

# 中国淋巴瘤治疗指南（2023 年版）

中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科学分会 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会  
中国医师协会肿瘤医师分会

通信作者：石远凯，国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院  
北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室，  
北京 100021，Email：syuankai@cicams.ac.cn

**【摘要】** 淋巴瘤是中国常见的恶性肿瘤之一。预计 2022 年中国新发霍奇金淋巴瘤 6 984 例，死亡 2 948 例；新发非霍奇金淋巴瘤 97 788 例，死亡 57 929 例。淋巴瘤病理类型复杂，异质性强，治疗原则各有不同。近年来，随着人们对淋巴瘤本质认识的不断深入，淋巴瘤在诊断和治疗方面出现了很多新的研究结果，患者生存得到了改善。为了及时反映国内外淋巴瘤治疗领域的进展，进一步提高中国淋巴瘤的规范化诊断和治疗水平，中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科学分会、中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会和中国医师协会肿瘤医师分会组织专家编写了《中国淋巴瘤治疗指南（2023 年版）》。

**【关键词】** 淋巴瘤；诊断；治疗；指南

**基金项目：**重大新药创制科技重大专项（2017ZX09304015）

DOI：10.13455/j.cnki.cjcor.113494-20230118-0032

## Clinical practice guideline for lymphoma in China (2023 version)

Medical Oncology Branch of Chinese International Exchange and Promotion Association for Medical and Healthcare, China Anti-cancer Association Lymphoma Committee, Chinese Association for Clinical Oncologists

Corresponding author: Shi Yuankai, Department of Medical Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing Key Laboratory of Clinical Study on Anticancer Molecular Targeted Drugs, Beijing 100021, China, Email: syuankai@cicams.ac.cn

**【Abstract】** Lymphoma is one of the most common malignancies in China. In China, there are estimated 6 984 new Hodgkin lymphoma cases and 2 948 deaths in 2022, with 97 788 new non-Hodgkin lymphoma cases and 57 929 deaths. Due to the complicated pathological subtypes and heterogeneity, the treatment strategies for lymphoma vary largely. In recent years, with the deeper understanding for the nature of lymphoma, much research progress has been achieved in the diagnosis and treatment, leading to a remarkable improvement in survival outcome of patients. In order to update the progress in the treatment of lymphoma worldwide timely, and further improve the level of standardized diagnosis and treatment of lymphoma in China, the Medical Oncology Branch of Chinese International Exchange and Promotion Association for Medical and Healthcare, the China Anti-cancer Association Lymphoma Committee, and the Chinese Association for Clinical Oncologists organized experts to formulate “Clinical practice guideline for lymphoma in China (2023 version)”.

**【Key words】** Lymphoma; Diagnosis; Therapy; Guideline

**Fund program:** National Major Project for New Drug Innovation of China (2017ZX09304015)

DOI：10.13455/j.cnki.cjcor.113494-20230118-0032

淋巴瘤又称“恶性淋巴瘤”，是一组起源于淋巴造血系统的恶性肿瘤，是中国常见恶性肿瘤之一。GLOBOCAN2020 研究显示，2020 年全球新发霍奇金淋巴瘤（Hodgkin lymphoma, HL）83 087 例，其中男性 48 981 例，女性 34 106 例；死亡 23 376 例，其中男性 14 288 例，女性 9 088 例<sup>[1-2]</sup>。2020 年全球新发非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma, NHL）544 352 例，居全部恶性肿瘤新发病例的第 13 位<sup>[1-2]</sup>。2020 年全球 NHL 死亡 259 793 例，居全部恶性肿瘤死亡排名的第 12 位；其中男性 147 217 例，居第 10 位；女性 112 576 例，居第 13 位<sup>[1-2]</sup>。预计 2022 年中国新发 HL 6 984 例，其中男性 4 624 例，女性 2 360 例；死亡 2 948 例，其中男性 1 958 例，女性 990 例；预计 2022 年中国新发 NHL 97 788 例，其中男性 52 767 例，女性 45 021 例；2022 年中国 NHL 死亡病例 57 929 例，其中男性 31 625 例，女性 26 304 例；男性及女性 HL 和 NHL 发病率及死亡率均未进入全部恶性肿瘤的前 10 位<sup>[3]</sup>。

为规范中国淋巴瘤诊疗行为、提高诊疗水平、改善患者预后、保障医疗质量和医疗安全，原国家卫生和计划生育委员会医政医管局委托中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会组织专家编写了《中国恶性淋巴瘤诊疗规范（2015 年版）》<sup>[4]</sup>，国家卫生健康委员会医政医管局委托国家癌症中心组织专家编写了《淋巴瘤诊疗规范（2018 年版）》<sup>[5]</sup>，中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会、中国医师协会肿瘤医师分会、中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会组织专家编写了《中国淋巴瘤治疗指南（2021 年版）》<sup>[6]</sup>。2022 年发布了《国家卫生健康委员会淋巴瘤诊疗指南（2022 年版）》<sup>[7]</sup>，出版了《中国抗癌协会中国肿瘤整合诊治系列指南淋巴瘤分册》<sup>[8]</sup>、《中国临床肿瘤协会（CSCO）淋巴瘤诊疗指南（2022 年版）》<sup>[9]</sup>。近年来，人类对淋巴瘤本质认识不断深入，在淋巴瘤的诊断和治疗等方面有很多新的研究结果，患者生存得到了显著改善。淋巴瘤是一类以药物治疗为主的疾病，过去 15 年，中国抗淋巴瘤新药临床试验取得了长足发展，使中国淋巴瘤患者有了更多的治疗选择<sup>[10-11]</sup>。为了及时反映国内外淋巴瘤治疗领域的研究进展，进一步提高中国淋巴瘤规范化诊断和治疗水平，中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科学分会、中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会和中国医师协会肿瘤医师分会组织专家编写了《中国淋巴瘤治疗指南（2023 年版）》。

## 一、诊断

淋巴瘤的诊断主要依靠临床表现、实验室检查、影像学检查、组织病理学和分子病理学检查。组织病理学和分子病理学诊断是决定治疗原则和判断预后的重要依据，是淋巴瘤诊断的金标准。

### （一）临床表现

淋巴瘤可表现为局部症状和全身症状。绝大多数 HL 患者以浅表淋巴结肿大为首发症状。NHL 患者大部分以浅表淋巴结肿大为首发症状，部分患者原发于结外淋巴组织或器官。淋巴瘤常见的全身症状有发热、盗汗、体重减轻、皮肤瘙痒和乏力等。以下 3 种情况中出现任何 1 种即可诊断为 B 症状：（1）不明原因发热  $>38^{\circ}\text{C}$ ，连续 3 天以上，排除感染的原因；（2）夜间盗汗；（3）体重于诊断前半年内下降  $>10\%$ 。

### （二）体格检查

体格检查时应注意浅表淋巴结、韦氏环、肝脾的检查以及有无骨骼压痛。淋巴瘤患者肿大的淋巴结多数无痛、表面光滑、质韧饱满，早期大小不等、孤立或散在，后期互相融合、与皮肤粘连、固定或破溃。

### （三）辅助检查

1. 实验室检查：患者在治疗前应行血常规、生化常规 [包括肝肾功能、乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）、碱性磷酸酶、 $\beta_2$ -微球蛋白、电解质等]、感染筛查 [乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒（hepatitis virus C, HCV）、人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV）和梅毒螺旋体，异常者需行病毒载量或确证实验]、红细胞沉降率、免疫球蛋白、爱泼斯坦-巴尔病毒（Epstein-Barr virus, EBV）、巨细胞病毒和骨髓检查等，若存在中枢神经系统（central nervous system, CNS）受侵危险因素需行腰椎穿刺以进行脑脊液常规、脑脊液生化和脑脊液细胞学检查，必要时可进行脑脊液细胞因子（IL-6、IL-10）检查<sup>[12-13]</sup>。对于胃淋巴瘤，应行幽门螺杆菌（helicobacter pylori, Hp）检查；对于 NK/T 细胞淋巴瘤和其他 EBV 相关淋巴瘤，应行外周血 EBV DNA 定量检测。

2. 影像学及其他辅助检查：影像学检查包括电子计算机断层扫描（computed tomography, CT）、磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）、正电子发射计算机断层扫描（positron emission tomography-computed tomography, PET-CT）和超

声等。其他辅助检查包括心电图、内窥镜和肺功能等。高龄、有心血管系统基础疾病或拟使用蒽环类药物治疗的患者建议行超声心动检查；拟使用博来霉素或既往存在肺基础疾病者建议行肺功能检查；病理诊断为 NK/T 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL) 等胃肠道高受侵风险者和可疑胃肠道受侵的淋巴瘤患者建议行相应的内窥镜检查。采用 PET-CT 评价疗效时, PET-CT 检查结果可能因炎症而出现假阳性, 故若出现无法解释的 PET-CT 阳性病变时, 应根据具体情况追加其他检查。怀疑 CNS 受侵者, 需常规行 CNS 的 MRI 检查。

3. 病理检查: 病理检查是淋巴瘤确诊和分型的金标准。组织活检时, 应注意以下几点: (1) 淋巴结活检应选择增长迅速、饱满、质韧的肿大淋巴结, 尽量完整切除, 避免细针穿刺细胞学检查。(2) 尽量选择受炎症干扰较小部位的淋巴结进行活检。如果有多个解剖区域的淋巴结病灶, 一般宜选择颈部、锁骨上和腋窝淋巴结。(3) 术中应避免挤压组织, 切取的组织应尽快在 10% 中性福尔马林中充分固定。(4) 病理检查应包括形态学、免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC)、必要时进行荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH)、流式细胞术、淋巴细胞抗原受体基因重排和其他分子病理学检测 (如 EBER 原位杂交、二代测序等)。

## 二、分期

淋巴瘤的临床分期依据疾病侵犯范围采用 Ann Arbor-Cotswolds 分期系统 (表 1), 同时根据患者的全身症状分为 A 组 (无 B 症状) 和 B 组 (有 B 症状) [14]。Lugano 分期标准对 Ann Arbor-Cotswolds 分期进行了改良 (表 2) [15]。某些特殊部位的淋巴瘤采用特定的分期系统, 如原发胃肠道淋巴瘤采用 Lugano 分期系统 (表 3) [16]。此外, 慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 采用 Binet 分期 [17] 或 Rai 分期 [18], 皮肤蕈样霉菌病和 Sézary 综合征 (Sézary syndrome) 采用欧洲癌症研究与治疗组织 (The European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) 的肿瘤、淋巴结、转移、血液 (tumor, node, metastasis, blood, TNMB) 分期 [19], 其他原发皮肤淋巴瘤采用 EORTC 的 TNM 分期标准 [20]。

表 1 Ann Arbor-Cotswolds 分期

分期	侵犯范围
I 期	单个淋巴结区受累
I <sub>E</sub> 期	单个淋巴结外器官或部位局部受侵
II 期	累及横膈同侧 ≥ 2 个淋巴结区
II <sub>E</sub> 期	局部累及单个相关淋巴结外器官或部位及其区域淋巴结, 伴或不伴同侧横膈其他淋巴结区受累
III 期	横膈两侧均有淋巴结区受累
III <sub>E</sub> 期	同时伴相关淋巴结外器官或部位局部受侵
III <sub>S</sub> 期	伴脾脏受累
III <sub>S+E</sub> 期	同时伴相关淋巴结外器官或部位局部受侵及脾脏受累
IV 期	病变弥漫性或播散性侵犯 1 个或多个结外器官或组织 (如肝、骨髓、肺), 伴或不伴淋巴结肿大

注: E: 结外病变; S: 脾脏病变

表 2 Lugano 分期

分期	侵犯范围
局限期	
I 期	仅侵及单一淋巴结区域 (I 期), 或侵及单一结外器官不伴有淋巴结受累 (I <sub>E</sub> 期)
II 期	侵及横膈一侧 ≥ 2 个淋巴结区域 (II 期), 可伴有同侧淋巴结引流区域的局限性结外器官受累 (II <sub>E</sub> 期)
II 期伴大包块	包块最大直径 ≥ 7.5 cm
进展期	
III 期	侵及横膈肌上下淋巴结区域, 或横膈以上淋巴结区受侵伴脾脏受侵 (III <sub>S</sub> 期)
IV 期	侵及淋巴结引流区域外的结外器官

注: E: 结外病变; S: 脾脏病变

表 3 原发胃肠淋巴瘤 Lugano 分期

分期	侵犯范围
I <sub>E</sub> 期	病变局限于胃肠道
I <sub>E1</sub> 期	侵及黏膜、黏膜下层
I <sub>E2</sub> 期	侵及固有肌层、浆膜层
II 期	病变扩散至腹腔
II <sub>1</sub> 期	局部淋巴结受累
II <sub>2</sub> 期	远处淋巴结受累
II <sub>E</sub> 期	病变突破浆膜层累及邻近器官或组织
IV 期	结外器官弥漫性受累或横膈上淋巴结受累

### 三、疗效评价

主要采用 Lugano 淋巴瘤治疗效果评价标准 (表 4)<sup>[15]</sup> 评价疗效, 治疗效果分为基于 CT 和 (或) MRI 评价的影像学缓解和基于 PET-CT 评价的代谢缓解, PET-CT 评价代谢缓解的依据是 Deauville 标准 (Deauville criteria) 的 PET 5 分法 (five-point

scale, 5PS) (表 5)。2017 国际工作组共识淋巴瘤疗效评价标准 (International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma, RECIL 2017) 是新建立的疗效评价标准 (表 6)<sup>[21]</sup>, 正在逐渐得到应用。

表 4 Lugano 淋巴瘤治疗效果评价标准

疗效	病灶区域	PET-CT 评价	CT 评价
完全缓解	淋巴结及结外受累部位	完全的代谢缓解 <sup>a</sup> 5PS 评分 (1 分、2 分、3 分 <sup>b</sup> ) 伴或不伴有残存肿块影	完全的影像学缓解 淋巴结靶病灶长径 ≤ 1.5 cm, 结外病灶消失
	不可测量 <sup>c</sup> 病灶	不适用	消失
	器官增大	不适用	退至正常
	新病灶	无	无
部分缓解	淋巴结及结外受累部位	部分代谢缓解 5PS 评分为 4 ~ 5 分, 与基线相比摄取降低, 影像残余病灶可为任意大小; 中期评效时, 上述情况提示治疗有效; 治疗结束时评效, 提示可能病变残存	部分缓解, 包括以下条件: 最多 6 个淋巴结和结外病灶长径与垂直直径乘积之和降低 ≥ 50%; 当病灶小到 CT 无法测量, 病灶大小统一设为 5 mm × 5 mm; 当病灶看不见, 设为 0 mm × 0 mm; 当淋巴结大小 > 5 mm × 5 mm, 但较正常小, 按实际值计算
	不可测量病灶	不适用	消失、消退或维持不变, 未增大
	器官增大	不适用	脾脏长径较正常脾脏长径增大值降低 > 50%
	新病灶	无	无
疾病稳定	淋巴结及结外受累部位	改善 中期或治疗结束时评效, 5PS 评分为 4 ~ 5 分, 与基线相比摄取值无明显变化	疾病稳定 最多 6 个淋巴结和结外病灶长径与对应垂直直径乘积之和降低 < 50%
	不可测量病灶	不适用	未达疾病进展
	器官增大	不适用	未达疾病进展
	新病灶	无	无
疾病进展	淋巴结靶病灶和 (或) 淋巴结融合肿块和 (或) 结外病灶	5PS 评分 4 ~ 5 分, 摄取较基线升高; 和 (或) 在中期或治疗结束评价时出现新的 FDG 摄取增高病灶	至少满足以下 1 条: 1 枚淋巴结和 (或) 结外病灶需符合以下异常条件: 淋巴结和 (或) 结外病灶长径 > 1.5 cm 且长径与对应垂直直径乘积较最小状态增加 ≥ 50%; 淋巴结和 (或) 结外病灶: ≤ 2 cm 的病灶: 长径或短径增加 0.5 cm; > 2 cm 的病灶: 长径或短径增加 1 cm 脾大时, 脾长径增加 > 既往较基线基础值的 50%; 若基线无脾大, 脾长径需在基础值上增加 > 2 cm; 新发或复发的脾大
	不可测量病灶	无	新发病灶或此前不可测量的病灶明确进展
	新病灶	排除炎症、感染等后出现的新发 FDG 摄取增高病灶; 若不确定新发病灶性质, 需考虑活检或中期评价	原缓解病灶增大; 新发淋巴结任一径线 > 1.5 cm; 新发结外病灶任一径线 > 1.0 cm; 如新发结外病灶任一径线 < 1.0 cm, 需确认与淋巴瘤相关; 明确与淋巴瘤相关的任何大小的病灶
	骨髓	新发或复发的 FDG 摄取增高灶	新发或复发性浸润

注: CT: 电子计算机断层扫描; PET-CT: 正电子发射计算机断层扫描; 5PS: 5 分法标准; FDG: 氟脱氧葡萄糖; <sup>a</sup> 韦氏环、结外高代谢摄取器官如脾脏或粒细胞集落刺激因子干预后的骨髓, 代谢可能高于纵隔和 (或) 肝血池, 此时浸润部位的摄取不超过周围正常组织时, 可判定为完全缓解; <sup>b</sup> 5PS 评分为 3 分时, 在多数患者中通常预示标准治疗下预后良好, 尤其是中期评效时, 但在涉及 PET 的降阶梯临床试验中, 为避免治疗不足, 3 分通常认为预后不佳; <sup>c</sup> 可测量病灶的定义: (1) 淋巴结: 需按区域划分, 最好纳入纵隔和腹膜后区域; (2) 非淋巴结病灶: 包括实体器官 (如肝、脾、肾、肺等)、消化道、皮肤、可触诊的病灶

表 5 PET 5 分法 (Deauville 标准)

评分 (分)	PET-CT 检查结果
1	摄取 $\leq$ 本底
2	摄取 $\leq$ 纵隔血池
3	摄取 $>$ 纵隔血池但 $\leq$ 肝血池
4	摄取 $>$ 肝血池 (轻度)
5	摄取 $>$ 肝血池 (显著) 和 (或) 新病灶
X	新的摄取区域不太可能与淋巴瘤有关

注: PET-CT: 正电子发射计算机断层扫描

表 6 2017 国际工作组共识淋巴瘤疗效评价标准 (RECIL 2017)

	靶病灶最长直径总和较最低值变化百分比				
	完全缓解	部分缓解	轻微缓解	疾病稳定	疾病进展
靶病灶较基线改变百分比	所有靶病灶完全消失, 所有淋巴结的最长直径均 $<10$ mm; 靶病灶最长直径总和下降 $\geq 30\%$ (部分缓解), 同时 FDG-PET 扫描结果正常	靶病灶最长直径总和下降 $\geq 30\%$ , 但未达完全缓解	靶病灶最长直径总和下降 $\geq 10\%$ , 但未达部分缓解 ( $<30\%$ )	靶病灶最长直径总和下降 $<10\%$ , 或增加 $\leq 20\%$	靶病灶最长直径总和增加 $>20\%$ ; 治疗后淋巴结直径 $<15$ mm者, 只有淋巴结直径绝对增加5 mm以上且总长 $>15$ mm时才能被归类为疾病进展; 出现新发病灶
FDG-PET	FDG-PET 扫描结果正常 (Deauville 评分 1~3 分)	FDG-PET 扫描结果阳性 (Deauville 评分 4~5 分)	任何	任何	任何
骨髓受累	无受累	任何	任何	任何	任何
新发病灶	无	无	无	无	有或无

注: FDG-PET:  $^{18}\text{F}$  氟代脱氧葡萄糖正电子断层摄影

#### 四、病理分类

淋巴瘤的病理分类复杂。随着免疫学、分子生物学和临床研究进展, 1994 年国际淋巴瘤研究组基于大量研究进展, 提出了修订的欧美淋巴瘤分类 (Revised European-American Lymphoma Classification, REAL), 简称“REAL 分类”。REAL 分类方法认为, 每一种病理类型的淋巴瘤均具有独特的组织形态、免疫表型、基因特征、临床表现和预后。因此, 每一种病理类型的淋巴瘤均为一个独立疾病, 这将有助于制定淋巴瘤个体化治疗方案和判断预后。REAL 分类囊括了整个淋巴造血系统恶性肿瘤, 包括 HL、NHL 和淋

