms: AIDS-related lymphomas or HIV-associated lymphomas or HIV-positive lymphomas. The PubMed database was chosen as it remains the most widely used resource for medical literature and indexes peer-reviewed biomedical literature.<sup>4</sup>

The search results were narrowed by selecting studies in humans published in English. Results were confined to the following article types:

Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Guideline; Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis; Systematic Reviews; and Validation Studies.

The PubMed search resulted in 26 citations and their potential relevance was examined. The data from key PubMed articles deemed as relevant to these Guidelines and discussed by the panel have been included in this version of the Discussion section (eg, e-publications ahead of print, meeting abstracts). Recommendations for which high-level evidence is lacking are based on the panel's review of lower-level evidence and expert opinion.

The complete details of the Development and Update of the NCCN Guidelines are available at [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org).

#### Prognosis

The routine use of antiretroviral therapy (ART) has improved the prognosis of patients with HIV-associated lymphomas and the pathologic spectrum of lymphomas in people living with HIV has also changed in the era of ART, with a drastic decrease in the incidence of PBL and a much lower incidence of systemic HIV-associated lymphomas.<sup>5,6</sup> Nevertheless, HIV continues to be independently associated with increased risk of death among patients with HIV-associated lymphomas even in the ART era in the United States, and the association varies by lymphoma subtype.<sup>7-9</sup> Increased incidence of lymphoma due to unmasking immune reconstitution inflammatory syndrome soon after receiving ART has also been described in people living with HIV.<sup>10</sup>

In a report from the COHERE (Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe) study that evaluated the outcomes of patients with HIV-associated lymphomas treated in the ART era (1998-2006), the 1-year OS rates among patients with systemic lymphoma and PCNSL were 66% and 54%, respectively.<sup>8</sup> In large cohort



study that evaluated the trends in presentation and survival of lymphoma a large HIV-infected cohort, the 5-year survival rates were 50%, 44%, 23% and 43% respectively for DLBCL, BL, PCNSL and other NHL subtypes.<sup>3</sup> Older age, lymphoma occurrence during antiretroviral therapy, lower CD4 count at lymphoma diagnosis, higher HIV RNA and histologic category were identified as independent risk factors for mortality. In a recent analysis that evaluated the characteristics and outcomes of DLBCL in HIV-infected patients in the era of ART, the 2-year OS and progression-free survival (PFS) were both 75% after treatment with RCHOP; PFS after treatment with RCHOP did not differ from that of the HIV-negative counterparts.<sup>11</sup>

PCNSL in people with HIV may have a better prognosis and is actually curable with less intensive chemotherapy regimens when used along with immune reconstitution.<sup>12-15</sup> Immune reconstitution with ART administered along with high-dose methotrexate or radiation therapy (RT) is associated with improved survival outcomes in patients with HIV-associated PCNSL, even among those with a history of opportunistic infections, limited access to healthcare and medical non-adherence.<sup>14</sup>

PBL is an aggressive CD20-negative large B-cell lymphoma that mainly involves the jaw and oral cavity in people living with HIV and is also associated with EBV infection.<sup>16,17</sup> The prognosis of PBL has improved in the ART era even in patients with higher stage disease and more extranodal involvement, with some case series reporting favorable outcomes for patients with HIV-associated PBL treated with anthracycline-based multiagent chemotherapy in conjunction with ART.<sup>18-20</sup> In a cohort study of 61 patients with PBL, age (<50 years of age) and early stage disease (stage I/II disease) were identified as prognostic factors for favorable survival outcomes.<sup>19</sup> EBV-positive status was associated with a better event-free survival (EFS) compared to EBV-negative status. In a case series of 12 patients with newly diagnosed PBL treated exclusively in the ART era at the AIDS

Malignancy Consortium (AMC) sites, at a median follow up of 73 weeks, the 1-year survival rate was 67% with no reported deaths in the follow up period after one year.<sup>20</sup> However, other studies suggest that the prognosis of patients with HIV-associated PBL remains poor even in the ART era.<sup>21-24</sup> In the German AIDS-related-Lymphoma-Cohort-Study, the 2-year OS rate for patients with PBL was 43% compared to the 2-year OS rates of 69% and 63% respectively for patients with BL and DLBCL.<sup>23</sup> PBL histology, international prognostic index (IPI) and bone marrow involvement were identified as independent predictors of mortality.

PEL is characterized by neoplastic effusions in body cavities without detectable tumor masses (occurring most often in the pleural, pericardial, and abdominal cavities) and is associated with Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV), otherwise known as human herpes virus 8 (HHV8) and it may also be co-infected with Epstein Barr virus (EBV).<sup>25,26</sup> PEL has a poor survival compared to HIV-associated DLBCL or BL, even in the ART era. In a study that analyzed the outcomes of 10,769 patients with HIV-associated lymphomas identified in the National Cancer Data Base, the estimated 5-year OS rates were 42%, 45%, 22% and 28% respectively for DLBCL, BL, PCNSL, and PEL.<sup>27</sup> Poor performance status, advanced stage disease and absence of ART prior to the diagnosis of PEL have been identified as prognostic factors for shorter survival.<sup>28,29</sup> The use of ART with chemotherapy is essential to improve the outcomes of PEL.