巴细胞白血病, 并将 NHL 分为 T/NK 细胞来源和 B 细胞来源。在 REAL 分类的基础上, 2001 年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 提出了造血和淋巴组织肿瘤分类方案, 得到广泛应用和认可。2022 年第 5 版 WHO 造血淋巴瘤分类 (5th edition of the WHO Classification of Haematolymphoid Tumours, WHO-HAEM5), 与 2017 年 WHO 第 4 修订版造血和淋巴组织肿瘤分类淋巴瘤部分相比, 首次引入瘤样病变 (tumour-like lesions) 概念, 结合分子生物学进一步细化了淋巴瘤分类 (表 7)<sup>[22]</sup>。

表 7 2022 年第 5 版和 2017 年第 4 修订版 WHO 造血淋巴肿瘤分类对比

第 5 版	第 4 修订版
<b>B 细胞淋巴增殖性疾病和肿瘤</b>	
<b>B 细胞为主的瘤样病变</b>	
1. 淋巴瘤样富于反应性 B 细胞淋巴瘤增生	以前不包括在内
2. IgG4 相关疾病	以前不包括在内
3. 单中心卡斯尔曼 (Castleman) 病	以前不包括在内
4. 特发性多中心 Castleman 病	以前不包括在内
5. KSHV/HHV8 相关的多中心 Castleman 病	多中心 Castleman 病
<b>前体 B 细胞肿瘤</b>	
<b>B 淋巴细胞白血病 / 淋巴瘤</b>	
1. B 淋巴细胞白血病 / 淋巴瘤, 非特指型	(相同)
2. B 淋巴细胞白血病 / 淋巴瘤, 伴高超二倍体	B 淋巴细胞白血病 / 淋巴瘤, 伴超二倍体
3. B 淋巴细胞白血病 / 淋巴瘤, 伴亚二倍体	(相同)
4. B 淋巴细胞白血病 / 淋巴瘤, 伴 iAMP21	(相同)
5. B 淋巴细胞白血病 / 淋巴瘤, 伴 <i>BCR-ABL1</i> 融合	B 淋巴细胞白血病 / 淋巴瘤, 伴 t(9; 22)(q34; q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
6. B 淋巴细胞白血病 / 淋巴瘤, 伴 <i>BCR-ABL1</i> 样特征	B 淋巴细胞白血病 / 淋巴瘤, <i>BCR-ABL1</i> 样
7. B 淋巴细胞白血病 / 淋巴瘤, 伴 <i>KMT2A</i> 重排	B 淋巴细胞白血病 / 淋巴瘤, 伴 t(v; 11q23.3); <i>KMT2A</i> 重排
8. B 淋巴细胞白血病 / 淋巴瘤, 伴 <i>ETV6-RUNX1</i> 融合	B 淋巴细胞白血病 / 淋巴瘤, 伴 t(12; 21)(p13.2; q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i>
9. B 淋巴细胞白血病 / 淋巴瘤, 伴 <i>ETV6-RUNX1</i> 样特征	以前不包括在内
10. B 淋巴细胞白血病 / 淋巴瘤, 伴 <i>TCF3-PBX1</i> 融合	B 淋巴细胞白血病 / 淋巴瘤, 伴 t(1; 19)(q23; p13.3); <i>TCF3-PBX1</i>
11. B 淋巴细胞白血病 / 淋巴瘤, 伴 <i>IGH-IL3</i> 融合	B 淋巴细胞白血病 / 淋巴瘤, 伴 t(5; 14)(q31.1; q32.1); <i>IGH/IL3</i>
12. B 淋巴细胞白血病 / 淋巴瘤, 伴 <i>TCF3-HLF</i> 融合	以前不包括在内
13. B 淋巴细胞白血病 / 淋巴瘤, 伴其他明确的遗传异常	(相同)
<b>成熟 B 细胞肿瘤</b>	
<b>肿瘤前期和肿瘤性小淋巴细胞增殖</b>	
1. 单克隆 B 淋巴细胞增多症	(相同)
2. 慢性淋巴细胞白血病 / 小淋巴细胞淋巴瘤 (已删除)	(相同) B 细胞幼淋巴细胞白血病
<b>脾 B 细胞淋巴瘤和白血病</b>	
1. 毛细胞白血病	(相同)
2. 脾边缘区淋巴瘤	(相同)
3. 脾脏弥漫性红髓小 B 细胞淋巴瘤	(相同)
4. 脾 B 细胞淋巴瘤 / 白血病, 伴显著核仁	以前不包括在内 (相当于毛细胞白血病变异型和一些 B 细胞幼淋巴细胞白血病)
<b>淋巴浆细胞淋巴瘤</b>	
1. 淋巴浆细胞淋巴瘤	(相同)
<b>边缘区淋巴瘤</b>	
1. 黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤	(相同)
2. 原发性皮肤边缘区淋巴瘤	以前不包括在内 (以前归在“黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤”下)
3. 淋巴结边缘区淋巴瘤	(相同)
4. 小儿边缘区淋巴瘤	(相同)
<b>滤泡淋巴瘤</b>	
1. 原位滤泡 B 细胞肿瘤	原位滤泡肿瘤
2. 滤泡淋巴瘤	(相同)

续表

第 5 版	第 4 修订版
3. 儿童型滤泡淋巴瘤	(相同)
4. 十二指肠型滤泡淋巴瘤	(相同)
皮肤滤泡中心淋巴瘤	
1. 原发皮肤滤泡中心淋巴瘤	(相同)
套细胞淋巴瘤	
1. 原位套细胞肿瘤	(相同)
2. 套细胞淋巴瘤	(相同)
3. 白血病型非淋巴性套细胞淋巴瘤	(相同)
惰性 B 细胞淋巴瘤的转化	
1. 惰性 B 细胞淋巴瘤转化	以前不包括在内
大 B 细胞淋巴瘤	
1. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 非特指型	(相同)
2. 富含 T 细胞 / 组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤	(相同)
3. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤 / 高级别 B 细胞淋巴瘤, 伴 <i>MYC</i> 和 <i>BCL2</i> 重排	高级别 B 细胞淋巴瘤, 伴 <i>MYC</i> 和 <i>BCL2</i> 和 (或) <i>BCL6</i> 重排
4. <i>ALK</i> 阳性大 B 细胞淋巴瘤	(相同)
5. 大 B 细胞淋巴瘤, 伴 <i>IRF4</i> 重排	(相同)
6. 高级别 B 细胞淋巴瘤, 伴 11q 异常	Burkitt 样淋巴瘤, 伴 11q 异常
7. 淋巴瘤样肉芽肿病	(相同)
8. EBV 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤	EBV 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 非特指型
9. 慢性炎症相关弥漫大 B 细胞淋巴瘤	(相同)
10. 纤维蛋白相关大 B 细胞淋巴瘤	以前不包括在内 (以前归为慢性炎症相关弥漫大 B 细胞淋巴瘤的一个亚型)
11. 积液相关大 B 细胞淋巴瘤	以前不包括在内
12. 浆母细胞淋巴瘤	(相同)
13. 原发免疫豁免部位大 B 细胞淋巴瘤	以前不包括在内, 包括了第 4 版中的原发中枢神经系统、玻璃体、视网膜、睾丸等部位的弥漫大 B 细胞淋巴瘤
14. 原发皮肤弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 腿型	(相同)
15. 血管内大 B 细胞淋巴瘤	(相同)
16. 原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤	(相同)
17. 纵隔灰区淋巴瘤	B 细胞淋巴瘤, 无法分类, 特征介于弥漫大 B 细胞淋巴瘤和经典霍奇金淋巴瘤之间
18. 高级别 B 细胞淋巴瘤, 非特指型	(相同)
Burkitt 淋巴瘤	
1. Burkitt 淋巴瘤	(相同)
KSHV/HHV8 相关 B 细胞淋巴瘤样增殖和淋巴瘤	
1. 原发性渗出性淋巴瘤	(相同)
2. KSHV/HHV8 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤	HHV8 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 非特指型
3. KSHV/HHV8 阳性嗜生发中心淋巴增殖性疾病	HHV8 阳性嗜生发中心淋巴增殖性疾病
免疫缺陷和失调相关的淋巴样增生和淋巴瘤	
1. 免疫缺陷 / 失调引起的增生	以前不包括在内, 相当于非破坏性移植后淋巴增生性疾病等
2. 免疫缺陷 / 失调引起的多形性淋巴组织增生性疾病	以前不包括在内, 包括多形性移植后淋巴组织增生性疾病、其他与医源性免疫缺陷相关的淋巴组织增生性疾病等
3. EBV 阳性皮肤黏膜溃疡	(相同)
4. 免疫缺陷 / 失调引起的淋巴瘤	以前不包括在内, 包括单形性移植后淋巴组织增生性疾病、经典霍奇金淋巴瘤移植后淋巴组织增生性疾病、淋巴瘤相关、伴 HIV 感染等
5. 先天免疫缺陷相关的淋巴样增生和淋巴瘤	原发免疫疾病相关的淋巴组织增生性疾病

续表

第 5 版	第 4 修订版
霍奇金淋巴瘤	
1. 经典型霍奇金淋巴瘤	(相同)
2. 结节性淋巴细胞为主霍奇金淋巴瘤	(相同)
浆细胞肿瘤和其他具有副蛋白的疾病	
单克隆丙种球蛋白病	
1. 冷凝集素病	以前不包括在内
2. 意义不明的 IgM 单克隆丙种球蛋白病	(相同)
3. 意义不明的非 IgM 单克隆丙种球蛋白病	(相同)
4. 累及肾脏的单克隆丙种球蛋白病	以前不包括在内
疾病伴单克隆免疫球蛋白沉积	
1. 免疫球蛋白相关淀粉样变性	原发淀粉样变性
2. 单克隆免疫球蛋白沉积病	轻链和重链沉积病
重链病	
1. $\mu$ 重链病	(相同)
2. $\gamma$ 重链病	(相同)
3. $\alpha$ 重链病	(相同)
浆细胞肿瘤	
1. 浆细胞瘤	(相同)
2. 浆细胞骨髓瘤	(相同)
3. 浆细胞肿瘤, 伴相关副肿瘤综合征 (POEMS 综合征、TEMPI 综合征、AESOP 综合征)	(相同) (以前不包括 AESOP 综合征)
T 和 NK 淋巴细胞增生和淋巴瘤	
T 细胞为主的瘤样病变	
1. 菊池病 (Kikuchi-Fujimoto 病, 也称“组织细胞性坏死性淋巴结炎”)	以前不包括在内
2. 惰性 T 淋巴母细胞增生	以前不包括在内
3. 自身免疫性淋巴增生综合征	以前不包括在内
前体 T 细胞肿瘤	
T 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤	
1. T 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤, 非特指型	T 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤
2. 早期 T 前体淋巴细胞白血病 / 淋巴瘤 (已删除)	早期 T 前体淋巴细胞白血病 NK 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤
成熟 T 细胞和 NK 细胞肿瘤	
成熟 T 细胞和 NK 细胞白血病	
1. T 幼淋巴细胞白血病	(相同)
2. T 大颗粒淋巴细胞白血病	T 细胞大颗粒淋巴细胞白血病
3. NK 大颗粒淋巴细胞白血病	NK 细胞慢性淋巴细胞增生性疾病
4. 成人 T 细胞白血病 / 淋巴瘤	(相同)
5. Sézary 综合征	(相同)
6. 侵袭性 NK 细胞白血病	(相同)
原发性皮肤 T 细胞淋巴瘤	
1. 原发性皮肤 CD4 阳性中 / 小 T 细胞淋巴增生性疾病	(相同)
2. 原发性皮肤肢端 CD8 阳性淋巴组织增生性疾病	原发性皮肤肢端 CD8 阳性 T 细胞淋巴瘤
3. 蕈样肉芽肿	(相同)
4. 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	(相同)
5. 原发性皮肤 CD30 阳性 T 细胞淋巴增生性疾病: 原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤	(相同)
6. 皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤	(相同)



续表

第 5 版	第 4 修订版
7. 原发性皮肤 $\gamma/\delta$ T 细胞淋巴瘤	(相同)
8. 原发性皮肤 CD8 阳性侵袭性嗜表皮细胞毒性 T 细胞淋巴瘤	(相同)
9. 原发性皮肤外周 T 细胞淋巴瘤, 非特指型	以前不包括在内
肠道 T 细胞和 NK 细胞淋巴样增生和淋巴瘤	
1. 胃肠道惰性 T 细胞淋巴瘤	胃肠道惰性 T 细胞淋巴增生性疾病
2. 胃肠道惰性 NK 细胞淋巴增殖性疾病	以前不包括在内
3. 肠病相关 T 细胞淋巴瘤	(相同)
4. 单形性嗜上皮性肠道 T 细胞淋巴瘤	(相同)
5. 肠道 T 细胞淋巴瘤, 非特指型	(相同)
肝脾 T 细胞淋巴瘤	
1. 肝脾 T 细胞淋巴瘤	(相同)
间变大细胞淋巴瘤	
1. <i>ALK</i> 阳性间变大细胞淋巴瘤	间变大细胞淋巴瘤, <i>ALK</i> 阳性
2. <i>ALK</i> 阴性间变大细胞淋巴瘤	间变大细胞淋巴瘤, <i>ALK</i> 阴性
3. 乳房植入物相关间变大细胞淋巴瘤	(相同)
淋巴结内滤泡辅助 T 细胞淋巴瘤	
1. 淋巴结内滤泡辅助 T 细胞淋巴瘤, 血管免疫母细胞型	血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤
2. 淋巴结内滤泡辅助 T 细胞淋巴瘤, 滤泡型	滤泡性 T 细胞淋巴瘤
3. 淋巴结内滤泡辅助 T 细胞淋巴瘤, 非特指型	具有滤泡辅助 T 细胞表型的淋巴结内外周 T 细胞淋巴瘤
其他外周 T 细胞淋巴瘤	
1. 外周 T 细胞淋巴瘤, 非特指型	(相同)
EBV 阳性 NK/T 细胞淋巴瘤	
1. EBV 阳性结内 T 和 NK 细胞淋巴瘤	以前不包括在内
2. 结外 NK/T 细胞淋巴瘤	结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型
EBV 阳性 T 和 NK 细胞淋巴样增生和儿童淋巴瘤	
1. 严重蚊虫叮咬过敏	(相同)
2. 种痘水疱病样 T 淋巴细胞增生性疾病	种痘水疱病样淋巴增生性疾病
3. 系统性慢性活动性 EBV 疾病	T 和 NK 细胞慢性活动性 EBV 感染, 系统型
4. 儿童系统性 EBV 阳性 T 细胞淋巴瘤	(相同)
淋巴组织间质源性肿瘤	
间叶源性树突状细胞肿瘤	
1. 滤泡树突细胞肉瘤	(相同)
2. EBV 阳性炎性滤泡树突细胞肉瘤	炎性假瘤样滤泡 / 成纤维树突细胞肉瘤
3. 成纤维网状细胞肿瘤	(相同)
肌纤维母细胞肿瘤	
1. 结内栅栏状肌纤维母细胞瘤	以前不包括在内
脾特异性血管 - 间质肿瘤	
脾血管 - 间质肿瘤	
1. 窦岸细胞血管瘤	以前不包括在内
2. 脾错构瘤	以前不包括在内
3. 脾脏硬化性血管瘤样结节性转化	以前不包括在内

注: KSHV/HHV8: 卡波西肉瘤病毒 / 人类疱疹病毒 8 型; EBV: 爱泼斯坦 - 巴尔病毒; ALK: 间变性淋巴瘤激酶; POEMS 综合征: 表现为多发性神经病变 (polyneuropathy)、脏器肿大 (organomegaly)、内分泌病 (endocrinopathy)、M 蛋白血症 (M-protein) 和皮肤改变 (skin changes) 综合征; TEMPI 综合征: 表现为毛细血管扩张 (telangiectasia)、促红细胞增多症 (elevated erythropoietin and erythrocytosis)、单克隆丙种球蛋白病 (monoclonalgammopathy)、肾脏周围积液 (perirenal fluid collection)、肺内分流 (intrapulmonary shunting) 综合征; AESOP 综合征: 腺病和浆细胞瘤伴大面积皮肤斑块覆盖综合征 (adenopathy and an extensive skin patch overlying a plasmacytoma)

五、淋巴瘤常见病理类型的诊断与治疗

(一) 霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin lymphoma, HL)

HL 发病率占淋巴瘤的 5% ~ 10%，男性高于女性。欧美发达国家 HL 的发病年龄呈典型的双峰分布，分别为 20 ~ 30 岁和 50 ~ 70 岁 [23]。我国 HL 发病年龄较低，中国医学科学院肿瘤医院回顾性分析结果显示，中位发病年龄为 30 (14 ~ 83) 岁，美国监测、流行病学和最终结果 (The Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER) 数据库 HL 中位发病年龄为 36 (14 ~ 98) 岁 [24]。HL 病因不详，部分与 EBV 感染有关。HL 分为经典型霍奇金淋巴瘤 (classic Hodgkin lymphoma, cHL) 和结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤 (nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma, NLPHL)。cHL 约占 HL 的 90%，可分为 4 种组织学亚型，即结节硬化型、富于淋巴细胞型、混合细胞型和淋巴细胞消退型。

1. 临床表现

90% 的 HL 以淋巴结肿大为首发症状，颈部淋巴结是最常见的受累部位，多表现为质韧、无痛的淋巴结肿大。纵隔淋巴结也是常见的受累部位，大部分患者以淋巴结肿大压迫引起的症状就诊。随着病情进展可逐渐扩散到其他淋巴结区域，但较少出现淋巴结跳跃性受累。HL 可累及脾、肝、骨等，部分患者可伴有 B 症状、乏力、皮肤瘙痒等症状，血沉升高、贫血、白蛋白降低、血清 LDH 升高多见于肿瘤负荷较大、肿瘤生长速度较快的患者。

2. 病理诊断

HL 有独特的病理特征，在炎症细胞和反应性细胞所构成的微环境中散在分布少量里-施 [Reed-

Sternberg (R-S)] 细胞及变异型 R-S 细胞。典型 R-S 细胞为双核或多核巨细胞，核仁嗜酸性，大而明显，细胞质丰富；若细胞表现为对称的双核时则称为“镜影细胞”。NLPHL 中典型 R-S 细胞少见，肿瘤细胞因细胞核大、折叠，似“爆米花样”，故又称为“爆米花细胞”或“淋巴细胞性和 (或) 组织细胞性 R-S 细胞变型细胞”。诊断 HL 应常规检测的 IHC 标志物包括：CD45 (LCA)、CD20、CD15、CD30、PAX5、CD3、MUM1、Ki-67 和 EBER。cHL 常表现为 CD30 (+)、CD15 (+/-)、PAX5 (弱+)、MUM1 (+)、CD45 (-)、CD20 (-/弱+)、CD3 (-)、BOB1 (-)、OCT2 (-/+)、部分患者 EBER (+)。NLPHL 常表现为 CD20 (+)、CD79a (+)、BCL6 (+)、CD45 (+)、CD3 (-)、CD15 (-)、CD30 (-)、BOB1 (+)、OCT2 (+)、EBV-EBER (-)。在进行鉴别诊断时需增加相应的标志物检查，以鉴别间变性大细胞淋巴瘤 (anaplastic large cell lymphoma, ALCL) 或弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 等。

3. 治疗

(1) 一线治疗

① cHL 的一线治疗

国际上几个权威研究机构对早期 cHL 的不良预后因素进行了研究 (表 8) [25-26]，不同研究机构对于早期和晚期 cHL 的定义有所不同 [25-26]。对于早期 cHL 患者，推荐化放疗综合治疗，单纯化疗的局部复发率高，但化放疗综合治疗与单纯化疗患者的总生存 (overall survival, OS) 相似。晚期 cHL 患者采用化疗为主的综合治疗。

表 8 早期霍奇金淋巴瘤不良预后因素

研究机构	不良预后因素
美国国立综合癌症网络	①红细胞沉降率 > 50 mm/h 或伴 B 症状；②肿块最大径 / 胸腔最大径比值 > 0.33；③肿块直径 > 10 cm；④受累淋巴结区 > 3 个
德国霍奇金淋巴瘤研究组	①红细胞沉降率 > 50 mm/h 且无 B 症状；②红细胞沉降率 > 30 mm/h 伴 B 症状；③肿块最大径 / 胸腔最大径比值 > 0.33；④受累淋巴结区 > 2 个；⑤有结外病变
欧洲癌症研究与治疗组织	①年龄 ≥ 50 岁；②红细胞沉降率 > 50 mm/h 且无 B 症状；③红细胞沉降率 > 30 mm/h 伴 B 症状；④肿块最大径 / 胸腔 T <sub>5/6</sub> 水平横径比值 > 0.35；⑤受累淋巴结区 > 3 个
加拿大国家癌症研究所	①年龄 ≥ 40 岁；②混合细胞型或淋巴细胞消退型；③红细胞沉降率 > 50 mm/h 或伴 B 症状；④肿块最大径 / 胸腔最大径比值 > 0.33；⑤肿块直径 > 10 cm；⑥受累淋巴结区 > 3 个

(a) 早期 cHL：在无 PET-CT 指导治疗时代，早期预后良好 cHL 的标准治疗为 2 个周期 ABVD 方案 (多柔比星 + 博来霉素 + 长春花碱 + 达卡巴嗪) 化疗 +20 Gy 放疗；早期预后不良型 cHL 推荐

4 个周期 ABVD 方案化疗 +30 Gy 放疗 [27]。为降低长期生存患者的远期不良反应，多项前瞻性临床研究评价了 2 ~ 3 个周期化疗后 PET-CT 阴性患者是否可以不行放疗，即早期预后良好型患者仅接受

2 ~ 4 个周期 ABVD 方案化疗, 早期预后不良型患者仅接受 6 个周期 ABVD 方案化疗, 研究结果显示, 未放疗患者的局部复发率升高, 尤其是早期预后良好型患者, 但单纯化疗组与化放疗联合治疗组的 OS 相似<sup>[28-30]</sup>。HD17 研究结果显示, 2 个周期剂量增强的 BEACOPP 方案 (博来霉素 + 依托泊苷 + 多柔比星 + 环磷酰胺 + 长春新碱 + 丙卡巴肼 + 泼尼松) + 2 个周期 ABVD 方案后 PET-CT 阴性的早期预后不良型患者可不行放疗<sup>[31]</sup>。2 个周期 ABVD 方案后 PET-CT 阳性的早期患者更换为剂量增强的 BEACOPP 方案联合 30 Gy 放疗可显著提高 5 年无进展生存 (progression-free survival, PFS) 率<sup>[28]</sup>。因此, 早期患者是否行放疗, 要考虑一线化疗方案的类型及周期数、PET-CT 结果以及预计严重放疗不良反应的发生率等。

(b) 晚期 cHL: 推荐 6 个周期 ABVD 方案化疗, 对残留病变给予放疗。剂量增强的 BEACOPP 方案可提高 < 60 岁患者的生存, 但骨髓抑制、生殖不良反应和第二原发肿瘤累积发生率增加<sup>[32]</sup>。建议采用中期 PET-CT 指导后续治疗, 接受 2 个周期 ABVD 方案化疗后 PET-CT 阴性的患者可继续接受 ABVD 方案或 AVD 方案 (多柔比星 + 长春花碱 + 达卡巴嗪) 化疗; PET-CT 阳性的患者后续需要选择高强度方案化疗<sup>[33-37]</sup>。在中期 PET-CT 指导治疗的临床研究中, 无论患者一线接受 ABVD 方案还是剂量增强的 BEACOPP 方案, 约 80% 的患者 2 个周期化疗后可达 PET-CT 阴性, 因此, PET-CT 指导下的晚期 cHL 的治疗策略可以降低预后良好型患者的化疗强度, 并且可以提早发现预后不佳的患者, 通过更改治疗方案改善其不良预后。另外, 基于 ECHELON-1 研究结果<sup>[38]</sup>, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 于 2018 年 3 月 21 日批准维布妥昔单抗 (brentuximab vedotin) + AVD 方案用于 CD30 阳性 IV 期 HL 成人患者的一线治疗。

### ② NLPHL 的一线治疗

NLPHL I ~ II 期病变多见, 大肿块、纵隔淋巴结受累及 B 症状少见。90% 以上的 I ~ II 期 NLPHL 患者可长期生存。相较于 I ~ II 期 NLPHL, III ~ IV 期患者预后较差, 在治疗前可考虑对病变部位进行活检, 以排除是否有大细胞转化。III ~ IV 期 NLPHL 采用以化疗 ± 利妥昔单抗 (rituximab, R) 为主的综合治疗。

(a) 无大肿块的 I A 或 II A 期 NLPHL: 无

大肿块的 I A 或临近病灶的 II A 期患者推荐受累部位放疗 (involved site radiotherapy, ISRT); 孤立淋巴结病变经完整手术切除后的 I A 期患者可以选择观察; NLPHL 行单纯化疗的研究数据较少, 除了参加临床试验, 不推荐对此类 NLPHL 患者行单纯化疗; 使用利妥昔单抗单药治疗复发率高, 不推荐单独使用<sup>[39-40]</sup>。

(b) I A 期伴大肿块、II A 期伴大肿块、病灶相距较远的 II A 期、I B 期或 II B 期 NLPHL: 推荐短程化疗 (2 ~ 4 个月) + 利妥昔单抗 + IRST, 化疗方案包括: ABVD 方案、CHOP 方案 (环磷酰胺 + 多柔比星 + 长春新碱 + 泼尼松) 和 CVbP 方案 (环磷酰胺 + 长春花碱 + 泼尼松) 等<sup>[41-43]</sup>。

(c) III ~ IV 期 NLPHL: III ~ IV 期 NLPHL 可选择化疗 + 利妥昔单抗 ± ISRT, 化疗方案包括: ABVD 方案、CHOP 方案和 CVbP 方案等<sup>[41-43]</sup>; 也可选择利妥昔单抗单药治疗; 有症状的局部病灶可选择姑息性放疗; 若患者无任何症状, 也可以选择观察。

### (2) 复发或难治患者的治疗

#### ① cHL

适合移植的复发或难治 cHL 患者, 先接受二线解救方案治疗, 疗效达完全缓解 (complete response, CR) 的患者行自体造血干细胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation, AHSCT), 未达 CR 患者接受后线系统治疗联合或不联合放疗后再次评估是否可进行 AHSCT。移植后高复发风险患者 (一线治疗未达 CR、复发时间距初次缓解时间 < 12 个月, 或复发时结外受累) 可考虑维布妥昔单抗维持治疗<sup>[44]</sup>。I A 期或 II A 期患者, 若一线治疗未行放疗, 复发时间距治疗结束 > 12 个月且原位复发, 可考虑单纯放疗。

传统的二线解救治疗方案包括 DHAP 方案 (地塞米松 + 顺铂 + 阿糖胞苷)、GDP 方案 (吉西他滨 + 顺铂 + 地塞米松)、GVD 方案 (吉西他滨 + 长春瑞滨 + 脂质体阿霉素)、ICE 方案 (异环磷酰胺 + 卡铂 + 依托泊苷)、IGEV 方案 (异环磷酰胺 + 吉西他滨 + 依托泊苷 + 泼尼松)、BeGEV 方案 (苯达莫司汀 + 吉西他滨 + 长春瑞滨)、GemOx 方案 (吉西他滨 + 奥沙利铂) 和 MINE 方案 (依托泊苷 + 异环磷酰胺 + 美司钠 + 米托蒽醌) 等<sup>[45-46]</sup>。在一些小样本的前瞻性研究中, 新药加入二线解救方案的 CR 率超过 61%, 保证了 AHSCT 的进行<sup>[47-54]</sup>。这些方案包括维布妥昔单抗 + 苯达莫司汀、维布妥昔单抗 + 纳

武利尤单抗 (nivolumab)、维布妥昔单抗 +ICE 方案、帕博利珠单抗 (pembrolizumab) + ICE 方案、帕博利珠单抗 +GVD 方案、纳武利尤单抗序贯 ICE 方案。AHSCT 后复发患者预后不佳。美国 FDA 于 2011 年 8 月 19 日批准维布妥昔单抗用于治疗 AHSCT 治疗失败的 HL 或至少应用 2 种化疗方案且不适合 AHSCT 的 HL 患者。基于 KEYNOTE-087 研究结果<sup>[55]</sup>, 美国 FDA 于 2017 年 3 月 14 日批准帕博利珠单抗用于复发或难治 cHL 的治疗。基于 5 项关键性注册临床试验<sup>[56-60]</sup>, 中国国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 分别于 2018 年 12 月 27 日、2019 年 5 月 29 日、2019 年 12 月 27 日、2021 年 8 月 5 日和 2021 年 8 月 30 日批准信迪利单抗 (sintilimab)、卡瑞利珠单抗 (camrelizumab)、替雷利珠单抗 (tislelizumab)、派安普利单抗 (penpulimab) 和赛帕利单抗 (zimberelimab) 上市, 用于治疗二线系统化疗后复发或难治 cHL。此外, 在应用帕博利珠单抗或维布妥昔单抗治疗复发或难治 HL 的 KEYNOTE-204 研究中, 帕博利珠单抗中位 PFS 显著长于维布妥昔单抗<sup>[61]</sup>。中国 NMPA 于 2020 年 5 月 14 日批准维布妥昔单抗用于治疗复发或难治 CD30 阳性 HL 或 ALCL。基于 CheckMate-205 研究结果<sup>[62]</sup>, 美国 FDA 于 2016 年 5 月 17 日批准纳武利尤单抗用于治疗 AHSCT 和维布妥昔单抗治疗后复发或难治 cHL。

三线治疗失败或一、二线治疗时已应用程序性死亡因子 (programmed death 1, PD-1) 单抗或者维布妥昔单抗的患者, 无标准治疗, 可考虑参加临床试验、对症支持治疗或者其他药物如来那度胺 (lenalidomide)<sup>[53]</sup>、依维莫司 (everolimus)<sup>[52]</sup>、苯达莫司汀<sup>[63]</sup>, 或卡瑞利珠单抗联合去甲基化药物地西他滨<sup>[64-66]</sup>。

## ② NPLHL

复发或难治 NPLHL 患者推荐再次活检排除病灶有无转化为侵袭性淋巴瘤。若无转化, 可根据具体情况, 选择观察、利妥昔单抗单药治疗, 或利妥昔单抗 + 二线解救化疗方案 ± 放疗。二线解救化疗方案包括: 苯达莫司汀、DHAP 方案、ICE 方案、IGEV 方案、ABVD 方案 (若一线未使用)、CHOP 方案 (若一线未使用)、CVbP 方案 (若一线未使用) 等<sup>[67-71]</sup>。

## 4. 预后因素和生存

(1) 早期 HL 的不良预后因素见表 7, 不同研究机构定义的不良预后因素略有差别。

(2) 晚期 HL 最常用的预后评价系统为国际预后评分, 包括 7 个不良因素, 分别为: ①白蛋白 < 40 g/L; ②血红蛋白 < 105 g/L; ③男性; ④年龄 ≥ 45 岁; ⑤ IV 期病变; ⑥白细胞增多, 白细胞计数 ≥  $15 \times 10^9/L$ ; ⑦淋巴细胞减少, 占白细胞比例 < 8% 和 (或) 淋巴细胞计数 <  $0.6 \times 10^9/L$ , 每增加 1 个不良因素, 复发风险增加 7% ~ 8%<sup>[72]</sup>。

(3) 中期 PET-CT 检查: 2 ~ 3 个周期化疗后 PET-CT 检查为阴性的患者预后明显优于 PET-CT 阳性的患者。

(4) 中国医学科学院肿瘤医院 2000—2018 年接受标准一线治疗的 HL 患者的回顾性分析结果显示, 10 年淋巴瘤特异性生存 (lymphoma-specific survival, LSS) 率和 OS 率分别为 91.7% 和 87.1%, 在校正预后相关因素后, 中国医学科学院肿瘤医院和同期美国 SEER 数据库 HL 患者的 LSS 和 OS 无显著差异<sup>[24]</sup>。

## (二) 弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)

DLBCL 是所有 NHL 中最常见的类型, 在西方国家约占成人 NHL 的 30%, 在中国约占成人 NHL 的 40%, 中位发病年龄为 50 ~ 70 岁, 男性略高于女性<sup>[73-75]</sup>。中国医学科学院肿瘤医院 2005—2018 年 DLBCL 患者的回顾性分析结果显示, 中位发病年龄为 54 (12 ~ 91) 岁, ≤ 60 岁和 > 60 岁患者分别占 65.7% 和 34.3%。同期美国 SEER 数据库 DLBCL 患者中位发病年龄为 63 (12 ~ 96) 岁, ≤ 60 岁和 > 60 岁患者分别占 45.1% 和 54.9%<sup>[76]</sup>。

### 1. 病理诊断及分类

诊断 DLBCL 常规 IHC 标志物包括 CD19、CD20、PAX5、CD3、CD5、CD79α、CyclinD1、Ki-67 等; 通常表现为 CD19 (+)、CD20 (+)、PAX5 (+)、CD3 (-); 对具体亚型的诊断应遵循 WHO-HAEM5<sup>[22]</sup>。根据细胞起源的不同将 DLBCL 分为 3 类, 即生发中心 B 细胞样 (germinal center B-cell like, GCB)、活化 B 细胞样 (activated B-cell-like, ABC) 和 第 3 型 DLBCL (Type 3 DLBCL)<sup>[77]</sup>。临床上通常采用 Hans 分型进行分类<sup>[78]</sup>, 分为 GCB 型及非生发中心 B 细胞样 (non-germinal center B-cell like, non-GCB) 型, 其中 GCB 型的 IHC 表现为: (1) CD10 (+)、不论 BCL-6 和 MUM1 表达如何; (2) CD10 (-)、BCL-6 (+)、MUM1 (-)。其他情况均为 non-GCB 型。明确诊断及分期后, 应行 FISH 检测

*BCL2*、*BCL6*、*MYC* 基因重排，还应行 IHC 检测以明确 *BCL2*、*BCL6*、*MYC* 的表达情况，这将有助于判断患者预后并选择治疗方案。高级别 B 细胞淋巴瘤伴 *MYC* 和 *BCL2* 基因易位，其遗传学特征为同时存在 *MYC* 和 *BCL2* 基因重排；双表达 DLBCL 指 *MYC* 和 *BCL2* 的 IHC 表达阳性（*MYC* 蛋白表达  $\geq 40\%$ ，*BCL2* 蛋白表达  $\geq 50\%$ ）；两者均提示预后不良<sup>[79-80]</sup>。近年来二代基因测序检测发现，*MYD88* 和 *CD79B* 双突变、*TP53* 突变、*NOTCH1* 突变提示预后不良<sup>[81]</sup>。

### 2. 预后指标

国际预后指数（international prognostic index, IPI）是 DLBCL 患者预后的经典评价系统，年龄调整的 IPI（age adjusted IPI, aaIPI）适合  $\leq 60$  岁的患者<sup>[82]</sup>。IPI 和 aaIPI 中的每个危险因素计为 1 分（表 9、10）。利妥昔单抗时代形成的修正的 IPI（revised international prognostic index, R-IPI）被认为能够更好预测患者的预后，R-IPI 0 分为预后非常好组；R-IPI 1 ~ 2 分为预后好组；R-IPI 3 ~ 5 分为预后差组（表 11）<sup>[83]</sup>。另外，在 IPI 基础上将年龄和 LDH 进一步分层形成的 NCCN-IPI，能更准确地预测患者预后 [低危组（0 ~ 1 分），低中危组（2 ~ 3 分），中高危组（4 ~ 5 分），高危组（ $\geq 6$  分）]（表 12）<sup>[84]</sup>。

表 9 IPI、R-IPI 和 aaIPI 模型的危险因素及分值

预后模型	危险因素	分值（分）
IPI、R-IPI	年龄 > 60 岁	1
	晚期疾病（Ⅲ ~ Ⅳ期）	1
	结外侵犯 > 1 个部位	1
	乳酸脱氢酶水平 > 正常值	1
	ECOG PS $\geq 2$ 分	1
aaIPI	晚期疾病（Ⅲ ~ Ⅳ期）	1
	乳酸脱氢酶水平 > 正常值	1
	ECOG PS $\geq 2$ 分	1

注：IPI：国际预后指数；R-IPI：修正的国际预后指数；aaIPI：年龄调整的国际预后指数；ECOG：东部肿瘤协作组；PS：体能状态

表 10 基于 IPI 和 aaIPI 的危险程度分层

危险分层	IPI 评分（分） <sup>a</sup>	aaIPI 评分（分） <sup>b</sup>
低危组	0 ~ 1	0
低中危组	2	1
中高危组	3	2
高危组	4 ~ 5	3

注：IPI：国际预后指数；aaIPI：年龄调整的国际预后指数；<sup>a</sup>适用于所有弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者；<sup>b</sup>适用于  $\leq 60$  岁弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者

表 11 基于 R-IPI 的危险程度分层

危险分层	R-IPI 评分（分）
预后非常好组	0
预后良好组	1 ~ 2
预后差组	3 ~ 5

注：R-IPI：修正的国际预后指数

表 12 NCCN-IPI 的危险因素和分值

危险因素	分值（分）
年龄	
> 40 岁且 $\leq 60$ 岁	1
> 60 岁且 < 75 岁	2
$\geq 75$ 岁	3
乳酸脱氢酶水平	
> 正常值 1 倍且 $\leq$ 正常值 3 倍	1
> 正常值 3 倍	2
Ann Arbor 分期 Ⅲ ~ Ⅳ 期	1
结外受累 <sup>a</sup>	1
ECOG PS $\geq 2$ 分	1

注：NCCN-IPI：美国国立综合癌症网络国际预后指数；<sup>a</sup>结外受累部位包括骨髓、中枢神经系统、肝脏、胃肠道或肺；ECOG：东部肿瘤协作组；PS：体能状态

### 3. 治疗

DLBCL 的治疗模式是以内科治疗为主的综合治疗。内科治疗包括化疗、靶向治疗和免疫治疗，应综合考虑患者年龄、疾病分期、病理类型和分子遗传学特征等来制定治疗方案。

#### （1）一线治疗

DLBCL 的初始治疗应根据患者的年龄、身体状况、疾病分期、病理类型、分子遗传学特征等采取个体化治疗策略。如果有合适的临床试验，则建议患者参加。对于肿瘤负荷较高的患者，建议采取预防措施，例如在正式治疗开始前给予泼尼松 ± 长春新碱作为前期治疗，以避免发生肿瘤溶解综合征。此外，应尽量避免由于骨髓抑制导致的治疗药物剂量减低。对于以治愈为目的或年龄 > 60 岁的患者可以预防性应用重组人粒细胞集落刺激因子以尽可能避免发热性中性粒细胞减少症的发生。聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子每个化疗周期仅需应用一次就可以有效预防化疗导致的中性粒细胞减少症的发生<sup>[85-87]</sup>。对于初治患者，根据治疗期间 PET-CT 疗效评价结果调整治疗方案仍存在争议，但结束治疗后 PET-CT 阴性患者较阳性患者 2 年 PFS 率明显增高<sup>[88]</sup>。

#### ① I ~ II 期 DLBCL 的一线治疗：I ~ II 期无

大肿块（肿块最大径 < 7.5 cm）的 DLBCL 患者可选择 4 个周期 R-CHOP（利妥昔单抗 + 环磷酰胺 + 多柔比星 + 长春新碱 + 泼尼松）或化疗后序贯 2 个周期利妥昔单抗单药<sup>[89]</sup>，或 4 ~ 6 个周期 R-CHOP 方案 ± ISRT<sup>[90]</sup>。I ~ II 期 DLBCL 伴有肿块（肿块最大径 ≥ 7.5 cm）的 DLBCL 患者选择 6 个周期 R-CHOP 方案 ± ISRT<sup>[91-92]</sup>。II 期伴广泛肠系膜受累者参照 III ~ IV 期患者的治疗原则。

② III ~ IV 期 DLBCL 的一线治疗：对于 III ~ IV 期 DLBCL 患者推荐 R-CHOP 方案治疗，如有合适的临床试验，建议患者参加。R-CHOP 方案治疗 2 ~ 4 个周期后全面复查以重新分期并确认疗效，如果治疗无效，建议再次活检，并参考复发或难治 DLBCL 的治疗方案；如果治疗有效 [疗效评价为 CR 或部分缓解 (partial response, PR)]，则继续 R-CHOP 方案化疗至 6 个周期。此外，POLARIX 研究结果显示，pola-R-CHOP 方案 [维泊妥珠单抗 (polatuzumab vedotin, pola) + 利妥昔单抗 + 环磷酰胺 + 多柔比星 + 泼尼松] 较 R-CHOP 方案可显著提高 IPI > 1 分的初治 DLBCL 患者的 2 年 PFS 率，但两组 2 年 OS 率无显著差异<sup>[93]</sup>。2023 年 1 月 13 日维泊妥珠单抗获得中国 NMPA 批准上市，联合 R-CHOP 治疗既往未经治疗的 DLBCL 成人患者。60 ~ 80 岁的患者在使用一线 R-CHOP 方案治疗达到 CR 或 PR 后可考虑来那度胺维持治疗<sup>[94]</sup>。