### Diagnosis

The major factor in the diagnostic evaluation of HIV-associated lymphoma is to distinguish between different subtypes. Adequate immunophenotyping using immunohistochemistry (IHC) with or without flow cytometry analysis is essential to establish the diagnosis of the subtype of HIV-associated lymphomas.<sup>30</sup> Epstein-Barr virus (EBV)-encoded RNA in situ hybridization (EBER-ISH) is recommended





for all patients since EBV is the most commonly found oncogenic virus in patients HIV-associated lymphomas.<sup>31</sup> HHV8/KHSV testing would be useful to confirm the diagnosis of PEL since this oncogenic virus is implicated in the pathogenesis of PEL.<sup>25,26</sup>

### Workup

The diagnostic evaluation and workup are as outlined in the NCCN Guidelines section for HIV-associated lymphomas. However, all patients (without regard to histology) should have a lumbar puncture to rule out CNS involvement. In addition, baseline values for CD4 counts and HIV viral load should be obtained. Among the systemic HIV-associated lymphomas, BL is generally associated with a higher CD4+ cell count at diagnosis compared with DLBCL. PCNSL, PBL and PEL are particularly associated with low CD4+ count levels.

### Initial Treatment

Several key factors have emerged as being important to improve the outcome in patients with HIV-associated lymphomas. The introduction of ART has allowed for the administration of more dose-intense chemotherapy regimens and a reduction in treatment-associated toxicity. In addition, the use of concurrent ART is also associated with superior outcomes (improved CR rates, a trend towards improved OS and faster immune recovery).<sup>32-37</sup>

In prospective phase II studies, several combination chemotherapy regimens (with or without rituximab) given with concomitant ART, have been proven to be active and tolerable in patients with HIV-associated lymphomas. In a pooled analysis of 1546 patients with HIV-associated lymphomas included in prospective clinical trials, initial therapy with more dose-intense regimens and the use of rituximab resulted in higher CR rates; the use of rituximab was also associated improved PFS and OS.<sup>35</sup>

### *EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin) + rituximab*

In the AMC 034 trial, patients with HIV-associated aggressive B-cell NHL were randomized to receive infusional EPOCH regimen either concurrently with rituximab or followed sequentially by rituximab (106 patients with HIV-associated lymphomas; 75% DLBCL; 25% BL, BL-like).<sup>38</sup> The complete response (CR) rate was 73% and 55%, respectively for concurrent and sequential rituximab. The 2-year PFS rate (66% vs. 63%) and OS rate (70% vs. 67%) were similar between treatment arms. Toxicity was comparable in the 2 treatment arms, although the use of concurrent rituximab was associated with a higher incidence of treatment-related deaths among the patients with a baseline CD4+ count <50/mcL. Overall, treatment-related deaths occurred in 5 patients (10%) in the concurrent rituximab arm and 4 patients (7%) in the sequential rituximab arm. In this trial, ART was given concurrently with EPOCH or delayed until chemotherapy completion per investigator choice. Although the use of concurrent ART was not associated with improved survival outcomes compared to delayed use of ART, concurrent use of ART was associated with faster immune recovery (CD4 counts higher than baseline 6 months after EPOCH and decrease in HIV viral load during chemotherapy).<sup>37</sup>

In a pooled analysis that included 150 patients with HIV-associated NHL treated in the AMC trials (AMC 010 and AMC 034), low age-adjusted IPI score and baseline CD4 count  $\geq 100$ /mcL were significantly associated with improved CR rate, EFS and OS outcomes.<sup>39</sup> Among the patients who were treated with concurrent EPOCH-R, both EFS and OS were significantly improved compared with RCHOP (after adjusting for aalPI and CD4 counts). The incidence of treatment-related deaths were higher in patients with baseline CD4 counts <50/mcL compared with those with higher CD4 counts (37% vs. 6%;  $P < 0.01$ ).<sup>39</sup>



Dose-adjusted EPOCH (DA-EPOCH) is also effective resulting in an ORR of 87% with a CR rate of 74% in patients with untreated HIV-associated NHL (n = 39; 79% DLBCL; 18% BL).<sup>40</sup> At a median follow up of 53 months, PFS and OS rates were 73% and 60%, respectively. The disease-free survival (DFS) rate was 92% with only 2 of the patients with a CR experiencing disease recurrence at last follow up). The OS outcomes were decreased among the patients with low baseline CD4 counts ( $\leq 100/\text{mCL}$ ) compared with those with higher CD4 counts (16% vs. 87%). In a multivariate analysis, low CD4 counts and CNS involvement were the only significant factors associated with decreased OS.<sup>40</sup>

In a more recent phase II study, a short course of EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) was shown to be effective resulting in a CR rate of 91% in patients with HIV-associated DLBCL (n = 33). At a median follow up of 5 years, the PFS and OS rates were 84% and 68%, respectively.<sup>41</sup> In this study, the addition of rituximab did not appear to cause serious infection-related complications or deaths. The safety and efficacy of SC-EPOCH-RR in patients with low-risk HIV-associated BL was demonstrated in a subsequent prospective study that included 11 patients with HIV-associated BL.<sup>42</sup> At a median follow-up of 86 months, the rates of freedom from progression and OS were 100% and 90%, respectively for patients treated with SC-EPOCH-RR. This regimen was also associated with lower incidences of fever and neutropenia than DA-EPOCH-R.

The safety and preliminary efficacy of vorinostat in combination with EPOCH-R regimen in patients with high-risk HIV-associated NHL (with at least one of the following high-risk characteristics: age-adjusted IPI 2–3, Ki-67 80%, non-germinal center B-cell (GCB) DLBCL, non-Burkitt B-cell NHL) was established in a phase I study and the utility of adding vorinostat to EPOCH-R regimen is being evaluated in a phase II randomized trial.<sup>43</sup> The result of a retrospective study showed that the addition of bortezomib

to EPOCH is also safe and effective as a front-line treatment for HIV-associated PBL but this has to be confirmed in a prospective study.<sup>44</sup>

### ***CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone with or without rituximab)***

CHOP regimen has been shown to induce CR rates of 30% to 48%, with a median OS of approximately 25 months and the addition of rituximab has been associated with improved CR rates in patients with HIV-associated lymphomas.<sup>45-49</sup>