③ 特殊类型 DLBCL 的一线治疗：对于体力状况较差或年龄 > 80 岁的 I ~ II 期 DLBCL 患者，可选择 R-mini-CHOP 方案 [利妥昔单抗 + 减低剂量的 CHOP 方案 (剂量减低为标准剂量的 1/3 ~ 1/2)]<sup>[95]</sup> 或 R-CEPP 方案 (利妥昔单抗 + 环磷酰胺 + 依托泊苷 + 强的松 + 丙卡巴嗪)、R-CDOP 方案 (利妥昔单抗 + 环磷酰胺 + 脂质体阿霉素 + 长春新碱 + 强的松) 或 R-GCVP 方案 (利妥昔单抗 + 吉西他滨 + 环磷酰胺 + 长春新碱 + 泼尼松) 等治疗<sup>[96-98]</sup>。体力状态欠佳且肿瘤负荷高的 DLBCL 患者，可以在化疗开始前给予低剂量的诱导治疗，药物包括泼尼松 ± 长春新碱，以预防肿瘤溶解综合征的发生。乙型肝炎病毒感染者应密切监测外周血乙型肝炎病毒 DNA 含量，并给予抗乙型肝炎病毒治疗。左心室功能不全的患者初始治疗可选择 DA-EPOCH-R 方案 [剂量调整的依托泊苷 + 强的松 + 长春新碱 + 环磷酰胺 + 表柔霉素 + 利妥昔单抗 (如果需要上调剂量，表柔比星应维持原剂量，不增加剂量)]、R-CDOP 方案、R-CEPP 方

案、R-CEOP 方案 (利妥昔单抗 + 环磷酰胺 + 依托泊苷 + 长春新碱 + 强的松) 或 R-GCVP 方案。对于伴有 CNS 受累的 DLBCL 患者，若为脑实质受累，需加用静脉高剂量甲氨蝶呤 (≥ 3 g/m<sup>2</sup>)；若为脑膜受累，需鞘内注射甲氨蝶呤或阿糖胞苷；也可在 R-CHOP 方案化疗的基础上加用静脉滴注 3.0 ~ 3.5 g/m<sup>2</sup> 的甲氨蝶呤，或在 R-CHOP + 甲氨蝶呤或阿糖胞苷鞘内注射后采用静脉滴注甲氨蝶呤作为巩固治疗。对于 CNS 受累风险高的 DLBCL 患者，如 CNS-IPI 高危 [伴有 4 ~ 6 个 CNS 受累的危险因素：年龄 > 60 岁、LDH 升高、III ~ IV 期、东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 体能状态 (performance status, PS) > 1 分、结外病变 > 1 个、肾或肾上腺受累]<sup>[99]</sup>、HIV 相关淋巴瘤、伴 MYC、BCL2 和 (或) BCL6 重排的高级别 B 细胞淋巴瘤、原发睾丸 DLBCL、原发皮肤 DLBCL 腿型、I<sub>E</sub> 期乳腺 DLBCL 等，应进行 CNS 预防治疗。预防治疗的方法存在争议，可在全身治疗中或治疗后采用鞘内注射 4 ~ 8 次甲氨蝶呤或阿糖胞苷，或者在全身治疗过程中或一线治疗结束后静脉滴注 3.0 ~ 3.5 g/m<sup>2</sup> 甲氨蝶呤 2 ~ 4 个周期进行预防性治疗。

原发睾丸 DLBCL 患者，即使分期为 I 期，CNS 和对侧睾丸复发风险也同样较高。因此，对于原发睾丸 DLBCL 患者，在完成一线治疗后，推荐使用鞘内注射甲氨蝶呤 ± 阿糖胞苷或静脉高剂量甲氨蝶呤化疗以及对侧睾丸局部放疗 (25 ~ 30 Gy) 分别预防 CNS 和对侧睾丸复发<sup>[100]</sup>。原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤的最佳一线治疗尚存在争议，推荐利妥昔单抗和蒽环类药物联合方案治疗，可选择的治疗方案包括 DA-EPOCH-R 方案、R-CHOP 方案 ± ISRT 或 R-CHOP 方案续贯 R-ICE 方案 ± ISRT 等<sup>[101-102]</sup>。治疗后残余纵隔肿块常见，推荐化疗结束时采用 PET-CT 进行评估。伴 MYC 和 BCL2 重排的高级别 B 细胞淋巴瘤常伴有不良预后指标，如 LDH 增高、骨髓受累、CNS 受累和高 IPI 评分等。高级别 B 细胞淋巴瘤无推荐的标准一线治疗方案，首先推荐参加合适的临床试验，也可采用强化治疗方案，如 DA-EPOCH-R 方案、R-HyperCVAD 方案 (利妥昔单抗 + 环磷酰胺 + 长春新碱 + 阿霉素 + 地塞米松与利妥昔单抗 + 高剂量甲氨蝶呤 + 阿糖胞苷交替使用) 和 R-CODOX-M/R-IVAC 方案 (利妥昔单抗 + 环磷酰胺 + 长春新碱 + 多柔比星联合甲氨蝶呤与异环磷酰胺 + 依托泊苷 + 阿糖胞苷交

替使用)方案,但是需要考虑药物不良反应,评估患者的体能状态和合并症<sup>[103]</sup>。高级别 B 细胞淋巴瘤患者 CNS 复发和受累风险较高,推荐进行 CNS 预防性治疗。原发 CNS 的 DLBCL 患者推荐含高剂量甲氨蝶呤( $\geq 3.5 \text{ g/m}^2$ )的联合方案,包括甲氨蝶呤+R 方案、R-MA 方案(利妥昔单抗+甲氨蝶呤+阿糖胞苷)、R-MVP 方案(利妥昔单抗+甲氨蝶呤+长春新碱+丙卡巴嗪)、MATRix 方案(甲氨蝶呤+阿糖胞苷+塞替派+利妥昔单抗)、R-MT 方案(利妥昔单抗+甲氨蝶呤+替莫唑胺)、R-MVBP 方案(利妥昔单抗+甲氨蝶呤+替尼泊甙+泼尼松)等<sup>[104]</sup>。不能耐受高剂量甲氨蝶呤的患者可选用其他方案化疗。对于化疗达 CR 的年轻患者,进行减量的全脑放疗<sup>[105]</sup>或 AHSCT 或高剂量阿糖胞苷±依托泊苷或含高剂量甲氨蝶呤的联合方案进行巩固治疗,老年患者可不行全脑放疗<sup>[106]</sup>。

## (2) 复发或难治患者的治疗

复发或难治 DLBCL 根据获得缓解时间长短(是否 $> 12$ 个月)和是否符合移植条件进行分层治疗,可选择其他与 CHOP 无交叉耐药的药物或个体化治疗方案。如果患者具备移植条件且达到了 CR 或 PR,则行造血干细胞移植;如果患者不具备移植条件或治疗后仍为疾病稳定(stable disease, SD)或疾病进展(progressive disease, PD),则可考虑其他方案治疗或行最佳支持治疗。在任何情况下,如果条件允许,推荐参加临床试验。

① 缓解时间 $> 12$ 个月且符合移植条件的 DLBCL 患者:如果患者获得缓解时间 $> 12$ 个月且符合移植条件,则先进行二线治疗,方案包括 DHA(地塞米松、高剂量阿糖胞苷)+铂类(卡铂、顺铂或奥沙利铂)±R、GDP±R 方案、ICE±R 方案、ESHAP±R 方案、GemOx±R 方案、MINE±R 方案等<sup>[107-111]</sup>。若达 CR,可选择 AHSCT±ISRT<sup>[112]</sup>或参加合适的临床试验,如果患者有接受异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)的适应证,可行 allo-HSCT。若为 PR,则可选择抗 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)治疗,或 AHSCT±ISRT,或参加临床试验,如果患者有接受 allo-HSCT 的适应证,可行 allo-HSCT。若为 SD 或 PD,则可选择抗 CD19 CAR-T 治疗,或参加合适的临床试验,或选择替代的其他治疗方案,或姑息性 ISRT,或最佳支持治疗。基于 ZUMA-1 研究<sup>[113]</sup>和 JULIET

研究<sup>[114]</sup>,美国 FDA 分别于 2017 年 10 月 18 日和 2018 年 5 月 1 日批准阿基仑赛(acicabtagene ciloleucel, Yescarta)和 tisagenlecleucel(Kymriah)用于治疗至少接受过二线治疗的复发或难治 DLBCL、转化型滤泡淋巴瘤和高级别 B 细胞淋巴瘤。基于 TRANSCEND 研究<sup>[115]</sup>,美国 FDA 于 2021 年 2 月 5 日批准 lisocabtagene mraleucel(Juno Therapeutics)用于治疗至少接受过二线治疗的复发或难治大 B 细胞淋巴瘤(包括 DLBCL 和惰性淋巴瘤转化的 DLBCL)。2021 年 6 月 23 日中国 NMPA 批准阿基仑赛上市,适用于既往接受二线或以上系统性治疗后复发或难治大 B 细胞淋巴瘤成人患者(包括 DLBCL 非特指型、原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤、高级别 B 细胞淋巴瘤和滤泡淋巴瘤转化的 DLBCL)。2021 年 9 月 1 日中国 NMPA 批准瑞基奥伦赛(relmacabtagene autoleucel, Carveya)上市,用于治疗经过二线或以上系统性治疗后成人患者的复发或难治大 B 细胞淋巴瘤<sup>[116-117]</sup>。

② 缓解时间 $> 12$ 个月但不符合移植条件的 DLBCL 患者:若患者不符合移植条件,则可选择参加合适的临床试验、二线治疗、姑息性 ISRT,或最佳支持治疗。不符合移植条件的患者经过治疗后疗效评价如为 CR,进入临床随诊期;如疗效为 PR、SD 或 PD,可选择抗 CD19 CAR-T 治疗、参加临床试验、选择替代的其他治疗方案、姑息性 ISRT 或最佳支持治疗。二线治疗方案包括 GemOx±R 方案、pola±苯达莫司汀±利妥昔单抗方案、CEPP±R 方案、tafasitamab+来那度胺方案、CEOP(环磷酰胺+依托泊苷+长春新碱+强的松)±R 方案、DA-EPOCH±R 方案、GDP±R 方案、吉西他滨+长春瑞滨±R 方案、利妥昔单抗单药方案<sup>[118-123]</sup>。特殊情况下可选择的治疗包括:维布妥昔单抗(适用于 CD30 阳性的 DLBCL)、BR 方案(苯达莫司汀+利妥昔单抗,有意接受 CAR-T 治疗者需谨慎,苯达莫司汀可影响 T 细胞采集)、伊布替尼(ibrutinib,适用于 non-GCB 型 DLBCL)、R2 方案(来那度胺±利妥昔单抗,适用于 non-GCB 型 DLBCL)等<sup>[124-127]</sup>。另外,基于 GO29365 研究结果<sup>[128]</sup>,维泊妥单抗于 2019 年 6 月 10 日获美国 FDA 批准上市,于 2023 年 1 月 13 日获中国 NMPA 批准上市,用于与 BR 方案联合治疗不适合 AHSCT 的复发性或难治性 DLBCL 成人患者。基于 L-MIND 研究结果<sup>[123]</sup>,tafasitamab 于 2020 年 7 月 31 日获美国 FDA 批准上市,适应证

为与来那度胺联合治疗不适合移植的复发或难治 DLBCL 成人患者（包括 DLBCL 非特指型、低级别淋巴瘤转化的 DLBCL）。基于 LOTIS-2 研究结果<sup>[129]</sup>，loncastuximab 于 2021 年 4 月 23 日获美国 FDA 批准上市，适应证为二线或以上系统性治疗后复发或难治大 B 细胞淋巴瘤成人患者（包括 DLBCL 非特指型、低级别淋巴瘤转化的 DLBCL、高级别 B 细胞淋巴瘤）。基于 SADAL 研究结果<sup>[130]</sup>，塞利尼索（selinexor）于 2022 年 6 月 22 日获美国 FDA 批准上市，适应证为二线或以上系统性治疗后复发或难治 DLBCL 成人患者（包括 DLBCL 非特指型、滤泡淋巴瘤转化的 DLBCL）。

此外，中国自主研发的 CD20 单克隆抗体瑞帕妥单抗（ripertamab）于 2022 年 8 月 23 日被中国 NMPA 批准上市，用于治疗 IPI 为 0 ~ 2 分的初治 CD20 阳性 DLBCL 成人患者，应与 CHOP 方案联合治疗<sup>[131-133]</sup>。

#### 4. DLBCL 患者的随访

若患者治疗结束后疗效评价为 CR，则进入随访阶段，此后 2 年内每 3 个月复查 1 次，第 3 ~ 5 年每 6 个月复查 1 次，5 年后每年复查 1 次，终身随访。当临床出现可疑复发征象时应立即检查，对于新出现的病灶应尽量进行活检，以明确病理诊断。

为了解决利妥昔单抗的可及性问题，近年来利妥昔单克隆生物类似药的研发成为药物研发的热点之一。中国已经上市了两个利妥昔单克隆生物类似药，分别是 HLX01 和 IBI301，两个药物的临床研究结果均显示，在药代动力学、临床疗效、安全性和免疫原性等方面，生物类似药与原研药物高度相似，临床上可替代使用<sup>[134-137]</sup>。

标准一线 R-CHOP 方案可治愈约 60% 的 DLBCL 患者<sup>[126]</sup>。但复发或难治患者预后不佳。中国医学科学院肿瘤医院 2005—2018 年接受 R-CHOP 或 R-CHOP 样标准一线治疗的 DLBCL 患者的回顾性研究结果显示，5 年 PFS 率和 5 年 OS 率分别为 61.7% 和 70.6%，同期美国 SEER 数据库 DLBCL 患者的 5 年 OS 率为 66.5%。在校正了预后相关因素后，中国医学科学院肿瘤医院和美国 SEER 数据库 DLBCL 患者的 OS 无显著差异<sup>[138]</sup>。

#### （三）滤泡淋巴瘤（follicular lymphoma, FL）

FL 是一类较为常见的惰性 NHL，在西方国家约占 NHL 患者的 22%<sup>[73]</sup>，在中国占 NHL 患者的 2.5% ~ 6.6%<sup>[139-140]</sup>。中国医学科学院肿瘤医院 2008—2018 年 II ~ IV 期 FL 患者的回顾研究结果

显示，中位发病年龄为 49（18 ~ 78）岁<sup>[141]</sup>。患者主要表现为多发淋巴结肿大，也可累及骨髓、外周血、脾脏、韦氏环、胃肠道和软组织等，原发结外者少见。

#### 1. 病理诊断

FL 来源于生发中心的 B 细胞，形态学上表现为肿瘤细胞部分保留了滤泡生长的模式，WHO 根据每个高倍镜视野内中心母细胞数量，将 FL 进一步分为 1 ~ 3 级。1 级 FL：每个高倍镜视野内中心母细胞数量为 0 ~ 5 个；2 级 FL：每个高倍镜视野内中心母细胞数量为 6 ~ 15 个；3 级 FL：每个高倍镜视野内中心母细胞数量 > 15 个。其中，仍保留少数中心细胞为 3a 级，中心母细胞呈片状分布、不见中心细胞者为 3b 级。1 ~ 2 级 FL 患者临床表现为惰性，3b 级 FL 患者的治疗原则按照 DLBCL 进行。任何分级的 FL 中出现 DLBCL 成分，应诊断为 DLBCL，并按照 DLBCL 进行治疗。WHO-HAEM5 将 FL 进一步分为原位滤泡 B 细胞肿瘤、滤泡淋巴瘤、儿童型滤泡淋巴瘤、十二指肠型滤泡淋巴瘤、原发皮肤滤泡中心淋巴瘤<sup>[22]</sup>。

FL 典型的免疫表型为 CD20（+）、CD23（显示滤泡结构）、CD10（+）、CD43（-）、BCL-2（+）、BCL-6（+）、CD5（-）、CCND1（-），部分病例可以出现 BCL-2（-）或 CD10（-）。同时应该检查 Ki-67。FISH 检测显示 85% 的 FL 存在 t（14；18）及其相关的 *IGH-BCL2* 融合基因。

#### 2. 治疗

FL 按照分期进行分层治疗和管理，分期常采用 Ann Arbor 分期系统。

##### （1）一线治疗

① I ~ II 期 FL：I 期和局限 II 期的 FL 首先推荐 ISRT，放疗联合全身治疗（化疗、CD20 单抗单药治疗或者 CD20 单抗 + 化疗）组的无失败生存和 PFS 优于单纯放疗组，但 OS 没有显著差异<sup>[142]</sup>。对于 I 期伴有腹腔内大包块者，可考虑抗 CD20 单抗 ± 化疗。对于非局限 II 期的 FL，可选择抗 CD20 单抗 ± 化疗 ± ISRT，若治疗的毒副作用大于获益，也可考虑观察等待。

② III ~ IV 期 FL：III ~ IV 期 FL 患者治疗前需要评价是否具有治疗指征，治疗指征包括：出现肿瘤相关症状、器官功能障碍、肿瘤引起的全血细胞减少、大肿块（超过 3 个淋巴结区受累且每个淋巴结区至少存在一个长径 ≥ 3 cm 的淋巴结，或任何一个淋巴结或结外肿块长径 ≥ 7 cm）、疾病持续进



展和参加合适的临床试验。观察等待是无治疗指征 III ~ IV 期 FL 的首选推荐治疗策略, 采取观察等待的患者应每 3 ~ 6 个月复查随诊 1 次。有治疗指征的 III ~ IV 期 FL 患者, 可选择的治疗方案较多, 如单纯化疗、抗 CD20 单抗单药或联合其他药物治疗、参加合适的临床试验或局部放疗。总的原则是根据患者年龄、体能状态、合并症和治疗目标, 个体化地选择治疗方案。基于 GALLIUM 研究结果<sup>[143]</sup>, 美国 FDA 于 2017 年 11 月 16 日批准奥妥珠单抗联合化疗治疗初治的成人 II 期伴大肿块、III ~ IV 期 FL。中国 NMPA 于 2021 年 6 月 3 日批准奥妥珠单抗上市, 与化疗联用, 随后用奥妥珠单抗维持治疗, 用于初治的滤泡淋巴瘤患者; 或与苯达莫司汀联用, 随后用奥妥珠单抗维持治疗, 用于利妥昔单抗或含利妥昔单抗方案治疗无缓解、治疗期间或治疗后疾病进展的 FL 患者。用于治疗 FL 的多药联合方案主要有利妥昔单抗 (R) + 苯达莫司汀或奥妥珠单抗 (G) + 苯达莫司汀、R-CHOP 或 G-CHOP 方案、R-CVP 或 G-CVP 方案 (环磷酰胺 + 长春新碱 + 泼尼松)、R + 来那度胺或 G + 来那度胺方案<sup>[144-145]</sup>等。低肿瘤负荷的患者可考虑利妥昔单抗单药治疗。老年患者、体能状态差且无法耐受较强化疗的患者可选择利妥昔单抗单药、苯丁酸氮芥 ± 利妥昔单抗方案或环磷酰胺 ± 利妥昔单抗方案。

由于 FL 具有进展缓慢、反复复发的特点, 诱导或解救治疗获得缓解后采用维持治疗可能会延长缓解时间、降低复发率。目前推荐用于维持治疗的药物为利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup>, 每 8 周一次, 维持 2 年。EORTC 20981 研究结果显示, 与观察组相比, 利妥昔单抗维持治疗组能延长复发或难治 FL 患者的 PFS<sup>[146]</sup>。PRIMA 研究结果显示, 对于一线免疫化疗后的 FL 患者, 与观察组相比, 利妥昔单抗维持治疗能够显著延长 PFS<sup>[147]</sup>。奥妥珠单抗 1 000 mg 每 8 周一次, 维持 2 年, 也可作为维持治疗方案。GALLIUM 研究结果显示, 与接受 R-CHOP 后 R 维持的患者相比, 接受 G-CHOP 后 G 维持的患者 PFS 显著延长<sup>[148]</sup>。

## (2) 复发或难治患者的治疗

对于复发或难治的 FL 患者, 应重新进行病灶活检, 明确是否存在组织学转化。对于病理确认的复发或难治 FL, 仍需要判断患者是否存在治疗指征, 对于无治疗指征的患者, 可观察等待。对于具有治疗指征的患者, 选择二线治疗方案或者参加合适的临床试验。二线及后线治疗方案需要根据既往