In the randomized phase III trial (AMC 010 study) of 150 patients with HIV-associated NHL (80% DLBCL; 9% BL), the addition of rituximab to CHOP (RCHOP) was associated with improved CR rates (58% vs. 47%) as well as longer median time to progression (29 months vs. 20 months) and longer median OS (32 months vs. 25 months) compared with CHOP alone.<sup>46</sup> The median PFS was similar between treatment groups (10 months vs. 9 months). It should also be noted that in this study, 35 patients randomized to the RCHOP arm had received maintenance rituximab following initial RCHOP.<sup>46</sup> However, clinical trials evaluating maintenance rituximab in non-HIV patients did not show survival benefit. In addition, in the aforementioned clinical trial, all deaths due to infection occurred during the maintenance phase.<sup>46</sup> Therefore, the use of maintenance rituximab is not recommended for patients with HIV-associated lymphomas. In subsequent phase II trials, 6 cycles of the RCHOP resulted in CR/CRu rates of 69% to 77%, with 2-year OS and 3-year OS rates of 75% and 56%, respectively, in patients with HIV-associated NHL (majority with DLBCL), with manageable toxicities.<sup>48,49</sup>

Liposomal doxorubicin or pegylated liposomal doxorubicin in combination with cyclophosphamide, vincristine and prednisone (CDOP) has also been shown to be effective in patients with HIV-associated lymphoma.<sup>50,51</sup> In a multicenter phase II trial (AMC 047 study) of 40



patients with HIV-associated NHL (DLBCL in 98% of cases), infusional CDOP (with pegylated liposomal doxorubicin) in combination with rituximab (RCDOP), resulted in an ORR of 68% (48% CR). The 1-year PFS and OS rates were 61% and 70%, respectively; the 2-year PFS and OS were 52% and 62%, respectively. Infectious complications were reported in 40% of patients (grade 4 in 5%) but no infection-related deaths occurred. This may in part be explained by the fact that patients received concomitant ART and those with low CD4 counts ( $\leq 100/\text{mCL}$  at baseline or during anti-tumor therapy) received antimicrobial prophylaxis. Factors such as decreased CD4 counts or increased HIV viral load did not appear to influence treatment response. However, these results, however, appeared less favorable compared with the EPOCH regimen.

***CODOX-M/IVAC regimen (cyclophosphamide, doxorubicin and high-dose methotrexate, alternating with ifosfamide, etoposide and high-dose cytarabine) with or without rituximab***

The CODOX-M/IVAC regimen (cyclophosphamide, doxorubicin and high-dose methotrexate, alternating with ifosfamide, etoposide and high-dose cytarabine) with or without rituximab, commonly used in the management of patients with BL is also effective in patients with HIV-associated BL.<sup>52-56</sup>

In one retrospective study that evaluated CODOX-M/IVAC with or without rituximab in 80 patients with BL, the CR rates (93% and 88%, respectively) 3-year PFS (68% for both subgroups) and 3-year OS rates (68% and 72%, respectively) were similar among patients with and without HIV infection. There was a trend toward improved 3-year PFS rate (74% vs. 61%) and OS rate (77% vs. 66%) with the addition of rituximab.<sup>53</sup> The AMC 048 trial prospectively evaluated modified CODOX-M/IVAC with rituximab in 34 patients with HIV-associated BL (2 patients had low-risk disease; 32 patients had high-risk disease).<sup>56</sup> Patients with low-risk disease were treated with 3 cycles of rituximab and CODOX-M (R-CODOX-M) whereas all other patients with high-risk

disease were treated with R-CODOX-M/IVAC. The median follow-up was 26 months. The 1-year PFS and OS rates were 69% and 72%, respectively; the 2-year OS rate was 69%.

***HyperCVAD regimen (hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone, alternating with high-dose methotrexate and cytarabine)***

The hyperCVAD regimen (hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone, alternating with high-dose methotrexate and cytarabine) with or without rituximab has demonstrated efficacy in the treatment of *de novo* BL/leukemia and incorporation of rituximab was associated with improved disease-related outcomes particularly for the older subset of patients.<sup>57,58</sup> HyperCVAD regimen given in combination with ART has also been shown to be effective in patients with HIV-associated BL/leukemia and Burkitt-like lymphoma resulting in CR rates of 64–92% and a median OS of 12 months.<sup>59</sup>

***NCCN Recommendations***

The NCCN Guidelines recommend the use of ART and growth factor support along with full-dose chemotherapy with or without rituximab. Patients on ART with persistently low CD4+ count of less than 50 to 100/mcL tend to have a poorer prognosis, higher risk of infection and cytopenias.<sup>38,46,60</sup> Therefore, omission of rituximab is strongly suggested for these patients due to the higher risk of serious infectious complications. Maximizing supportive care and close monitoring for cytopenias and infections is recommended while administering lymphoma therapy for this groups of patients.

ART can be administered safely with chemotherapy. However, certain antiviral drugs can interfere with the metabolism of cancer therapies, commonly by CYP3A4 inhibition (protease inhibitors) or CYP3A4 induction (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors).<sup>61,62</sup> Therefore, effective alternatives for the existing ART should be



considered to minimize toxicities and drug-drug interactions when anticipated. In general, avoidance of zidovudine, cobicistat, and ritonavir is strongly recommended. Any change in antiviral therapy should be made in consultation with an infectious disease specialist.

CODOX-M/IVAC (with or without rituximab), EPOCH-R and hyperCVAD with rituximab are recommended for patients with HIV-associated BL. EPOCH or CHOP in combination with rituximab is recommended for patients with HIV-associated DLBCL. EPOCH-R is included as the preferred regimen for the treatment of HIV-associated BL and DLBCL. CNS prophylaxis with intrathecal methotrexate or intrathecal cytarabine is indicated for patients with HIV-associated DLBCL with selected high-risk features (e.g., double-hit lymphoma, involvement of 2 or more extranodal sites with elevated LDH, bone marrow involvement, or other high-risk site involvement such as epidural, testicular or paranasal sinuses).

Patients with lymphoma associated with HHV8-positive DLBCL, NOS and PEL can also be treated with the same regimens as described for patients with HIV-associated DLBCL. Since most cases of PEL are CD20-negative, the addition of rituximab to the chemotherapy is not indicated.

CODOX-M/IVAC, EPOCH or hyper-CVAD are recommended for patients with PBL, with the realization that only limited data are available on the management of these patients at this time.<sup>18,21,63</sup> A CD4 count of  $>100/\mu\text{L}$  at diagnosis, chemosensitive disease and CR to first-line chemotherapy were associated with better outcomes.<sup>21,63</sup> Consolidation with high-dose therapy followed by autologous stem cell rescue (HDT/ASCR) can be considered following CR after initial therapy for patients with high-risk features (age-adjusted IPI  $>2$ , presence of *MYC* gene rearrangement or *TP53* deletion).<sup>64,65</sup>

Immune reconstitution with ART along with the use of high-dose methotrexate should be considered for patients with PCNSL.<sup>12-15</sup> RT should be reserved for patients who are not able to tolerate systemic therapy or for those with disease that is refractory to systemic therapy. Selected patients with good performance status receiving ART may also be treated as per the NCCN Guidelines for Primary CNS Lymphoma.

### Relapsed/Refractory Disease

In a recent multicenter study that evaluated the risk factors and incidence of relapse in a large cohort of patients with HIV-associated lymphomas (after achieving CR to first-line treatment), unclassifiable histology, advanced stage disease, no concomitant ART during chemotherapy and the use of R-CHOP-based regimens were independently associated with higher risk of relapse in patients with BL.<sup>36</sup>

Bortezomib in combination with ICE (ifosfamide, carboplatin and etoposide) + rituximab is an effective second-line therapy for patients with relapsed/refractory HIV-associated lymphomas.<sup>66</sup> Brentuximab vedotin has also been shown to be effective in patients with PEL (albeit in case reports).<sup>67</sup> Additional prospective studies are warranted to confirm these findings.

HDT/ASCR is associated with favorable survival outcome in patients with chemosensitive relapsed/refractory disease, similar to the HIV-seronegative population.<sup>68-74</sup>

In a retrospective analysis that evaluated the outcomes of 88 patients with relapsed or refractory HIV-associated lymphomas treated with curative intent at 13 AMC sites, ICE (39%), DA-EPOCH (19%) and ESHAP (etoposide, methylprednisone, cytarabine and cisplatin, 13%) were the most commonly used second-line regimens.<sup>71</sup> The ORR was 31% and the 1-year OS rate was 37% for the entire study population. Baseline CD4 counts did not influence OS outcomes. Subsequent





treatment with autologous hematopoietic cell transplant (HCT) was associated with improved 1-year OS (63% vs. 37%) compared with no HCT. There was no difference in 1-year OS rate based on HCT (88% with HCT vs. 82% with no transplant) for patients who experienced a response (CR or PR) after second-line therapy. The response rate and survival outcomes were better for patients with non-BL histology than that of patients with BL histology. The ORR and 1-year OS rate were 33% and 42% respectively for patients with non-BL histology compared to 17% and 12% respectively for those with BL histology. Patients with primary refractory disease (n=54) had significantly decreased ORR (24% vs. 56%;  $P = .003$ ) and decreased 1-year OS (31% vs. 59%;  $P = .022$ ) compared with those with relapsed disease.

In a phase II study of 43 patients with chemosensitive, relapsed or refractory HIV-associated lymphoma, at a median follow-up of 25 months, autologous HCT was associated with an estimated 1-year and 2-year OS rates of 87% and 82%, respectively.<sup>72</sup> The estimated 2-year PFS rate and the 1-year transplant related mortality rates were 80% and 5%, respectively. A matched population of control patients from the CIBMTR data registry revealed that these outcomes did not differ statistically from that of non-HIV-infected patients.

In a more recent retrospective study that evaluated the outcome of patients with HIV-associated lymphomas (n = 118; DLBCL, 47%, HL, 24%, BL, 18%, and PEL, 7%) following autologous HCT in the rituximab and ART era, at a median follow-up of 4 years, the 3-year non-relapse mortality, incidence of relapse, PFS and OS rates were 10%, 27%, 63% and 66%, respectively.<sup>74</sup> In the multivariate analysis, disease status less than PR at the time of transplant was a significant predictor of unfavorable PFS and OS.

These results suggest that HDT/ASCR should be considered for patients with chemosensitive relapsed or refractory HIV-associated lymphomas if they are candidates for transplant.



### Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders

Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) are a heterogeneous group of lymphomas that occur after solid organ transplant (SOT) or allogeneic hematopoietic cell transplant (HCT) that are related to immunosuppression and the Epstein-Barr virus (EBV).<sup>1</sup> PTLD following SOT are of recipient origin in the majority of cases, often involving the grafted organ, whereas PTLD following allogeneic HCT are usually of donor origin.<sup>2-9</sup>

The incidence of PTLD following SOT varies significantly depending on the transplanted organ (kidney transplants, 0.8% to 3%; pancreatic transplants, 0.5% to 5%; liver transplants, 1% to 6%; heart transplants, 2.0% to 8%; lung transplants, 3% to 10%; and multiorgan and intestinal transplants, ≤20%).<sup>1</sup> The incidence of PTLD following allogeneic HCT varies depending on the on the degree of human leucocyte antigen (HLA) matching and the need for T-cell depletion protocol prior to transplantation.<sup>4,5,9</sup> Thus, the incidence of PTLD is the highest following haploidentical allogeneic HCT especially in cases of selective T-cell depletion (>20%) followed by cases of unrelated donors (4% to 10%), umbilical-cord transplants (4% to 5%), and matched, related donors (1% to 3%).