往治疗方案的疗效、缓解持续时间、患者年龄、体能状态等情况进行综合考虑。可选择的二线治疗方案包括: 利妥昔单抗 + 苯达莫司汀或奥妥珠单抗 + 苯达莫司汀方案、R-CHOP 或 G-CHOP 方案、R-CVP 或 G-CVP 方案、R2 或奥妥珠单抗 + 来那度胺方案、替伊莫单抗 (ibritumomab tiuxetan)、利妥昔单抗单药或奥妥珠单抗单药或来那度胺单药等<sup>[149-152]</sup>。可选择的三线及后线方案包括: 库潘尼西 (copanlisib)、度维利塞 (duvelisib)、艾德拉尼 (idelalisib)、林普利塞 (linperlisib)、他泽司他 (tazemetostat)、mosunetuzumab 或 CAR-T 治疗<sup>[153-161]</sup>。年老体弱的 FL 患者可选择的二线方案包括: 利妥昔单抗、苯丁酸氮芥 ± 利妥昔单抗、环磷酰胺 ± 利妥昔单抗、他泽司他或替伊莫单抗。二线及后线治疗取得缓解的患者, 利妥昔单抗维持治疗仍然能给患者带来生存获益<sup>[162]</sup>。对于应用利妥昔单抗治疗后复发的患者, 后续巩固治疗可以选择奥妥珠单抗<sup>[163]</sup>。二线及后线治疗获得缓解的患者, AHSCT 也是后续治疗的选择之一。基于一项 II 期临床研究结果<sup>[159]</sup>, 2014 年 7 月 23 日美国 FDA 批准 PI3K 抑制剂艾德拉尼上市, 用于既往至少接受过两种系统治疗的复发 FL 患者的治疗。基于一项 II 期临床研究结果<sup>[157]</sup>, 2017 年 9 月 14 日美国 FDA 批准 PI3K 抑制剂库潘尼西上市, 用于既往至少接受过两种系统治疗的复发性 FL 患者的治疗。基于 DYNAMO 研究结果<sup>[158]</sup>, 2018 年 9 月 24 日美国 FDA 批准 PI3K 抑制剂度维利塞上市, 2022 年 3 月 16 日中国 NMPA 批准该药上市, 用于既往至少接受过两种系统治疗的复发或难治成人 FL 患者的治疗。基于 C18083/3076 临床研究结果<sup>[151]</sup>, 2018 年 12 月 17 日中国 NMPA 批准苯达莫司汀上市, 适应证为利妥昔单抗或含利妥昔单抗方案治疗过程中或者治疗后病情进展的惰性 B 细胞 NHL。基于一项 II 期临床研究结果<sup>[161]</sup>, 2020 年 6 月 18 日美国 FDA 批准他泽司他上市, 用于既往至少接受过两种系统治疗且伴有 *EZH2* 突变的复发或难治 FL 患者的治疗。基于一项 II 期临床研究结果<sup>[160]</sup>, 2022 年 11 月 9 日中国 NMPA 批准 PI3K 抑制剂林普利塞上市, 用于既往至少接受过两种系统治疗的复发或难治性 FL 患者的治疗。基于一项 II 期临床研究结果<sup>[162]</sup>, 2022 年 12 月 22 日美国 FDA 批准 mosunetuzumab 上市, 用于既往至少接受过两种系统治疗的复发或难治成人 FL 患者的治疗。

### 3. 预后因素

FL 国际预后指数 (follicular lymphoma international prognostic index, FLIPI) 有助于评估患者预后和选择治疗方案<sup>[164]</sup>, FLIPI 包括: (1) 年龄 ≥ 60 岁; (2) Ann Arbor 分期 III ~ IV 期; (3) 血红蛋白 < 120 g/L; (4) 血清 LDH 高于正常; (5) 受侵淋巴结区 ≥ 5 个。每项为 1 分, 0 ~ 1 分为低危组, 2 分为中危组, ≥ 3 分为高危组。低危、中危和高危组患者的 10 年 OS 率分别为 71%、51% 和 36%<sup>[61]</sup>。FLIPI2 为利妥昔单抗时代 FL 的预后模型<sup>[165]</sup>, 包括: (1) 年龄 ≥ 60 岁; (2) 淋巴结长径 > 6 cm; (3) 骨髓侵犯; (4) β<sub>2</sub> 微球蛋白高于正常; (5) 血红蛋白 < 120 g/L。每项为 1 分, 0 分为低危组, 1 ~ 2 分为中危组, ≥ 3 分为高危组。低危、中危和高危患者的 5 年 OS 率分别为 98%、88% 和 77%, 5 年 PFS 率分别为 79%、51% 和 20%<sup>[62]</sup>。中国医学科学院肿瘤医院 2008—2018 年 158 例 II ~ IV 期 FL 患者的回顾性研究结果显示, 经标准一线方案治疗诱导缓解后进行利妥昔单抗维持治疗或观察的 5 年 PFS 率分别为 83.3% 和 52.7% ( $P < 0.001$ ), 5 年 OS 率分别为 97.8% 和 84.1% ( $P=0.032$ )<sup>[141]</sup>。

#### (四) 边缘区淋巴瘤 (marginal zone lymphoma, MZL)

MZL 是一组异质性疾病, 包括黏膜相关淋巴组织 (mucosa-associated lymphoid tissues, MALT) 结外边缘区淋巴瘤 (简称“MALT 淋巴瘤”)、淋巴结边缘区淋巴瘤及脾边缘区淋巴瘤 (splenic marginal zone lymphoma, SMZL) 三类亚型, 三者形态学、免疫表型和基因表型方面相似, 但其临床表现各异, 其中 MALT 淋巴瘤最常见。在

WHO-HAEM5 中, 原先属于 MALT 淋巴瘤的原发皮肤边缘区淋巴瘤被单独归为一类<sup>[22]</sup>。

#### 1. 病因学及临床表现

(1) 病因学: MZL 的病因与慢性感染或炎症所致的持续免疫刺激有关, 胃 MALT 淋巴瘤与 Hp 的慢性感染有关, 小肠 MALT 淋巴瘤与空肠弯曲菌感染有关, 甲状腺 MALT 淋巴瘤与桥本甲状腺炎有关, 腮腺 MALT 淋巴瘤与干燥综合征有关, 22% ~ 35% 的淋巴结 MZL、脾脏 MZL 和非胃 MALT 淋巴瘤中存在 HCV 感染<sup>[166-167]</sup>。

(2) 临床表现: 胃肠道是 MALT 淋巴瘤最常见的原发部位, 约占所有 MALT 淋巴瘤的 50%。其他常见部位包括眼附属器、腮腺、肺部、甲状腺和皮肤等, 15% ~ 20% 的患者存在骨髓受累。大部分 MALT 淋巴瘤为局限性疾病, 约有 1/3 的患者表现为播散性<sup>[168]</sup>。

#### 2. 病理诊断

MZL 的病理诊断更多的是一种排除法, 形态学特征包括淋巴结和脾脏的生发中心缩小、边缘区增宽。典型的免疫表型为 CD5 (-)、CD10 (-)、CD20 (+)、CD23 (-/+)、CD43 (-/+) 以及 CyclinD1 (-)。t (11; 18)、t (1; 14)、t (14; 18) 和 t (3; 14) 是 MALT 中比较常见的染色体改变。伴有 t (11; 18) 的胃 MALT 淋巴瘤通常表现为局部晚期病灶, 对抗 Hp 治疗效果差。

#### 3. 分期

非胃或结内 MZL 可使用 Lugano 分期系统, 但胃肠 MZL 常使用胃肠 Lugano 分期、Ann Arbor 分期系统的 Lugano 改良版分期或胃肠淋巴瘤的 TNM 分期<sup>[16, 169-170]</sup>, 见表 13。

表 13 胃肠 MZL 分期

分期	胃肠 Lugano 分期	Ann Arbor 分期系统的 Lugano 改良版分期	TNM 分期	肿瘤浸润
I 期	局限于胃肠道 (非连续性单个或多个病灶)			
	I <sub>1</sub> : 黏膜、黏膜下	I <sub>E</sub>	T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	黏膜、黏膜下
	I <sub>2</sub> : 固有肌层、浆膜	I <sub>E</sub>	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	固有肌层
II 期	扩展到腹部			
	II <sub>1</sub> : 区域淋巴结累及	II <sub>E</sub>	T <sub>1-3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	胃周淋巴结
	II <sub>2</sub> : 远处淋巴结累及	II <sub>E</sub>	T <sub>1-3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	远处区域淋巴结
II <sub>E</sub> 期	穿透浆膜累及邻近器官和组织	II <sub>E</sub>	T <sub>4</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	侵犯邻近结构
IV 期	广泛结外累及或合并膈上淋巴结累及			
		IV	T <sub>1-4</sub> N <sub>0-3</sub> M <sub>1</sub>	淋巴结侵犯横膈两侧或远处转移 (骨髓或其他结外部位)

#### 4. 治疗

MZL 的治疗需要按原发部位分层治疗。

##### (1) MALT 淋巴瘤

###### ① 原发胃 MALT 淋巴瘤

主要包括手术、抗 Hp 治疗、放疗以及化疗等综合治疗手段。

(a) I ~ II<sub>1</sub> 期患者: 由于 Hp 在胃 MALT 淋巴瘤的发生过程中起到了重要作用, 因此在治疗前必须进行 Hp 检测, 判断 Hp 感染情况, 决定是否需要抗 Hp 治疗。Hp 阳性的 I ~ II<sub>1</sub> 期患者均应首先进行抗 Hp 治疗。疗前 Hp 阳性、t(11; 18) 阳性的患者, 推荐行抗 Hp 治疗 + ISRT, 如 ISRT 有禁忌, 也可联合利妥昔单抗治疗。Hp 阳性、t(11; 18) 状态不明或阴性的患者, 推荐首先接受抗 Hp 治疗。疗前 Hp 阴性的患者首先推荐 ISRT, 如存在 ISRT 禁忌证, 可选择利妥昔单抗治疗。初治患者在治疗 3 个月后需复查内镜和活检以评价疗效。如肿瘤无残存且 Hp 为阴性, 可定期复查; 如肿瘤残存而 Hp 阴性, 患者无症状可再观察 3 个月后复查或接受 ISRT, 有症状者应接受 ISRT; 对于肿瘤无残存而 Hp 阳性的患者, 应接受二线抗 Hp 治疗; 如肿瘤残存且 Hp 阳性, 疾病无进展可考虑二线抗 Hp 治疗, 疾病较疗前进展, 应考虑二线抗 Hp 治疗 + ISRT。

抗 Hp 治疗后局部复发的患者, 推荐行 ISRT; 抗 Hp 治疗序贯 ISRT 后复发的患者, 需要评价患者是否具有治疗指征。无症状、无治疗指征的患者可以观察, 有治疗指征的患者可接受利妥昔单抗联合化疗。

(b) II<sub>E</sub>、II<sub>2</sub> 和 IV 期患者: 无治疗指征、无症状的患者可以观察等待。治疗指征包括影响器官功能、出现淋巴瘤相关症状(如胃肠道出血、腹胀等)、大肿块、疾病持续进展或有合适的临床试验。治疗方案包括利妥昔单抗联合化疗(BR 方案、R-CHOP 方案、R-CVP 方案、R2 方案)或姑息性 ISRT。针对特定情况, 如危及生命的胃肠道出血, 可以采取手术治疗。年老体弱患者, 可选择利妥昔单抗单药、苯丁酸氮芥 ± 利妥昔单抗、环磷酰胺 ± 利妥昔单抗方案治疗。

###### ② 非胃原发 MALT 淋巴瘤

I 期或局限 II 期的非胃 MALT 淋巴瘤, ISRT 具有良好疗效<sup>[171-172]</sup>; 利妥昔单抗也可以作为治疗选择<sup>[173]</sup>; 对于某些特定部位的 MALT 淋巴瘤(如肺、甲状腺、结肠、小肠、乳腺等), 可选择手术

切除, 如切缘阳性, 术后应该接受局部区域 ISRT, 切缘阴性可以选择观察。IV 期非胃 MALT 淋巴瘤可选择 ISRT, 也可按晚期淋巴结 MZL 治疗。局部复发的患者可选择 ISRT 或按晚期淋巴结 MZL 治疗; 病变范围广泛的复发患者, 若无治疗指征可以观察, 有治疗指征患者可参考淋巴结 MZL 的二线及后线治疗。

##### (2) 淋巴结 MZL

① I ~ II 期患者: I 期和局限 II 期患者推荐 ISRT, 也可考虑 ISRT + 利妥昔单抗 ± 化疗或来那度胺, I 期伴有腹腔内大包块者可以考虑利妥昔单抗 ± 化疗或来那度胺; 广泛 II 期的患者推荐利妥昔单抗 ± 化疗或来那度胺 ± ISRT, 或可选择观察等待。

② III ~ IV 期患者: 无治疗指征的 III ~ IV 期患者推荐观察等待; 具有治疗指征的患者推荐利妥昔单抗联合其他药物(BR 方案、R-CHOP 方案、R-CVP 方案、R2 方案), 也可参加合适的临床试验或行姑息性 ISRT。治疗指征包括出现淋巴瘤相关症状、影响器官功能、继发于淋巴瘤的血细胞减少、大肿块、疾病持续进展或有合适的临床试验。

③ 一线治疗后的巩固治疗: 一线治疗后达到 CR 或 PR 的患者可以选择观察随诊或利妥昔单抗维持治疗。

④ 二线及后线治疗: 一线治疗后出现复发或进展的患者, 如无治疗指征, 常能够再次从观察等待中获益。进展及复发或难治患者的治疗指征和一线治疗指征类似。进展及复发患者需要再次进行肿瘤组织活检, 以明确是否出现病理类型转化, 尤其是对于出现 LDH 升高、局部淋巴结持续增大、出现结外受累和出现新症状的患者。治疗方案参考 FL<sup>[163, 173-177]</sup>。

##### (3) SMZL

① 无脾大者: 无脾大、无症状或无进展性血细胞减少的 SMZL 患者可以观察随诊。

② 脾大伴 HCV 阳性者: 脾大伴 HCV 阳性的患者应评价肝功能, 如无禁忌证, 应行抗 HCV 治疗。对于 HCV 阳性的 SMZL 患者, 合适的抗病毒治疗显示出良好疗效; 抗病毒治疗无效或者有禁忌证的 HCV 阳性患者应该按照 HCV 阴性患者的治疗原则进行治疗。

③ 脾大伴 HCV 阴性者: 脾大伴 HCV 阴性的患者如无症状, 可观察随诊。有症状的患者可以采取利妥昔单抗单药治疗, 后续可选择维持或不维持

治疗。利妥昔单抗治疗无效的患者可采取脾切除。

④复发患者：复发患者若无治疗指征可选择观察随诊。若有治疗指征可采用脾切除、姑息性 ISRT、含利妥昔单抗的联合治疗方案或参考淋巴瘤 MZL 的二线及后线治疗。

(五) 慢性淋巴细胞白血病 / 小淋巴细胞淋巴瘤 (chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, CLL/SLL)

CLL/SLL 在欧美国家占 NHL 的 7% ~ 10%，是欧美国家最常见的白血病类型，在美国所有白血病患者中占 25% ~ 30%<sup>[178]</sup>。中国 CLL/SLL 的发病率较低，占 NHL 的 6% ~ 7%<sup>[179]</sup>。中位发病年龄 65 岁，男女比例 (1.5 ~ 2.0) : 1<sup>[178]</sup>。

### 1. 诊断和分期

CLL/SLL 属于惰性 B 细胞淋巴瘤，CLL 和 SLL 是同一种疾病的不同表现，CLL 以骨髓和外周血受累为主要特征，SLL 通常以淋巴结病变为主。

(1) 诊断：CLL 的诊断标准主要包括：①外周血单克隆 B 淋巴细胞 (CD19 阳性细胞) 计数

≥ 5 × 10<sup>9</sup>/L，且持续至少 3 个月；②外周血涂片形态学表现为小的、成熟的淋巴细胞显著增多；外周血淋巴细胞中不典型的淋巴细胞及幼稚淋巴细胞 ≤ 55%；③典型流式细胞免疫表型为 CD19 (+)、CD5 (+)、CD23 (+)、CD200 (+)、CD10 (-)、FMC7 (-)、CD43 (+)；sIg、CD20 及 CD79b 弱表达。SLL 的确诊必须依赖组织病理学和 IHC，临床特征包括：①淋巴结和 (或) 肝脾肿大；②无血细胞减少；③外周血单克隆 B 淋巴细胞计数 < 5 × 10<sup>9</sup>/L。推荐进行 FISH 检测：+12、del(11q)、del(13q) 和 del(17p)。推荐检测 TP53、免疫球蛋白重链可变区 (immunoglobulin heavy chain variable region, IGHV) 基因突变状态和 CpG 寡核苷酸刺激核型。这些检测有助于预后判断和治疗决策。

(2) 分期：由于 CLL 患者普遍存在骨髓和外周血受累，多采用 Binet 分期<sup>[17]</sup>或 Rai 分期<sup>[18]</sup> (表 14)。SLL 采取 Lugano 分期 (表 2)。

表 14 慢性淋巴细胞白血病的 Binet 分期和 Rai 分期

分期	定义	
<b>Binet 分期</b>		
A 期	Hb ≥ 100 g/L, PLT ≥ 100 × 10 <sup>9</sup> /L, < 3 个淋巴区受累	
B 期	Hb ≥ 100 g/L, PLT ≥ 100 × 10 <sup>9</sup> /L, ≥ 3 个淋巴区受累	
C 期	Hb < 100 g/L 和 (或) PLT < 100 × 10 <sup>9</sup> /L, 任意数目淋巴区受累	
<b>Rai 分期</b>		
0 期	单克隆 B 淋巴细胞计数 ≥ 5 × 10 <sup>9</sup> /L 和 (或) 骨髓可见 > 40% 淋巴细胞	风险程度 低
I 期	0 期伴淋巴结肿大	中
II 期	0 ~ I 期伴肝和 (或) 脾肿大	中
III 期	0 ~ II 期伴 Hb < 110 g/L 或血细胞比容 < 33%	高
IV 期	0 ~ III 期伴 PLT < 100 × 10 <sup>9</sup> /L	高

注：Hb：血红蛋白；PLT：血小板

### 2. 治疗

Lugano 分期为 I 期的 SLL 可选择 20 ~ 30 Gy 放疗。Rai 分期为 0 ~ II 期的 CLL 或 Lugano 分期为 II ~ IV 期的 SLL 患者，如无治疗指征可以观察等待；有治疗指征时按照 FISH 检测 del(17p)、TP53 突变、CpG 寡核苷酸刺激核型及 IGHV 基因突变结果、患者体能状态和合并症情况，选择相应的治疗方案。Rai 分期为 III ~ IV 期的 CLL 患者如有进行性血细胞减少，根据 FISH 检测 del(17p)、TP53 突变、CpG 寡核苷酸刺激核型及 IGHV 基因

突变结果、患者体能状态和合并症情况，选择相应的治疗方案。

#### (1) 治疗指征

具备下列任意一项即可开始治疗：有合适的临床试验；出现明显的疾病相关症状，如严重乏力、盗汗、无明显原因体重下降 (6 个月内下降 ≥ 10%) 和非感染性发热；脏器功能受损；持续增大的大肿块，如脾大超过左肋缘下 6 cm、淋巴结长径 > 10 cm；进行性贫血或进行性血小板下降；类固醇难治的自身免疫性血细胞减少；进行性

淋巴细胞增多,如 2 个月内增多 > 50% 或淋巴细胞倍增时间 (lymphocyte doubling time, LDT) < 6 个月 (淋巴细胞 > 30 × 10<sup>9</sup>/L 开始计算 LDT), 排除导致淋巴细胞增多的其他因素。

(2) 一线治疗

①无 del(17p) / TP53 突变的 CLL/SLL 患者

(a) 首先推荐泽布替尼 (zanubrutinib) 或维奈克拉 (venetoclax) 联合奥妥珠单抗。(b) 其他一线治疗方案包括: 伊布替尼、苯达莫司汀 + CD20 单抗、苯丁酸氮芥 + 奥妥珠单抗、奥妥珠单抗、高剂量甲强龙 + CD20 单抗、伊布替尼 + CD20 单抗、伊布替尼 + 维奈克拉等 [180-186]。(c) 对于 IGHV 有突变且年龄 < 65 岁的患者, 可选择 FCR 方案 (氟达拉滨 + 环磷酰胺 + 利妥昔单抗) [187]。