About 50% of PTLD following SOT are considered late-onset PTLD (diagnosed >1 year after transplant) and are more likely EBV-negative.<sup>10-15</sup> Gene expression profiling studies have also shown that EBV-negative PTLD are clinically and biologically distinct from EBV-positive PTLD.<sup>16-20</sup> EBV-negative PTLD are more likely to be of germinal center B-cell (GCB) type and EBV-positive PTLD are usually of non-GCB type.<sup>17,21</sup>

### Literature Search Criteria and Guidelines Update Methodology

Prior to the update of this version of the NCCN Guidelines® for B-Cell Lymphomas an electronic search of the PubMed database was performed

to obtain key literature in PTLD published since the previous Guidelines update. The PubMed database was chosen as it remains the most widely used resource for medical literature and indexes peer-reviewed biomedical literature.<sup>22</sup>

The search results were narrowed by selecting studies in humans published in English. Results were confined to the following article types: Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Guideline; Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis; Systematic Reviews; and Validation Studies.

The data from key PubMed articles deemed as relevant to these Guidelines and discussed by the panel have been included in this version of the Discussion section (eg, e-publications ahead of print, meeting abstracts). Recommendations for which high-level evidence is lacking are based on the panel's review of lower-level evidence and expert opinion.

The complete details of the Development and Update of the NCCN Guidelines are available at [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org).

### Risk factors for developing PTLD

EBV serology mismatch (recipient EBV-negative and donor EBV-positive), type of transplanted organ (highest risks for multiorgan, bowel, lung, heart/lung transplants), intensity of induction immunosuppression, and the type of immunosuppression are considered as established risk factors for developing PTLD.<sup>23-30</sup> The risk is higher among children compared with adults, because primary EBV infection in EBV-negative organ recipients is the most common driver in children.<sup>30-37</sup>

Unrelated or HLA-mismatched allografts, the use of anti-thymocyte globulin (ATG) or anti-CD3 monoclonal antibody (MAB) for the prevention or treatment of graft-versus-host disease (GVHD), and T-cell depletion of the allograft are associated with increased risks for PTLD in patients





undergoing allogeneic HCT.<sup>4,5,34</sup> The use of ATG or anti-CD3 MAB (OKT3), calcineurin inhibition with tacrolimus as primary immunosuppressive therapy along with the use of azathioprine and new agents (eg. belatacept in EBV-negative transplant recipients) are associated with increased risks for developing PTLTD following SOT.<sup>25,29</sup> In an analysis of 523 patients who underwent heart transplant, switching from calcineurin inhibitor-based immunosuppression to sirolimus-based immunosuppression was associated with decreased rates of malignancies following heart transplant.<sup>38</sup>

### Risk factors for surviving PTLTD

Older age, poor performance status (Eastern Cooperative Oncology performance score of  $\geq 2$ ), elevated lactate dehydrogenase (LDH), organ dysfunction, multiple involved lymph nodes, multi organ involvement, graft organ involvement, central nervous system (CNS) involvement, number of extranodal sites (one versus more than one), the type of organ transplanted, hypoalbuminemia, the International Prognostic Factor Index (IPI), and comorbidities have been identified as prognostic factors for poor survival in patients with PTLTD following SOT.<sup>39-43</sup> In the PTLTD-1 trial, the IPI, lung transplants, and inadequate response to rituximab induction therapy were associated with a worse prognosis.<sup>44</sup>

### Classification

In the 2017 WHO classification, PTLTD are classified into 6 subclasses: 3 early lesions (nondestructive PTLTD), monomorphic PTLTD (B-cell, T-cell and NK cell type), polymorphic PTLTD, and classical Hodgkin lymphoma (CHL) PTLTD.<sup>45</sup>

Early lesions consist of 3 histologic subtypes: plasmacytic hyperplasia PTLTD, infectious mononucleosis PTLTD, and florid follicular hyperplasia PTLTD. Early lesions typically develop within a year of transplantation and are EBV-positive in almost all cases.<sup>46</sup>

Monomorphic PTLTD appear to be the most common subtype of PTLTD and the majority are of B-cell origin with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) being the most frequent subtype.<sup>21,37</sup> Although uncommon, Burkitt lymphoma (BL),<sup>47-50</sup> plasma cell myeloma or plasmacytoma<sup>51-55</sup> have also been reported. Indolent B-cell lymphomas arising in transplant recipients are not included among PTLTD, with the exception of EBV-positive marginal zone lymphomas. Monomorphic PTLTD of T-cell or natural killer (NK)-cell origin (although very rare) tend to occur later (after a median of 6 years following transplant in one series).<sup>56,57</sup> Peripheral T-cell lymphoma, not-otherwise specified (PTCL, NOS) is the most prevalent subtype followed by anaplastic large cell lymphoma (ALCL) and hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL).<sup>57</sup> From a pathology perspective, monomorphic PTLTD cannot be distinguished from lymphomas with a similar lineage and cell of origin in immunocompetent patients suggesting that the subclassification of these types should be the same.

Polymorphic PTLTD are mostly EBV positive, and can be either polyclonal or monoclonal. These are the most common type of PTLTD among children and are characterized by a mixed lymphoproliferation consisting of immunoblasts, plasma cells, and intermediate-sized lymphoid cells. Immunohistochemistry (IHC) will show a variable mixtures of B-cells and T-cells. However, subdividing polymorphic PTLTD is not indicated in the WHO classification since this does not reliably predict clinical behavior.<sup>46</sup>

CHL PTLTD is almost always EBV-positive, and is the least common of the four PTLTD categories.<sup>58</sup>

### Diagnosis

The clinical presentation of PTLTD is heterogeneous and is characterized by a high incidence of extranodal disease which may involve the gastrointestinal tract in (20% to 30%), solid allografts (10% to 15%), and CNS (5% to 20%). The diagnosis of PTLTD can be challenging given the



nonspecific clinical presentation, and heterogeneity in histopathologic and immunophenotypic presentations. Histopathology and adequate immunophenotyping are essential to confirm the diagnosis of PTLD.<sup>59,60</sup> Among B-cell PTLD, expression of BCL6, MUM1 and CD138 can be useful in distinguishing between the histological subtypes of PTLD.<sup>61,62</sup> BCL6 expression was detected in most cases of monomorphic PTLD (71% of centroblastic DLBCL), whereas it was consistently absent in polymorphic PTLD. MUM1 was preferentially expressed in 92% of polymorphic PTLD.<sup>61</sup> Overall, BCL6–, MUM1+ and CD138– phenotype is associated most frequently with polymorphic PTLD; BCL6+, MUM1+/- and CD138– is mostly associated with monomorphic PTLD.<sup>61,62</sup>

The recommended IHC panel includes the following markers: CD3, CD5, CD10, BCL6, BCL2, IRF4/MUM1, CD20, CD79a, PAX5, Ki67, and kappa, lambda light chains. Cell surface markers CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD19, CD20, CD10, and kappa/lambda are recommended for flow cytometric analysis. Under certain circumstances, the following additional markers may be useful for an IHC panel: CD15, CD30, CD45, CD7, CD4, CD8, ALK, TIA-1, granzyme B, CD57, CD56, and CD138. In addition, the following markers for flow cytometry may also be useful under certain situations: CD138, CD30, CD57, CD56, CD16, CD25, CD52, and cytoplasmic kappa or lambda.

Up to 50% of PTLD cases that develop after SOT are not associated with EBV.<sup>13</sup> Although an association with EBV is not required for the diagnosis of PTLD, evaluation of EBV infection status is an essential component of the diagnostic workup. EBV can be detected by either IHC for latent membrane protein 1 (LMP 1) or EBV encoded RNA in situ hybridization (EBER-ISH). EBER-ISH is more sensitive than IHC, and is recommended if EBV-LMP-1 is negative. If immunostaining for EBV-LMP 1 is positive, EBER-ISH is not required. Under certain circumstances, EBV evaluation by Southern blot may also be useful.

Immunoglobulin heavy chain variable (*IGHV*) gene mutations are seen in the majority of B-cell PTLD, with the exception of early lesions.<sup>46,62,63</sup> Genetic alterations in *MYC*, *NRAS* and *TP53* are seen only in monomorphic PTLD and *BCL6* mutations (present in 43% of the polymorphic PTLD) have been associated with shorter survival and poor response to therapy.<sup>46,64,65</sup> In certain situations, molecular analysis to detect *IGHV* rearrangements and *BCL6* mutations could be useful.

### Workup

The initial workup for PTLD should include a physical examination and evaluation of performance status. Laboratory assessments should include standard blood work including complete blood count (CBC) with differential and a metabolic panel (to include albumin, electrolytes, BUN, and creatinine), in addition to measurements of serum LDH levels. Bone marrow evaluations may be useful in selected cases. The history of immunosuppression treatment with the transplant course must be assessed. Chest/abdomen/pelvis CT with contrast of diagnostic quality and/or whole-body PET/CT scan are recommended as part of initial diagnostic workup. Brain MRI may be useful in selected cases, especially when CNS involvement is suspected. In addition, multigated acquisition (MUGA) scan or echocardiogram is recommended for patients being considered for treatment regimens containing anthracyclines or anthracenediones. Hepatitis B virus (HBV) testing should be performed prior to initiation of treatment with immunotherapy (with or without chemotherapy) given the potential risks for viral reactivation with such regimens.

SOT and HCT recipients who develop PTLD have a higher EBV viral load than transplant recipients without PTLD.<sup>66</sup> Evaluation of EBV viral load by quantitative polymerase-chain-reaction (PCR) amplification of EBV DNA can aid in the diagnosis as well as monitoring of treatment responses in patients with PTLD.<sup>66-69</sup> The reported positive and negative predictive



values for this approach have varied significantly for SOT (28% to 100% and 75% to 100%, respectively) and HCT (25% to 40% and 67% to 86%, respectively) recipients.<sup>70-72</sup> Plasma or peripheral blood mononuclear cells (PBMC) are useful for measuring EBV viral load. Although some studies have shown that viral load in plasma is more sensitive than PBMC, especially in patients with EBV-positive disease.<sup>68,73,74</sup> In recent studies, cell-free plasma EBV DNA was a better marker than EBV DNA from peripheral blood mononuclear cells.<sup>70,71</sup> EBV serology to assess primary infection versus reactivation may be useful. CMV infection has been associated with risks for EBV-positive PTLD.<sup>24,75</sup> Thus, EBV PCR for the measurement of cell-free plasma EBV DNA marker and CMV PCR can be useful for selected patients.

### Treatment

Treatment approaches are largely dependent on the PTLD subtype.<sup>76</sup> Published reports have included reduction in immunosuppression (RI), antiviral therapy, rituximab monotherapy, chemotherapy, and/or chemoimmunotherapy regimens. The optimal treatment for PTLD is not well defined due to the lack of randomized controlled trials and the heterogeneity of the disease.