②具有 del(17p) 或 TP53 突变的 CLL/SLL 患者

(a) 首先推荐泽布替尼或维奈克拉联合奥妥珠单抗。(b) 其他可选择的一线方案包括: 高剂量甲强龙 + CD20 单抗、伊布替尼、奥妥珠单抗、伊布替尼 + 维奈克拉等。

基于 RESONATE-2 研究结果 [188-189], 伊布替尼于 2016 年 3 月 4 日被美国 FDA 批准用于 CLL 患者的一线治疗。基于 CLL14 研究结果 [190] 和 ELEVATE-TN 研究结果 [191], 美国 FDA 分别于 2019 年 5 月 15 日和 2019 年 11 月 21 日批准维奈克拉 + 奥妥珠单抗方案和阿卡替尼 (acalabrutinib) 单药一线治疗 CLL/SLL 成人患者。基于 ALPINE 和 SEQUOIA 研究 [192-193], 2023 年 1 月 20 日美国 FDA 批准泽布替尼用于治疗 CLL/SLL 成人患者。

(3) BTK 抑制剂和维奈克拉为基础的方案治疗后复发或难治 CLL/SLL 患者推荐的治疗方案包括: 奥布替尼、PI3K 抑制剂、FCR、苯达莫司汀 + 利妥昔单抗、来那度胺 ± 利妥昔单抗、高剂量甲强龙 + CD20 单抗等。

伊布替尼于 2014 年 2 月 12 日被美国 FDA 批准用于治疗既往接受过至少一次治疗的 CLL, 于 2017 年 8 月 30 日被中国 NMPA 批准上市, 用于既往至少接受过一种治疗的 CLL/SLL。基于一项 II 期临床研究结果 [194], 泽布替尼 2020 年 6 月 3 日被中国 NMPA 批准用于既往至少接受过 1 种方案治疗的 CLL/SLL 患者。奥布替尼于 2020 年 12 月 25 日被中国 NMPA 批准上市, 用于既往至少接受过 1 种方案治疗的成人 CLL/SLL 患者 [195]。2018 年 6 月 8 日美国 FDA 批准维奈克拉与利妥昔

单抗联合用于既往至少接受过一种方案治疗、或不伴 del(17p) 的 CLL/SLL 患者的治疗 [196]。另外, 艾德拉尼 [197]、奥法木单抗 (ofatumumab) [198] 和度维利塞 [158, 199] 分别于 2014 年 7 月 23 日、2017 年 6 月 23 日和 2018 年 9 月 24 日被美国 FDA 批准用于复发或难治 CLL/SLL 的治疗, 但艾德拉尼和奥法木单抗目前未被中国 NMPA 批准上市, 中国 NMPA 尚未批准度维利塞用于治疗 CLL/SLL。

3. 预后

CLL/SLL 患者中位生存时间约 10 年, 但患者预后具有异质性。临床、实验室指标以及分子生物学标志物可作为判断预后的因素。目前常用慢性淋巴细胞白血病国际预后指数 (chronic lymphocytic leukemia international prognostic index, CLL-IPI) 评估预后 (表 15), 0 ~ 1 分为低危; 2 ~ 3 分为中危; 4 ~ 6 分为高危; 7 ~ 10 分为极高危 [200]。CLL-IPI 低危、中危、高危、极高危者 5 年 OS 率分别为 93.2%、79.3%、63.3% 和 23.3% [200]。对于中国 CLL/SLL 患者, CLL-IPI 低危、中危、高危、极高危者 5 年 OS 率分别为 97.6%、83.7%、67.8% 和 55.2% [201]。近年来发现, 微小残留 (minimal residual disease, MRD) 与 CLL/SLL 患者的治疗反应和预后密切相关, 有望成为疗效监测和指导治疗的有效手段 [202-203]。

表 15 慢性淋巴细胞白血病国际预后指数评分

预后因素	分值
TP53 基因缺失或突变	4
IGHV 基因无突变	2
β <sub>2</sub> 微球蛋白 > 3.5 mg/L	2
Rai 分期为 I ~ IV 期或 Binet 分期为 B ~ C 期	1
年龄 > 65 岁	1

注: IGHV: 免疫球蛋白重链可变区

(六) 套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL)

MCL 在美国和欧洲约占成人 NHL 的 7% [204-205], 在中国约占所有 NHL 的 5% [179], 是一类兼具惰性和侵袭性淋巴瘤特征的 NHL。男性患者多于女性患者, 诊断时的中位年龄约为 65 岁。

1. 病理特征

MCL 需要结合组织学形态和分子表型进行诊断, 其典型的免疫表型为 CD5 (+)、CD19 (+)、CD20 (+), CD23 (-) 或弱 (+)、Cyclin D1 (+)、CD43 (+), 强表达 sIgM 或 IgD, 但通常 CD10 (-)、

CD11c (-)、BCL6 (-)。病理特征是 t(11; 14) (q13; q32) 和 CyclinD1 过度表达。分子遗传学改变包括 *CCND1*、*ATM*、*TP53* 等基因突变。另外, *Ki-67* 作为预后指标也应当进行检测<sup>[206]</sup>。在接受传统治疗的 MCL 患者中, *TP53* 基因突变与更差的预后相关, 进行 *TP53* 基因检测有助于判断患者预后<sup>[207]</sup>。WHO-HAEM5 将 MCL 进一步分为经典型 MCL、白血病型非淋巴结性 MCL、原位套细胞瘤变<sup>[22]</sup>。

## 2. 治疗

MCL 目前尚无标准治疗方案, 新的小分子靶向药物和 CAR-T 治疗显著提高了疗效。

### (1) 一线治疗

#### I 期或不伴有大包块的 II 期 MCL

① I 期和不伴有大包块的局限 II 期患者, 推荐采用 ISRT, 或含利妥昔单抗的常规剂量免疫化疗方案 ± ISRT。不伴大包块的非局限 II 期患者, 推荐含利妥昔单抗的常规剂量免疫化疗方案。

② 伴有大包块的 II 期或 III ~ IV 期患者需根据病理及临床特征、是否有 *TP53* 突变选择不同的治疗策略。

(a) 不伴有 *TP53* 突变的经典型 MCL 需判断是否适合 AHSCT。不适合 AHSCT 的患者: 首先推荐参加合适的临床试验, 或选择苯达莫司汀 + 利妥昔单抗、R-CHOP 方案<sup>[208-209]</sup>、VR-CAP 方案 (硼替佐米 + 利妥昔单抗 + 环磷酰胺 + 多柔比星 + 泼尼松)<sup>[210]</sup>、R2 方案<sup>[211]</sup>、改良的 R-HyperCVAD 方案 (适用于 > 65 岁患者)、RBAC500 方案 (利妥昔单抗、苯达莫司汀、阿糖胞苷) 等。诱导治疗达到 CR 的患者应采用利妥昔单抗维持治疗。适合 AHSCT 的患者: 推荐参加合适的临床试验或采用高强度诱导治疗方案。高强度诱导治疗方案包括 R-DHA + 铂类 (卡铂、顺铂或奥沙利铂) 方案、R-CHOP 与 R-DHAP 交替方案、NORDIC 方案 (高剂量 R-CHOP 与利妥昔单抗 + 高剂量阿糖胞苷交替)、R-HyperCVAD 方案、BR 序贯利妥昔单抗 + 高剂量阿糖胞苷、BR 方案等。诱导治疗达到 CR 后行 AHSCT 巩固治疗, 之后应用利妥昔单抗维持治疗 3 年。

(b) 伴 *TP53* 突变的经典型 MCL 对传统细胞毒药物联合治疗方案疗效欠佳, 强烈推荐参加临床试验。

惰性 MCL 对于无症状或无治疗指征的患者, 可以观察随访。需要治疗的患者, 参考经典型 MCL 治疗。

### (2) 复发或难治患者的治疗

首先推荐伊布替尼 ± 利妥昔单抗、泽布替尼或奥布替尼<sup>[201-204]</sup>、来那度胺 + 利妥昔单抗<sup>[205]</sup>。其他可选择的方案包括: BR 方案、RBAC500 方案、硼替佐米 ± 利妥昔单抗<sup>[212]</sup>、R-DHA + 铂类 (卡铂、顺铂或奥沙利铂) 方案、R-GemOx 方案、伊布替尼 + 来那度胺 + 利妥昔单抗、伊布替尼 + 维奈克拉、维奈克拉 + 来那度胺 + 利妥昔单抗、维奈克拉 ± 利妥昔单抗、CAR-T 治疗等。基于一项 II 期临床研究结果<sup>[213-214]</sup>, 美国 FDA 于 2013 年 11 月 13 日批准伊布替尼用于一线治疗失败的 MCL 患者的治疗。2017 年 8 月 30 日, 中国 NMPA 批准伊布替尼上市, 用于既往至少接受过 1 种方案的 MCL 患者的治疗。美国 FDA 和中国 NMPA 分别于 2019 年 11 月 15 日和 2020 年 6 月 3 日批准泽布替尼上市, 用于既往接受过至少 1 种方案治疗的成人 MCL 患者的治疗<sup>[213-214]</sup>。2020 年 12 月 25 日, 奥布替尼被中国 NMPA 批准上市, 适应证为既往至少接受过 1 种方案治疗的 MCL 患者的治疗<sup>[215]</sup>。2023 年 3 月 22 日中国 NMPA 批准阿可替尼上市, 用于治疗既往至少接受过一种治疗的成人 MCL 患者<sup>[216]</sup>。二线治疗后可采用 allo-HSCT 巩固治疗。2020 年 7 月 24 日, 美国 FDA 批准了 CD19 CAR-T 产品 tecartus (brexucabtagene autoleucel) 用于治疗复发或难治 MCL<sup>[217-218]</sup>。

### 3. 预后因素

MCL 不良预后因素包括 *TP53* 突变或缺失、*Ki-67* > 30%、胚泡样和多形性细胞样转化等<sup>[219]</sup>。相比 IPI, 简易套细胞淋巴瘤国际预后评分系统 (mantle cell lymphoma international prognostic index, MIPI) 对 MCL 的预后分层效果更好, 被广泛应用 (表 16)<sup>[220-221]</sup>。结合 *Ki-67* 和 MIPI 的联合评分系统被认为能够更好地预测 MCL 患者的预后 (表 17)。其中 0 ~ 3 分为低危组, 4 ~ 5 分为中危组, 6 ~ 11 分为高危组<sup>[222]</sup>。

表 16 简易套细胞淋巴瘤国际预后评分系统

评分 (分)	年龄 (岁)	ECOG PS (分)	LDH 值 / 正常值	WBC ( $\times 10^9/L$ )
0	< 50	0 ~ 1	< 0.67	< 6.70
1	50 ~ 59	—	0.67 ~ 0.99	6.70 ~ 9.99
2	60 ~ 69	2 ~ 4	1.00 ~ 1.49	10.00 ~ 14.99
3	≥ 70	—	≥ 1.50	≥ 15.00

注: ECOG: 东部肿瘤协作组; PS: 体能状态; LDH: 乳酸脱氢酶; WBC: 白细胞; —: 无数据

表 17 MIPI 联合 Ki-67 评估套细胞淋巴瘤患者预后

MIPI-c 预后	MIPI 预后	Ki-67 (%)
低危组	低危组	< 30
低中危组	低危组	≥ 30
	中危组	< 30
高中危组	中危组	≥ 30
	高危组	< 30
高危组	高危组	≥ 30

注: MIPI: 套细胞淋巴瘤国际预后评分; MIPI-c: MIPI 联合

### (七) 伯基特淋巴瘤 (Burkitt lymphoma, BL)

BL 占有 NHL 的 1% ~ 3%, 占儿童 NHL 的 40%。BL 属于高度侵袭性 NHL, 可分为地方流行型、散发型和免疫缺陷相关型等 3 个变异型。散发型 BL 主要见于发达国家, 占成人 NHL 的 1% ~ 5%, 占儿童淋巴瘤的 30%, 主要发生在儿童和青年, 男女比例为 3 : 1 ~ 2 : 1, EBV 阳性率 < 30%; 地区性 BL 主要见于赤道附近的非洲国家, 占该地区儿童肿瘤的 30% ~ 50%, 与 EBV 及地方性疟疾感染高度相关, EBV 阳性率 > 95%; 免疫缺陷相关性 BL 主要见于 HIV 感染人群或器官移植的患者<sup>[223]</sup>。

#### 1. 临床特点

地方型 BL 最常出现下颌骨病灶, 可以累及远端回肠、肾、乳腺和长骨等结外组织和器官。散发型成人 BL 以腹腔大肿块, 特别是回盲部肿块为常见临床表现, 面部特别是下颌骨受累罕见。BL 是细胞倍增周期最短的肿瘤, 生长迅速。BL 结外受侵常见, 头颈、腹部、骨髓和中枢神经系统等是其常见的受累部位。

#### 2. 病理诊断

经典型 BL 形态学表现为较均一的中等大小肿瘤性 B 细胞弥漫增生, 核分裂象及凋亡很明显, 常见星空现象。肿瘤细胞起源于生发中心, 免疫表型常表现为 sIgM (+)、单一轻链 (+)、CD19 (+)、CD20 (+)、CD22 (+)、c-Myc (+)、CD10 (+) 和 BCL-6 (+)、BCL-2 (-)、CD5 (-)、CD23 (-)、MUM-1 (-) 和 TdT (-)。增殖指数非常高, Ki-67 阳性率近 100%。即使形态学、免疫表型都为典型的 BL, 也要采用 FISH 进行 MYC 检测, 其中 t(8; 14) 占约 80%, t(2; 8) 和 t(8; 22) 占 15%; 鉴别诊断包括伴 MYC 和 BCL2 重排的高级别 B 细胞淋巴瘤和高级别 B 细胞淋巴瘤伴 11q 异常。EBV 检测和 ERBR 检测对 BL 是必需的,

约 100% 的地区型 BL、30% 的散发型 BL 及 40% 的免疫缺陷型 BL 存在 EBV 感染。

2016 年 WHO 造血与淋巴系统肿瘤分类新提出“伴 11q 异常 BL”, 其基因表达谱和临床特点与经典 BL 类似, 但无 MYC 基因异常, 而是具有 11q 染色体改变。WHO-HAEM5 将“伴 11q 异常 BL”更名为“高级别 B 细胞淋巴瘤伴 11q 异常”, 并建议对 EBV 阳性 BL 和 EBV 阴性 BL 这两种亚型进行区分, 与 EBV 阴性 BL 相比, EBV 阳性 BL 的体细胞超突变水平更高<sup>[221]</sup>。

### 3. 治疗

#### (1) 一线治疗

BL 患者的一线治疗以化疗为主, 一般不推荐放疗, 即便为局限性病变也应采取全身治疗的策略, 诊断后应尽早开始治疗, 采用短疗程高强度的多药联合化疗方案。联合利妥昔单抗可以改善患者长期生存, 特别是 > 60 岁的患者获益更大。应进行 CNS 预防性治疗, 并充分预防肿瘤溶解综合征的发生。LDH 正常、I 期且腹腔肿块完全切除或单个腹腔外肿块直径 < 10 cm 的患者为低危患者, 此外均为高危患者。无论低危或高危患者, 均可参加合适的临床试验。< 60 岁的低危患者可以选择的诱导治疗方案包括 CODOX-M-R 方案 (环磷酰胺 + 长春新碱 + 阿霉素 + 高剂量甲氨蝶呤 + 利妥昔单抗)<sup>[223]</sup>、DA-EPOCH-R 方案<sup>[224]</sup> 或 R-HyperCVAD 方案<sup>[225]</sup>; < 60 岁的高危患者, 可以选择 CODOX-M-R 或 R-HyperCVAD 方案, 不能耐受强化疗方案的患者可以选择 DA-EPOCH-R 方案, 治疗起始合并症状性 CNS 受累的患者治疗中应包含能透过血脑屏障的药物。对于 ≥ 60 岁的低危和高危患者, 推荐 DA-EPOCH-R 方案治疗。

#### (2) 复发或难治患者的治疗

若患者一线治疗后 6 个月以上疾病复发, 则推荐参加合适的临床试验, 或接受二线方案治疗, 或进行最佳支持治疗。二线化疗可采用 DA-EPOCH 方案、R-ICE 方案、R-GDP 方案、R-IVAC 方案 (利妥昔单抗 + 依托泊苷 + 异环磷酰胺 + 阿糖胞苷)、高剂量阿糖胞苷 + 利妥昔单抗等方案。二线治疗后若患者达 CR, 可考虑 AHSCT ± ISRT, 或考虑 allo-HSCT ± ISRT; 若患者达 PR, 则继续进行二线方案治疗、AHSCT ± ISRT 或 allo-HSCT ± ISRT; 若患者为 SD 或 PD, 则推荐参加合适的临床试验或包括姑息性 ISRT 在内的最佳支持治疗。若患者一线治疗后 6 个月内复发, 则考虑参

加合适的临床试验或最佳支持治疗。有临床研究结果显示, BL 患者可能从 CAR-T 治疗、免疫检查点抑制剂、双特异性抗体和抗体偶联药物治疗中获益<sup>[226]</sup>。

#### 4. 预后因素

成人 BL 总体预后差于儿童和青少年, 90% 以上的儿童及青少年 BL 患者在高剂量化疗下可以得到治愈, 75% ~ 85% 的成人 BL 患者可以得到长期缓解<sup>[227]</sup>。成人 BL-IPI 包括了 4 个独立不良预后因素: ①年龄  $\geq 40$  岁; ② ECOG PS 评分  $\geq 2$  分; ③ LDH 水平  $> 3$  倍正常上限值; ④ CNS 受累。该评分系统将成人 BL 患者分为低风险组 (0 个危险因素)、中风险组 (1 个危险因素) 和高风险组 ( $\geq 2$  个危险因素), 不同风险组患者的 3 年 PFS 率分别为 92%、72% 和 53%, 3 年 OS 率分别为 96%、76% 和 59%<sup>[228]</sup>。

(八) 外周 T 细胞淋巴瘤, 非特指型 (peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified, PTCL-NOS)

PTCL 是起源于胸腺后成熟 T 细胞和 NK 细胞的一组异质性肿瘤。WHO-HAEM4 中提出 PTCL 包括白血病型或播散型、淋巴结型、结外型 and 皮肤型<sup>[229]</sup>。在欧美国家, PTCL 占 NHL 的 10% ~ 15%<sup>[230]</sup>, 我国为 21.4%<sup>[179]</sup>。在欧美人群中, PTCL 亚型发病率由高到低依次为 PTCL-NOS、血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤 (angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL)、结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型 (extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, ENKTL)、成人 T 细胞白血病 / 淋巴瘤、间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 阳性 ALCL 和 ALK 阴性 ALCL, 发病率分别为 25.9%、18.5%、10.4%、9.6%、6.6% 和 5.5%, 其他类型 PTCL 相对少见<sup>[231]</sup>。在中国, ENKTL 是最常见的 PTCL 亚型, 其次为 PTCL-NOS、AITL、ALK 阳性及阴性 ALCL, 发病率分别为 28.16%、19.88%、13.84%、7.34% 和 4.21%<sup>[179]</sup>。与 WHO 第 4 修订版造血和淋巴组织肿瘤分类相比, WHO-HAEM5 加入了 T 细胞为主的肿瘤样病变概念, 包括菊池病 (Kikuchi-Fujimoto 病)、惰性 T 淋巴细胞增殖和自身免疫性淋巴增生综合征。

#### 1. 临床表现

PTCL-NOS 常见于中老年人, 中国医学科学院肿瘤医院 2006—2017 年 240 例 PTCL 患者的回顾性分析结果显示, 中位发病年龄为 51

(12 ~ 84) 岁, 无明显性别差异, PTCL-NOS 约占 PTCL 患者的 42.5%<sup>[227]</sup>。PTCL-NOS 多表现为浅表淋巴结肿大, 半数患者伴有 B 症状。结外常累及皮肤及皮下组织、肝脾、消化道、甲状腺和骨髓等。初诊时多为 III ~ IV 期。

#### 2. 病理诊断

PTCL-NOS 由于其在形态学、免疫学、遗传学和临床表现上均无特异性, 所以只有在排除其他独立亚型的 T 细胞淋巴瘤后, 方能做出 PTCL-NOS 的诊断。组织病理学表现为异型的淋巴细胞分布于副皮质区或弥漫分布。肿瘤细胞通常会丢失一种或多种成熟 T 细胞抗原 (CD2、CD3、CD5 或 CD7 等), 表达 T 细胞受体 (T-cell receptor, TCR) (多为  $\alpha$  或  $\beta$  型), 一般不表达 B 细胞相关抗原。PTCL-NOS 的 TCR 基因常表现为克隆性重排。PTCL-NOS 包括 2 种亚型, 分别为 PTCL-GATA3 和 PTCL-TBX21, PTCL-GATA3 亚型具有统一的分子遗传谱, 具有 2 型辅助性 T 细胞的转录特征, 而 PTCL-TBX21 亚型异质性较大, 可能伴随细胞毒基因 (*GZMK*、*GZMH*、*GZMM*、*GNLY*、*PRF*、*LYZ*) 的表达和侵袭性行为, 具有 1 型辅助性 T 细胞的转录特征<sup>[232]</sup>。需注意鉴别滤泡辅助 T 细胞来源的淋巴瘤, 需免疫组化检测 CD10、PD-1、BCL6、CXCL13、ICOS, 有条件的可以进行 *RHOA*、*TET2*、*DNMT3A*、*IDH2* 基因突变检测。此外, 当 DLBCL 的细胞多形性明显时, 酷似 T 细胞特点, 也需要进行鉴别, 所以 B 细胞标志物 (如 CD20 和 PAX5 等) 的检查不可缺少。在伴有多量浆细胞增生时, 注意浆细胞的克隆性。

#### 3. 治疗

PTCL-NOS 最佳治疗方案和治疗策略仍在探索中, 首先推荐参加合适的临床试验。若无合适的临床试验, 对 IPI 低危或低中危的 I ~ II 期患者给予 4 ~ 6 个周期化疗  $\pm$  局部放疗  $\pm$  AHSCT。对于 IPI 高危或高中危的 I ~ IV 期患者, 给予 6 ~ 8 个周期化疗  $\pm$  局部放疗  $\pm$  AHSCT。对于复发或难治 PTCL-NOS 患者, 推荐参加合适的临床试验, 或应用二线方案治疗, 或姑息性放疗。

#### (1) 一线治疗

一线推荐方案包括 CHOEP 方案 (环磷酰胺 + 长春新碱 + 多柔比星 + 依托泊苷 + 泼尼松)、CHOP 方案、DA-EPOCH 方案、维布妥昔单抗 + CHP 方案 (环磷酰胺 + 多柔比星 + 泼尼松) (适用于 CD30 阳性的患者); 其他推荐方案还包括



CHOP 方案序贯 IVE 方案（异环磷酰胺 + 依托泊苷 + 表柔比星）、HyperCVAD 方案。一线治疗达到 CR 的患者可随诊观察或进行 AHSCT。AHSCT 能否改善患者生存尚缺乏前瞻性临床研究证实。但基于单臂的前瞻性或回顾性临床研究结果<sup>[233-237]</sup>，推荐患者进行 AHSCT，尤其是 IPI 评分比较高的患者。对于局限期诱导化疗达 CR 的患者，也可考虑进行巩固放疗<sup>[238]</sup>。一线化疗未达 CR 的患者，参照复发或难治患者的治疗原则。

### （2）复发或难治患者的治疗

首先推荐参加合适的临床试验，否则接受二线治疗（包括局部放疗）。二线治疗方案的选择要结合是否计划进行移植、患者体能状态和药物不良反应等因素综合考虑。二线全身治疗后获得 CR 或 PR 的患者序贯 AHSCT 或 allo-HSCT。二线治疗的单药方案包括西达本胺（chidamide）<sup>[239-240]</sup>、贝利司他（belinostat）<sup>[241]</sup>、罗米地辛（romidepsin）<sup>[242-243]</sup>、普拉曲沙（pralatrexate）<sup>[244]</sup>、维布妥昔单抗（针对 CD30 阳性 PTCL）<sup>[245]</sup>、克唑替尼（crizotinib，针对 ALK 阳性 PTCL）<sup>[246]</sup>、吉西他滨<sup>[247]</sup>、PD-1 单抗<sup>[248]</sup>、苯达莫司汀<sup>[249]</sup>、来那度胺<sup>[250]</sup>、硼替佐米<sup>[251]</sup>、度维利塞<sup>[252]</sup>等；可供选择的联合化疗方案包括 DHAP 方案<sup>[253]</sup>、ESHAP 方案<sup>[254]</sup>、GDP 方案<sup>[255-256]</sup>、GemOx 方案、GVD 方案<sup>[257]</sup>、ICE 方案<sup>[258]</sup>等。基于关键性注册 II 期临床试验 CHIPEL 研究结果<sup>[239]</sup>，中国 NMPA 于 2014 年 12 月 23 日批准西达本胺上市，用于既往至少接受过 1 次全身化疗的复发或难治 PTCL 患者的治疗。上市后真实世界临床研究的结果与注册临床研究结果一致<sup>[259]</sup>。基于一项 II 期临床研究结果<sup>[260]</sup>，2020 年 8 月 28 日中国 NMPA 批准普拉曲沙上市，用于复发或难治性 PTCL 患者的治疗。基于前期临床研究结果<sup>[261-262]</sup>，2022 年 1 月 7 日，米托蒽醌脂质体（mitoxantrone hydrochloride liposome）被中国 NMPA 批准上市，用于既往至少经过一线标准治疗的复发或难治 PTCL 成人患者的治疗。

### （3）预后

PTCL-NOS 总体预后差于侵袭性 B 细胞淋巴瘤，国外数据显示 PTCL-NOS 患者的 5 年 OS 率约为 30%<sup>[231]</sup>。中国医学科学院肿瘤医院 2006—2017 年 240 例接受标准一线治疗 PTCL 患者的 5 年 PFS 率和 OS 率分别为 30.4% 和 48.8%<sup>[227]</sup>。中国医学科学院肿瘤医院 PTCL 患者一线接受 CHOP、CHOPE 和 GDP 方案的中位 PFS 分别为

6.0 个月、15.3 个月和 9.7 个月，1 年 OS 率分别为 65.0%、83.3% 和 100%<sup>[263]</sup>。

PTCL 预后评分系统包括 IPI 和 PTCL-NOS 预后指数（prognostic index for PTCL-NOS, PIT），PIT 的危险因素包括：①年龄 > 60 岁；② LDH 增高 > 正常值；③ ECOG PS 2 ~ 4 分；④ 骨髓受侵。具有 1 个、2 个、3 个、4 个危险因素的患者 5 年 OS 率分别为 62.3%、52.9%、32.9%、18.3%<sup>[264]</sup>。

### （九）结外 NK/T 细胞淋巴瘤，鼻型（extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, ENKTL）

ENKTL 是 EBV 相关淋巴瘤，90% 以上的患者肿瘤组织中 EBV 呈阳性。ENKTL 在亚洲和南美洲较常见，欧美极少见，绝大部分原发于结外。

#### 1. 临床表现

ENKTL 多见于男性，发病年龄较低，B 症状常见。肿瘤常局限于鼻腔或直接侵犯邻近结构或组织，邻近器官或结构受侵以同侧上颌窦和筛窦最常见，其他依次为鼻咽、局部皮肤、硬腭、软腭、眼球和口咽等，较少有远处淋巴结受侵或结外器官受侵。I ~ II 期患者占 70% ~ 90%，III ~ IV 期患者占 10% ~ 30%，III ~ IV 期患者常出现皮肤、胃肠道、睾丸受累和肝脾肿大<sup>[265]</sup>。

#### 2. 病理诊断

ENKTL 病理学特征为弥漫性淋巴瘤细胞浸润，呈血管中心性、血管破坏性生长，导致组织缺血坏死及黏膜溃疡。组织坏死很常见，是导致 ENKTL 漏诊的主要原因。ENKTL 诊断所需 IHC 标志物包括 CD3ε、CD56、CD2、CD4、CD5、CD7、CD8、CD45RO、CD20、PAX5、TIA-1、granzyme B、Ki-67 及 EBER 等。典型的 ENKTL 免疫表型为 CD2 (+)、CD3ε (+)、CD56 (+)、TIA-1 (+)、granzyme B (+) 和 EBER (+)。EBER 阴性时诊断要谨慎，如果 CD56 (+)、CD3ε (+)、细胞毒标志物均表达可以诊断 ENKTL，如果 CD3ε (-)、CD56 (-)，则诊断 PTCL-NOS。60% ~ 90% 的 ENKTL 无 TCR 基因重排。ENKTL 还需注意与未分化癌相鉴别，应增加 CK、EMA 等上皮标志物检测。

#### 3. 治疗

##### （1）一线治疗

任何期别的 ENKTL 患者参加合适的临床试验都是最佳选择。无危险因素 I 期 ENKTL 患者（年龄 < 60 岁、ECOG PS 0 ~ 1 分、LDH 正常、I 期无原发肿瘤局部广泛侵犯）可接受单纯放疗<sup>[266]</sup>。

有危险因素 I 期或 II 期患者,可采用序贯化放疗、同步化放疗或夹心化放疗<sup>[267-271]</sup>。由于 ENKTL 对含蒽环类药物的方案疗效不佳,推荐含左旋门冬酰胺酶或培门冬酶为基础的化疗方案,包括 P-GemOx 方案(吉西他滨+培门冬酶+奥沙利铂)、DDGP 方案(顺铂+地塞米松+吉西他滨+培门冬酶)、剂量调整的 SMILE 方案(甲氨蝶呤+亚叶酸钙+异环磷酰胺+美司钠+地塞米松+依托泊苷+左旋门冬酰胺酶)和 AspaMetDex 方案(培门冬酶+高剂量甲氨蝶呤+地塞米松)等。

III 期或 IV 期鼻型 ENKTL 和任何期别的鼻外型 ENKTL 患者可以采用左旋门冬酰胺酶或培门冬酶为基础的联合化疗方案 ± 放疗<sup>[272-274]</sup>。小样本前瞻性研究结果显示,应用 PD-1 单抗联合 P-GemOx 方案治疗晚期 NK/T 细胞淋巴瘤具有潜在疗效<sup>[275]</sup>。

(2) 复发或难治患者的治疗

首先推荐合适的临床试验。其他推荐方案包括单药或多药联合方案治疗。单药包括西达本胺、维布妥昔单抗(用于 CD30 阳性的患者)、普拉曲沙、PD-1 单抗等。多药联合方案包括含门冬酰胺酶的联合化疗方案(若一线未使用)、DHAP 方案、DHAX 方案、ESHAP 方案、GDP 方案、GemOx 方案和 ICE 方案,PD-1 单抗与西达本胺或去甲基化药物(地西他滨或阿扎胞苷)联合,有可能提高疗效<sup>[276-277]</sup>。对于敏感复发的患者,若体能状态允许,在上述治疗获得缓解后可行 AHST,有合适供者的患者可考虑 allo-HSCT。对于化疗后局部进展或复发的患者可以考虑放疗。

4. 预后因素

ENKTL 的预后模型包括 NKTL 预后模型(prognostic index for natural killer cell lymphoma, PINK)、PINK-E 模型、诺莫图修正风险指数(nomogram-revised risk index, NRI), PINK 模型包括:①年龄 > 60 岁;②远处淋巴结侵犯;③III ~ IV 期;④鼻外原发。在 PINK 模型的基础上增加外周血 EBV-DNA 水平,形成了 PINK-E 模型<sup>[278]</sup>。NRI 指数包括 5 个危险因素:①年龄 > 60 岁(1 分);② Ann Arbor II 期(1 分) Ann Arbor III 或 IV 期(2 分);③ ECOG 评分 ≥ 2 (1 分);④ LDH 升高(1 分);⑤ 原发肿瘤侵犯(1 分)。低危(0 分)、低中危(1 分)、中高危(2 分)、高危(3 分)、很高危(≥ 4 分)患者 5 年 OS 率分别为 85.4%、78.7%、68.4%、52.5%、33.2%<sup>[279]</sup>。

(十) 蕈样肉芽肿(mycosis fungoides, MF) 和 Sézary 综合征(sézary syndrome, SS)

MF(又名“蕈样霉菌病”)和 SS 是最常见的皮肤 T 细胞淋巴瘤(cutaneous T cell lymphoma, CTCL)。MF 约占 CTCL 的 50%, SS 约占 CTCL 的 5%<sup>[280]</sup>。

1. 临床表现

MF 临床表现为多发性皮肤红斑、斑块和瘤样结节。全身皮肤均可发生,常伴皮肤瘙痒。病程呈反复性进展,病变可局限于皮肤数月、数年、甚至数十年,在疾病晚期可发生淋巴结和内脏受累。约 10%MF 患者的皮肤损害是广泛性红皮病。SS 为一种独特的红皮病型 CTCL,伴外周血受累,循环血中异常细胞占淋巴细胞比例 > 5%,在受累的皮肤组织、淋巴结和外周血中可见到 Sézary 细胞。SS 可能由斑片、斑块或红皮病型 MF 进展而来,也可能表现为典型的新发皮肤、血液系统和淋巴结受累。

2. 病理诊断

MF 的诊断比较困难,可能需要经过几年观察、多次活检才能确诊。小的、多形核淋巴细胞聚集在表皮或表皮真皮交界处,向表皮浸润,形成特征性的 Pautrier 微脓肿。MF 和 SS 典型的免疫表型为 CD2(+), CD3(+), CD5(+), CD4(+), CD8(-), CCR4(+), TCRβ(+) 和 CD45RO(+), 无 CD7 和 CD26 表达<sup>[281]</sup>。有一些 MF 亚型为 CD8(+) 或 CD4 和 CD8 双阴性。TCR 克隆性重排对 MF 和 SS 的诊断有重要意义,流式细胞术对分期和与其他累及皮肤的淋巴瘤的鉴别诊断有重要价值。

3. 分期

MF 和 SS 的分期见 EORT 的 TNMB 分期系统(表 18、19)<sup>[19]</sup>。

表 18 蕈样肉芽肿和 Sézary 综合征 TNMB 分期系统

分期	定义
皮肤(T)	
T1 期	局限性斑片、丘疹、和(或)斑块, < 10% 体表面积
T2 期	斑片、丘疹、和(或)斑块, ≥ 10% 体表面积
T2a	仅有斑片
T2b	斑块 ± 斑片
T3 期	1 个或多个肿块形成(直径 ≥ 1 cm)
T4 期	融合性红斑 ≥ 80% 体表面积
淋巴结(N)	
N0 期	无异常淋巴结;不需要活检

续表

分期	定义
N1 期	异常淋巴结；组织病理为 Dutch 1 级或 NCI LN 0~2 级
N2 期	异常淋巴结；组织病理为 Dutch 2 级或 NCI LN 3 级
N3 期	异常淋巴结；组织病理为 Dutch 3~4 级或 NCI LN 4 级
Nx 期	异常淋巴结；无组织学确认
内脏 (M)	
M0 期	无内脏器官受累
M1 期	内脏受累 (须有病理学确诊和注明受侵器官)
Mx 期	内脏不正常；无组织学确诊
血液 (B)	
B0 期	无明显血液受累：异型细胞 (Sézary 细胞) < 250/μl 或占外周血淋巴细胞比例 ≤ 5%，或 CD4 (+)/CD26 (-)、CD4 (+)/CD7 (-) 占总淋巴细胞比例 < 15%
B1 期	低负荷血液受累：异型细胞 (Sézary 细胞) 占外周血淋巴细胞比例 > 5%，或 CD4 (+)/CD26 (-)、CD4 (+)/CD7 (-) 占总淋巴细胞比例 > 15% 但不符合 B0 或 B2 标准
B2 期	高负荷血液受累：异型细胞 (Sézary 细胞) ≥ 1 000/μl 或 CD4 (+)/CD26 (-)、CD4 (+)/CD7 (-) ≥ 1 000/μl 或 CD4 (+)/CD7 (-) 细胞比例 ≥ 40% 或 CD4 (+)/CD26 (-) 细胞比例 ≥ 30%

注：TNMB：皮肤、淋巴结、内脏、血液；NCI：国家癌症研究所；LN0：无不典型淋巴细胞；LN1：偶发和独立的不典型淋巴细胞 (非成簇排列)；LN2：较多不典型淋巴细胞或 3~6 个细胞簇；LN3：不典型淋巴细胞聚集；淋巴结结构存在；LN4：不典型淋巴细胞或肿瘤细胞部分/完全破坏淋巴结结构

表 19 蕈样肉芽肿和 Sézary 综合征 TNMB 分期系统

分期	T 分期	N 分期	M 分期	B 分期
I A 期	T1	N0	M0	B0~1
II B 期	T2	N0	M0	B0~1
II A 期	T1~2	N1~2	M0	B0~1
II B 期	T3	N0~2	M0	B0~1
III A 期	T4	N0~2	M0	B0
III B 期	T4	N0~2	M0	B1
IV A1 期	T1~4	N0~2	M0	B2
IV A2 期	T1~4	N3	M0	B0~2
IV B 期	T1~4	N0~3	M1	B0~2

#### 4. 治疗

MF 和 SS 目前尚无根治性治疗方法，疾病分期是确定治疗方案的主要依据。早期病变 (I A 期和 II A 期) 采用皮肤定向疗法，当 I B 期和 II A 期斑块性病变的范围比较广泛或皮肤定向疗法疗效不佳时，可结合全身系统治疗。II B 期、III 期、IV 期和难治性病变采用以全身系统治疗为主的综合治疗或参加合适的临床试验。皮肤定向疗法包括局部应用皮质类固醇、局部化疗 [氮芥 (HN2) 或卡莫司汀 (carmustine)]、局部应用维 A 酸、局

部应用咪喹莫特 (imiquimod)、局部应用贝沙罗汀 (bexarotene)、局部放疗 (X 射线或电子束)、光照疗法 (中波紫外线或补骨脂素联合长波紫外线)；全身治疗方法包括全皮肤电子束治疗 (total skin electron beam therapy, TSEBT)、全身性生物疗法 [小剂量甲氨蝶呤、维 A 酸类药物、干扰素、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、维布妥昔单抗 (针对 CD30 阳性的患者)、帕博利珠单抗]、吉西他滨、脂质体阿霉素 (pegylated liposomal doxorubicin)、环磷酰胺、硼替佐米、来那度胺、普拉曲沙、体外光分离置换疗法和造血干细胞移植等。

#### (1) 早期病变的治疗

I A 期 MF 患者可局部应用皮质类固醇治疗 [282]。对于斑块较薄且自然病程较为惰性的 I B 期或 II A 期患者，可局部应用皮质类固醇 [282]、HN2 [283]、卡莫司汀 [284] 或窄谱中波紫外线 [285]。局限的难治性病变可局部应用贝沙罗汀 [286]、咪喹莫特 [287-288] 或局部放疗。对于症状非常明显的泛发性厚斑块并需要迅速获得缓解的患者，建议采用 TSEBT 治疗 [289] 或皮肤定向治疗联合全身性生物疗法。若皮肤定向治疗无效、皮肤病变广泛、症状严重或患者存在较差的预后特征，则使用全身性生物疗法。

#### (2) 晚期或难治性患者的治疗

晚期 MF 通常是一种呈复发病程的慢性或持续性疾病。治疗的主要目标是尽可能长期控制疾病、迅速缓解症状以及管理危及生命的侵袭性疾病。长期控制疾病包括针对疾病类型和部位 (如斑片或斑块、肿瘤、红皮病、皮肤外病变) 的连续治疗，全身性治疗优先选择对免疫功能影响小的药物 (以下全身性治疗指该类药物)。皮肤肿瘤累及体表面积较小 (通常 < 10% 体表面积) 的患者，建议采用针对肿瘤的局部放疗，按需加用皮肤定向治疗。对于广泛性皮肤病变 (> 10% 体表面积) 的患者，可选择 TSEBT 或全身性治疗，TSEBT 后可进行其他皮肤定向治疗或全身性治疗，以延长疗效持续时间。对于血液系统未受累的大多数泛发性红皮病患者 (≥ 80% 体表面积)，可同时采用皮肤定向治疗 (如外用类固醇) 和全身性治疗。对于伴有血液系统受累的患者，推荐使用全身性治疗。有临床侵袭性疾病的患者使用标准方案治疗获得长期疾病控制的可能性较小，需要更积极的治疗。对于具有侵袭性临床特征的患者，推荐使用起效较快且缓解率较高的药物。治疗选择包括伏立诺他 [290]、罗米地辛 [291]、