The role of antiviral therapy is controversial since the majority of PTLD are associated with latent EBV. Replicating EBV DNA has been reported in about 40% of EBV associated lymphoproliferative disorders in immunocompromised patients.<sup>77-79</sup> Antiviral drugs targeting EBV replication may be beneficial in the subset of patients with early or polymorphic PTLD.<sup>80,81</sup>

### **Reduction in immunosuppression**

RI remains the initial step in the management of nearly all cases of PTLD. RI leads to regression of PTLD in 20% to 80% of patients with polyclonal and monoclonal PTLD.<sup>82-84</sup> EBV-negative disease is less responsive to RI, but responses have been reported.<sup>21,37</sup> In a prospective phase II study that

evaluated a sequential approach (RI first, then interferon-alfa for less than complete response (CR), then multiagent chemotherapy if less than CR to interferon) in 16 eligible patients with PTLD following SOT, RI resulted in one partial response (PR).<sup>85</sup>

### **Rituximab monotherapy**

The efficacy of rituximab monotherapy in the treatment of patients with B-cell PTLD has been confirmed in phase II studies and retrospective analyses.<sup>43,86-91</sup> In a prospective multicenter phase II study of 43 eligible patients with PTLD after SOT, rituximab monotherapy resulted in an overall response rate (ORR) of 44% (28% CR) with a 1-year overall survival (OS) rate of 67%.<sup>87</sup> A prospective multicenter phase II study of 38 patients with PTLD after SOT demonstrated that risk-adapted extended treatment with 4 additional doses of rituximab increased the CR rate from 34% to 61% without increasing toxicity.<sup>92</sup> Among the patients who could not achieve a CR with rituximab monotherapy and subsequently received rituximab in combination with chemotherapy (R-CHOP or R-EPOCH; n=8), 6 patients achieved a CR (75%). At a median follow up of 28 months, the event-free survival (EFS) and OS rates were 42% and 47%, respectively.<sup>92</sup>

The results of a multicenter retrospective analysis (80 patients with PTLD following SOT) suggests that the inclusion of rituximab as part of initial therapy significantly improved both progression-free survival (PFS) and OS.<sup>43</sup> All patients initially underwent RI, and 74% were treated with rituximab with or without chemotherapy. The 3-year PFS and OS rates for all patients were 57% and 62%, respectively. The 3-year PFS and OS rates were 70% and 73% respectively for patients who received rituximab-based therapy as part of initial treatment compared to 21% and 33%, respectively for those who did not receive rituximab-based therapy.

### **Chemotherapy with or without rituximab**

Anthracycline-based chemotherapy with or without rituximab has also been effective in the treatment of patients with PTLD<sup>88,93-97</sup> In a



retrospective analysis of 26 patients with PTLD after SOT with disease unresponsive to RI alone, CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone) induced an ORR of 65% (50% CR).<sup>95</sup> With a median follow up of nearly 9 years, the median OS was 14 months. Treatment-related mortality rate was high, at 31%.<sup>95</sup> Chemotherapy and RI, with or without rituximab has also been reported to induce durable CR with reduced risk of graft impairment when used as first line treatment.<sup>98,99</sup>

### **Sequential Chemoimmunotherapy**

The prospective multicenter phase II study (PTLD-1) demonstrated the safety and efficacy of sequential chemoimmunotherapy (4 weekly doses of rituximab followed by 4 cycles of CHOP-21) with G-CSF in patients with PTLD after failure with initial RI (n =74; 70 evaluable patients).<sup>100</sup> The large majority of patients presented with monomorphic PTLD (primarily DLBCL), and 44% were EBV positive. The ORR with rituximab was 60% (20% CR), which improved to 90% (68% CR) in the patients who received CHOP chemotherapy following rituximab. The 5-year PFS and OS rates were 50% and 55%, respectively.<sup>100</sup> The most common grade 3 or 4 toxicities included leukopenia (68%) and infectious events (41%). Treatment-related mortality associated with CHOP was reported in 11% of patients.

A risk-stratified treatment strategy based upon initial response to rituximab was evaluated in a subsequent prospective, international, multicenter phase II trial. In this trial, 152 patients with PTLD after SOT unresponsive to RI received induction therapy with 4 weekly doses of rituximab.<sup>101</sup> Low-risk patients (defined as those achieving CR after initial rituximab) received consolidation with rituximab monotherapy on days 50, 72, 94, and 116. High-risk patients (defined as non-CR after initial rituximab) received chemoimmunotherapy with R-CHOP-21 (4 cycles) combined with G-CSF. *Pneumocystis jirovecii* prophylaxis was recommended. Among the 126 patients enrolled in the risk-stratified protocol, the ORR was 88% (70% CR). The estimated 3-year OS rate was 70%, which compared

favorably to the OS rate of 61%. The treatment related mortality was 8% and the median OS was 6.6 years. The estimated 3-year time-to-progression (TTP) was 89% for patients with low-risk group treated with rituximab consolidation and response to rituximab remained a prognostic factor for OS despite the risk stratification. This risk-stratified sequential treatment strategy obviates the need for chemoimmunotherapy for low-risk patients achieving a CR to rituximab, while incorporating a more effective chemoimmunotherapy regimen (R-CHOP) for high-risk patients.<sup>44,101</sup>

Other indications for chemotherapy include specific histologic subtypes, such as PTCL, NOS, BL, CHL, and other uncommon lymphomas. These must be managed with treatment approaches associated with improved outcomes in the specific histologic subtypes. In a retrospective multiinstitutional analysis of 84 patients with primary CNS PTLD, 93% of patients received RI.<sup>102</sup> Additional first-line therapy included high-dose methotrexate (48%), high-dose cytarabine (33%), brain radiotherapy (24%), and/or rituximab (44%). The ORR was 60%. At a median follow-up of 42 months, the 3-year PFS and OS rates were 32% and 43%, respectively.

### **Retransplantation after diagnosis and treatment of PTLD**

Retransplantation after diagnosis and treatment of PTLD is feasible in selected patients with PTLD following SOT.<sup>83,103</sup> Waiting for at least one year from the control of PTLD to retransplantation is recommended to minimize risk of PTLD recurrence.<sup>83</sup> In a French cohort study of 52 patients with kidney transplants who underwent 55 retransplantation, the median time elapsed from PTLD to retransplantation was 90 months and only one patient developed PTLD recurrence after retransplantation.<sup>103</sup>

### **Adoptive immunotherapy with EBV-specific cytotoxic T-lymphocytes**

Adoptive immunotherapy with autologous or allogeneic EBV-specific cytotoxic T-lymphocytes (EBV-CTL) may be a promising strategy in patients with PTLD after failure of conventional treatments.<sup>104-108</sup> A





prospective multicenter phase II study evaluated allogeneic EBV-CTL in the treatment of 33 patients with PTLD that failed conventional therapy.<sup>107</sup> The majority of patients (94%) had received SOT. All patients had RI as part of initial therapy for PTLD, and some patients had also received rituximab monotherapy, anti-viral therapy, or chemotherapy. The ORR and OS rate at 6 months were 52% (42% CR) and 79%, respectively. In a study that evaluated the effectiveness of allogeneic EBV-CTL in 114 patients who underwent allogeneic HSCT, EBV-CTL prevented PTLD in 101 patients and induced a durable CR in 85% of patients in the subgroup with existing PTLD (n=13).<sup>108</sup> This study also showed that during long-term follow up, functional EBV-CTL persisted up to 9 years.

Further prospective studies are needed to better define the role of adoptive immunotherapy in the prevention and management of PTLD.

### **NCCN Recommendations**

Treatment options for PTLD depend on the histological subtype and should be individualized. RI, if possible, should be a part of the initial treatment approach for all patients with PTLD.<sup>82-84</sup> Initial management strategies include reduction of calcineurin inhibition (cyclosporin or tacrolimus) by 50% and discontinuation of antimetabolic agents (azathioprine or mycophenolate mofetil). Discontinuation of all non-steroidal immunosuppression should be considered in patients who are critically ill with extensive and life-threatening disease. The response to RI is 20% to 80% in polyclonal or monoclonal cases, and patients should be closely monitored during RI. Graft monitoring is essential to allow for early detection of allograft rejection. Importantly, RI should be initiated and managed in coordination with the transplant team in order to minimize risks for graft rejection. In contrast to the staging of lymphoma in immunocompetent patients, restaging should be performed at 2 to 4 weeks in patients receiving RI as the only treatment option, since responses occur very early. Additional treatment options are necessary

(as described below based on the subtype) for patients who have not achieved a CR or those with persistent or progressive disease after initial RI.

CHL PTLD should be managed as described in the NCCN Guidelines for Hodgkin Lymphoma. In a cohort study of 192 patients with CHL-like PTLD identified in the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR), among the 145 patients treated with chemotherapy, most of the patients received regimens specific for CHL, and the use of CHL-specific chemotherapy was associated with improved OS and disease-specific survival.<sup>58</sup>

### ***Early lesions***

RI alone is an appropriate first-line therapy for patients with early lesions. For patients who achieve a CR, re-escalation of immunosuppressive therapy should be individualized, taking into account the extent of initial RI and the nature of the organ allograft. These decisions should be made in conjunction with the transplant team. Graft organ function and EBV viral load should be monitored.

Rituximab is recommended as second-line therapy for patients with persistent or progressive disease after RI. EBV viral load should be monitored by PCR.

### ***Monomorphic PTLD***

Treatment options include RI and/or rituximab monotherapy<sup>43,86-91</sup> or chemoimmunotherapy for patients with B-cell type.<sup>88,93-97</sup> A risk stratified approach (as described above) could be used for patients achieving CR to rituximab monotherapy.<sup>44,92,100,101</sup> Rituximab monotherapy should only be considered as part of a step-wise approach to treatment in patients who are not highly symptomatic or in those who cannot tolerate chemoimmunotherapy due to the presence of comorbid conditions. In addition, RI is effective in plasmacytic PTLD with responses ranging from



33% to 75% in small series.<sup>51,53,54</sup> Patients who achieve a CR with initial therapy should undergo surveillance/follow up according to the NCCN Guidelines for B-Cell Lymphoma specific for the B-cell lymphoma subtype.

Second-line therapy options for patients with persistent or progressive disease are dependent on initial therapy. Rituximab or chemoimmunotherapy are recommended for patients who received RI alone as initial treatment, whereas patients who received rituximab monotherapy should be treated with chemoimmunotherapy. Patients who received chemoimmunotherapy as initial treatment should be managed as described for relapsed or refractory DLBCL. Other options include participation in a suitable clinical trial, if available, or adoptive immunotherapy with EBV-specific cytotoxic T-lymphocytes (if EBV positive).<sup>104-108</sup> Future strategies and other therapies have been reviewed.<sup>1</sup>

There are no established treatment options (other than RI) for patients with T-cell subtype. Treatment with anthracycline-based multiagent chemotherapy regimens recommended for T-cell lymphomas could be considered.

### ***Polymorphic PTLD***

RI along with rituximab monotherapy<sup>43,86-91</sup> or chemoimmunotherapy<sup>88,93-97</sup> are recommended for patients with systemic disease. RI along with involved-site radiation therapy (ISRT) with or without rituximab or surgery with or without rituximab, or rituximab monotherapy is recommended for patients with localized disease. A risk stratified approach (as described above) could be used for patients achieving CR to rituximab monotherapy.<sup>44,92,100,101</sup>

Observation or continuation of RI with or without rituximab maintenance is recommended for patients who achieve a CR. Chemoimmunotherapy or adoptive immunotherapy with EBV-specific cytotoxic T-lymphocytes (if

EBV positive) are included as options for patients with persistent or





progressive disease.<sup>104-108</sup> Participation in a suitable clinical trial, where available, should also be considered.