贝沙罗汀<sup>[292]</sup>、维布妥昔单抗（针对 CD30 阳性的患者）<sup>[293]</sup>、莫格利单抗（mogamulizumab）<sup>[294]</sup>、帕博利珠单抗<sup>[295]</sup>、单药化疗或联合化疗。对于病情难以控制的患者，可考虑 allo-HSCT。基于 MAJORIC 研究结果<sup>[294]</sup>，C-C 趋化因子受体 4（C-C chemokine receptor 4, CCR4）抑制剂莫格利单抗于 2022 年 10 月 27 日被中国 NMPA 批准上市，用于治疗既往接受过系统性治疗的复发或难治 Sézary 综合征或晚期（Ⅲ期或Ⅳ期）蕈样肉芽肿成人患者。

### 5. 预后

MF 患者预后较好，5 年 OS 率约为 90%；SS 患者预后通常不佳，中位 OS 为 2 ~ 4 年。国际皮肤淋巴瘤联合会的回顾性研究结果显示，MF 和 SS 患者的独立不良预后危险因素包括：①Ⅳ期病变；②年龄 > 60 岁；③ LDH 升高；④皮肤大细胞转化。低危（0 ~ 1 个危险因素）、中危（2 个危险因素）和高危组（3 ~ 4 个危险因素）的 5 年 OS 率分别为 68%、44% 和 28%<sup>[296]</sup>。

淋巴瘤是一类异质性很强的恶性肿瘤，在诊疗过程中需要多学科协作，结合患者的个体特征来制定治疗方案，从而提高诊断和治疗水平，改善患者预后<sup>[297]</sup>。

由于临床实践中患者的具体情况存在较大的个体差异以及我们的水平有限，本指南仅供参考。

**专家组顾问** 孙燕（国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室）

**专家组组长** 石远凯（国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室）

**专家组成员**（按姓氏汉语拼音字母排序）白鸥（吉林大学第一医院血液科）、鲍慧铮（吉林省肿瘤医院肿瘤内科）、蔡清清（中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科）、蔡真（浙江大学医学院附属第一医院血液科骨髓移植中心）、曹军宁（复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科）、岑洪（广西医科大学第一附属医院肿瘤内科）、崔杰（甘肃省肿瘤医院肿瘤内科）、丁凯阳（安徽省肿瘤医院血液科）、杜欣（广东省人民医院血液科）、冯继锋（江苏省肿瘤医院肿瘤内科）、冯晓莉（国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院病理科）、高玉环（河北医科大学第四医院血液科）、顾康生（安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科）、桂琳（国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室）、韩晓红（北京协和

和医院临床药理中心）、何娟（中国医科大学附属第一医院血液内科）、何小慧（国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室）、胡建达（福建医科大学附属协和医院血液科）、洪小南（复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科）、黄慧强（中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科）、黄韵红（贵州省肿瘤医院淋巴瘤科）、姜文奇（中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科）、金川（广州医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科）、金洁（浙江大学医学院附属第一医院血液科）、金正明（苏州第一人民医院血液内科）、景红梅（北京大学第三医院血液内科）、克晓燕（北京大学第三医院血液科）、廖爱军（中国医科大学附属盛京医院血液内科）、刘代红（解放军总医院血液病医学部）、刘辉（北京医院血液内科）、李建勇（江苏省人民医院血液科）、李文瑜（广东省人民医院淋巴瘤科）、李小秋（复旦大学附属肿瘤医院病理科）、李晓玲（辽宁省肿瘤医院肿瘤内科）、李艳（中国医科大学附属第一医院血液科）、李玉富（河南省肿瘤医院血液科）、李增军（山东省肿瘤医院淋巴瘤血液科）、李志铭（中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科）、刘鹏（国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室）、刘澎（复旦大学附属中山医院血液科）、刘瑛（国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 PET-CT 中心）、林华（中国医学科学院肿瘤医院病案科）、彭志刚（广西医科大学第一附属医院血液内科）、钱文斌（浙江大学医学院附属第二医院血液科）、秦燕（国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室）、沈丽达（云南省肿瘤医院肿瘤内科）、苏航（解放军第 307 医院肿瘤科）、孙秀华（大连医科大学附属第二医院肿瘤内科）、石远凯（国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室）、双跃荣（江西省肿瘤医院肿瘤内科）、宋永平（河南省肿瘤医院血液科）、苏丽萍（山西省肿瘤医院血液科）、王华庆（南开大学天津市人民医院肿瘤内科）、王景文（首都医科大学附属北京同仁医院血液内科）、王树叶（哈尔滨医科大学附属第一医院血液科）、王欣（山东省立医院血液科）、王昭（首都医科大学附属北京友谊医院血液科）、王珍（临沂市肿瘤医院肿瘤内科）、吴辉菁（湖北省肿瘤医院淋巴瘤科）、吴剑秋（江苏省肿瘤医院肿瘤内科）、吴密璐（青海大学附属肿瘤医院肿瘤内科）、吴晓雄（解放军总医院第一附属医院血液科）、项颖（重庆市肿瘤医院肿瘤内科）、邢晓静（辽宁省肿瘤医院肿瘤内科）、徐兵（厦门大学附属第一医院血液内科）、颜晓菁（中国医科大学附属第一医院血液科）、杨海燕（浙江省肿瘤医院肿瘤内科）、杨顺娥（新疆维吾尔自治区肿瘤医院肿瘤内科）、杨瑜（福建省肿瘤医院淋巴瘤内科及头颈肿瘤内科）、杨建良（国家

癌中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、杨晟(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、杨向红(中国医科大学附属盛京医院病理科)、薛宏伟(青岛大学附属医院淋巴瘤科)、薛学敏(中国医学科学院肿瘤医院病理科)、徐小红(江苏省南通肿瘤医院肿瘤内科)、臧爱民(河北大学附属医院肿瘤内科)、赵君慧(青海大学附属医院肿瘤内科)、张长弓(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、张会来(天津医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、张瑾(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、张利玲(华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心)、张清媛(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、张明智(郑州大学第一附属医院肿瘤内科)、张伟华(山西医科大学第一医院血液科)、张薇(北京协和医院血液科)、张伟京(首都医科大学附属北京世纪坛医院肿瘤内科)、张雯杰(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 PET-CT 中心)、赵征(陕西省肿瘤医院肿瘤内科)、周道斌(北京协和医院血液内科)、周辉(湖南省肿瘤医院淋巴瘤血液内科)、周生余(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、朱宏丽(解放军总医院血液科)、邹立群(四川大学华西医院血液科)、周泽平(昆明医科大学第二附属医院血液科)

**执笔人** 石远凯(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、秦燕(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、陈海珠(中山大学孙逸仙纪念医院乳腺肿瘤中心)、陶云霞(徐州医科大学附属医院肿瘤内科)、陈馨蕊(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、谢祖成(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、周钰(湖南省肿瘤医院中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院肿瘤内科)、钟巧凤(福建医科大学肿瘤临床医学院福建省肿瘤医院肿瘤内科)、冯宇(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)、黄莉玲(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室)

**致谢** 感谢蔡清清、胡建达、金洁、李增军、刘鹏、孙秀华、

王景文、徐小红、张利玲、张明智在指南撰写过程中提出的宝贵意见和建议

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021. DOI : 10.3322/caac.21660.
- [2] Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(7): 783-791. DOI : 10.1097/CM9.0000000000001474.
- [3] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584-590. DOI : 10.1097/CM9.0000000000002108.
- [4] 石远凯, 孙燕, 刘彤华. 中国恶性淋巴瘤诊疗规范(2015年版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(2): 145-158.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 淋巴瘤诊疗规范(2018年版)[Z]. 2018.
- [6] 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. 中国淋巴瘤治疗指南(2021年版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(7): 707-735. DOI : 10.3760/cma.j.cn112152-20210516-00382.
- [7] 国家卫生健康委员会. 淋巴瘤诊疗指南(2022年版)[Z]. [2022-04-03] (2023-01-14). <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202204/a0e67177df1f439898683e1333957c74.shtml>.
- [8] 石远凯, 王华庆, 张清媛, 等. 淋巴瘤 中国肿瘤整合诊疗指南(CACA)[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2022.
- [9] 中国临床肿瘤学会. 中国临床肿瘤协会(CSCO)淋巴瘤诊疗指南[Z]. <http://www.cSCO.org.cn/cn/index.aspx>. (2023-1-14).
- [10] Chen H, Zhou Y, Han X, et al. The changing landscape of anti-lymphoma drug clinical trials in Mainland of China in the past 15 years (2005&#x2013;2020): A systematic review [J]. *The Lancet Regional Health – Western Pacific*, 2021, 8. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2021.100097.
- [11] Shi Y. Current status and progress of lymphoma management in China [J]. *Int J Hematol*, 2018, 107(4): 405-412. DOI : 10.1007/s12185-018-2404-8.
- [12] Nguyen-them L, Costopoulos M, Tanguy ML, et al. The CSF IL-10 concentration is an effective diagnostic marker in immunocompetent primary CNS lymphoma and a potential prognostic biomarker in treatment-responsive patients [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 61: 69-76. DOI : 10.1016/j.ejca.2016.03.080.
- [13] Ungureanu A, Le Garff-tavernier M, Costopoulos M, et al. CSF interleukin 6 is a useful marker to distinguish pseudotumoral CNS inflammatory diseases from primary CNS lymphoma [J]. *J Neurol*, 2021, 268(8): 2890-2894. DOI : 10.1007/s00415-021-10453-5.
- [14] Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting[J]. *J Clin Oncol*, 1989, 7(11): 1630-1636. DOI : 10.1200/JCO.1989.7.11.1630.
- [15] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27): 3059-3068. DOI : 10.1200/JCO.2013.54.8800.
- [16] Rohatiner A, D'amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma [J]. *Ann Oncol*, 1994, 5(5): 397-400. DOI : 10.1093/oxfordjournals.annonc.a058869.
- [17] Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from

- a multivariate survival analysis [J]. *Cancer*, 1981, 48(1): 198-206. DOI : 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cncr2820480131>3.0.co;2-v.
- [ 18 ] Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 1975, 46(2): 219-234. DOI : 10.1002/ajh.24282.
- [ 19 ] Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) [J]. *Blood*, 2007, 110(6): 1713-1722. DOI : 10.1182/blood-2007-03-055749.
- [ 20 ] Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) [J]. *Blood*, 2007, 110(2): 479-484. DOI : 10.1182/blood-2006-10-054601.
- [ 21 ] Younes A, Hilden P, Coiffier B, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017) [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(7): 1436-1447. DOI : 10.1093/annonc/mdx097.
- [ 22 ] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms [J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1720-1748. DOI : 10.1038/s41375-022-01620-2.
- [ 23 ] Brice P, De kerviler E, Friedberg JW. Classical Hodgkin lymphoma [J]. *Lancet*, 2021, 398(10310): 1518-1527. DOI : 10.1016/S0140-6736(20)32207-8.
- [ 24 ] 石远凯, 陶云霞, 何小慧, 等. 标准治疗模式下霍奇金淋巴瘤患者的生存和预后分析 [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(41): 3295-3303.
- [ 25 ] Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. Hodgkin lymphoma [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2011, 9(9): 1020-1058.
- [ 26 ] Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(21): 4634-4642. DOI : 10.1200/JCO.2005.09.085.
- [ 27 ] Sasse S, Brockelmann PJ, Goergen H, et al. Long-term follow-up of contemporary treatment in early-stage Hodgkin lymphoma: updated analyses of the german Hodgkin study group HD7, HD8, HD10, and HD11 trials [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(18): 1999-2007. DOI : 10.1200/JCO.2016.70.9410.
- [ 28 ] Andre MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(16): 1786-1794. DOI : doi: 10.1200/JCO.2016.68.6394.
- [ 29 ] Barrington SF, Phillips EH, Counsell N, et al. Positron emission tomography score has greater prognostic significance than pretreatment risk stratification in early-stage Hodgkin lymphoma in the UK RAPID study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(20): 1732-1741. DOI : 10.1200/JCO.18.01799.
- [ 30 ] Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the german Hodgkin study group [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(31): 2835-2845. DOI : 10.1200/JCO.19.00964.
- [ 31 ] Borchmann P, Plütschow A, Kobe C, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *The Lancet Oncology*, 2021, 22(2): 223-234. DOI : 10.1016/S1470-2045(20)30601-X.
- [ 32 ] Von Tresckow B, Kreissl S, Goergen H, et al. Intensive treatment strategies in advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD9 and HD12): analysis of long-term survival in two randomised trials [J]. *Lancet Haematol*, 2018, 5(10): e462-e473. DOI : 10.1016/S2352-3026(18)30140-6.
- [ 33 ] Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study [J]. *The Lancet Oncology*, 2019, 20(2): 202-215. DOI : 10.1016/S1470-2045(18)30784-8.
- [ 34 ] Gallamini A, Tarella C, Viviani S, et al. Early chemotherapy intensification with escalated BEACOPP in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma with a positive interim positron emission tomography/computed tomography scan after two ABVD cycles: long-term results of the GITIL/FIL HD 0607 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(5): 454-462. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30784-8.
- [ 35 ] Zinzani PL, Broccoli A, Gioia DM, et al. Interim positron emission tomography response-adapted therapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma: final results of the phase ii part of the HD0801 study [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(12): 1376-1385. DOI : 10.1200/JCO.2015.63.0699.
- [ 36 ] Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin study group [J]. *Lancet*, 2017, 390(10114): 2790-2802. DOI : 10.1016/S0140-6736(17)32134-7.
- [ 37 ] Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(25): 2419-2429. DOI : 10.1056/NEJMoa1510093.
- [ 38 ] Straus DJ, Dlugosz-Danecka M, Alekseev S, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III / IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study [J]. *Blood*, 2020, 135(10): 735-742. DOI : 10.1182/blood.2019003127.
- [ 39 ] Advani RH, Horning SJ, Hopper T, et al. Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(9): 912-918. DOI : 10.1200/JCO.2013.53.2069.
- [ 40 ] Eichenauer DA, Fuchs M, Plütschow A, et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage I A nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group [J]. *Blood*, 2011, 118(16): 4363-4365. DOI : 10.1182/blood-2011-06-361055.
- [ 41 ] Shankar A, Hall GW, Gorde-Grosjean S, et al. Treatment outcome after low intensity chemotherapy [CVP] in children and adolescents with early stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma-an Anglo-French collaborative report [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(11): 1700-1706. DOI : 10.1016/j.ejca.2011.10.018.
- [ 42 ] Cencini E, Fabbri A, Bocchia M. Rituximab plus ABVD in newly diagnosed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2017, 176(5): 831-833. DOI : 10.1111/bjh.14001.
- [ 43 ] Fanale MA, Cheah CY, Rich A, et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2017, 130(4): 472-477. DOI : 10.1182/blood-2017-02-766121.
- [ 44 ] Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet (London, England)*, 2015, 385(9980): 1853-1862. DOI : 10.1016/S0140-6736(15)60165-9.
- [ 45 ] Voorhees TJ, Beaven AW. Therapeutic updates for relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma [J]. *Cancers*, 2020, 12(10) : 2887. DOI : 10.3390/cancers12102887.
- [ 46 ] Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-

- stratification, and management [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(5): 704-715. DOI : 10.1002/ajh.25071.
- [ 47 ] O'connor OA, Lue JK, Sawas A, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(2): 257-266. DOI : 10.1016/S1470-2045(17)30912-9.
- [ 48 ] Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL, et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2018, 131(11): 1183-1194. DOI : 10.1182/blood-2017-10-811224.
- [ 49 ] Moskowitz AJ, Shah G, Schöder H, et al. Phase II trial of pembrolizumab plus gemcitabine, vinorelbine, and liposomal doxorubicin as second-line therapy for relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(28): 3109-3117. DOI : 10.1200/JCO.21.01056.
- [ 50 ] Lynch RC, Cassaday RD, Smith SD, et al. Dose-dense brentuximab vedotin plus ifosfamide, carboplatin, and etoposide for second-line treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: a single centre, phase 1/2 study [J]. *Lancet Haematol*, 2021, 8(8): e562-e571. DOI : 10.1016/S2352-3026(21)00170-8.
- [ 51 ] Mei MG, Lee HJ, Palmer JM, et al. Response-adapted anti-PD-1-based salvage therapy for Hodgkin lymphoma with nivolumab alone or in combination with ICE [J]. *Blood*, 2022, 139(25): 3605-3616. DOI : 10.1182/blood.2022015423.
- [ 52 ] Johnston PB, Inwards DJ, Colgan JP, et al. A Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma [J]. *Am J Hematol*, 2010, 85(5): 320-324. DOI : 10.1002/ajh.21664.
- [ 53 ] Fehniger TA, Larson S, Trinkaus K, et al. A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2011, 118(19): 5119-5125. DOI : 10.1182/blood-2011-07-362475.
- [ 54 ] Bryan LJ, casulo C, Allen P, et al. Pembrolizumab (PEM) added to ICE chemotherapy results in high complete metabolic response rates in relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma (cHL): a multi-institutional phase II trial [J]. *Blood*, 2021, 138(Supplement 1): 229.
- [ 55 ] Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(19): 2125-2132. DOI : 10.1200/JCO.2016.72.1316.
- [ 56 ] Shi Y, Su H, Song Y, et al. Safety and activity of sintilimab in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (ORIENT-1): a multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(1): e12-e19. DOI : 10.1016/S2352-3026(18)30192-3.
- [ 57 ] Song Y, Gao Q, Zhang H, et al. Treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma with the anti-PD-1, tislelizumab: results of a phase 2, single-arm, multicenter study [J]. *Leukemia*, 2020, 34(2): 533-542. DOI : 10.1038/s41375-019-0545-2.
- [ 58 ] Song Y, Wu J, Chen X, et al. A single-arm, multicenter, phase II study of camrelizumab in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(24): 7363-7369. DOI : 10.1158/1078-0432.CCR-19-1680.
- [ 59 ] Song Y, Zhou K, Jin C, et al. Penpulimab for relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: a multicenter, single-arm, pivotal phase I / II trial (AK105-201) [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 925236. DOI : 10.3389/fonc.2022.925236.
- [ 60 ] Lin N, Zhang M, Bai H, et al. Efficacy and safety of GLS-010 (zimberelimab) in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: A multicenter, single-arm, phase II study [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 164: 117-126. DOI : 10.1016/j.ejca.2021.07.021.
- [ 61 ] Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(4): 512-524. DOI : 10.1016/S1470-2045(21)00005-X.
- [ 62 ] Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(9): 1283-1294. DOI : 10.1016/S1470-2045(16)30167-X.
- [ 63 ] Moskowitz AJ, Hamlin PA, PERALES MA, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(4): 456-460. DOI : 10.1200/JCO.2012.45.3308.
- [ 64 ] Nie J, Wang C, Liu Y, et al. Addition of low-dose decitabine to anti-PD-1 antibody camrelizumab in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(17): 1479-1489. DOI : 10.1200/JCO.18.02151.
- [ 65 ] Liu Y, Wang C, Li X, et al. Improved clinical outcome in a randomized phase II study of anti-PD-1 camrelizumab plus decitabine in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma [J]. *J Immunother*, 2021, 9: e002347. DOI : 10.1136/jitc-2021-002347.
- [ 66 ] Wang C, Liu Y, Dong L, et al. Efficacy of decitabine plus anti-PD-1 camrelizumab in patients with Hodgkin lymphoma who progressed or relapsed after PD-1 blockade monotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(10): 2782-2791. DOI : 10.1158/1078-0432.CCR-21-0133.
- [ 67 ] Prusila REI, Haapasari KM, Marin K, et al. R-Bendamustine in the treatment of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma [J]. *Acta Oncol*, 2018, 57(9): 1265-1267. DOI : 10.1080/0284186X.2018.1450522.
- [ 68 ] Josting A, Rudolph C, Reiser M, et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease [J]. *Ann Oncol*, 2002, 13(10): 1628-1635. DOI : 10.1093/annonc/mdf221.
- [ 69 ] Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, et al. Outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy in relapsed and refractory non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17 Suppl 4: iv25-30. DOI : 10.1093/annonc/mdj995.
- [ 70 ] Santoro A, Magagnoli M, Spina M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma [J]. *Haematologica*, 2007, 92(1): 35-41. DOI : 10.3324/haematol.10661.
- [ 71 ] Eichenauer DA, Engert A. How I treat nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2020, 136(26): 2987-2993. DOI : 10.1182/blood.2019004044.
- [ 72 ] Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(21): 1506-1514. DOI : 10.1056/NEJM199811193392104.
- [ 73 ] Al-Hamadani M, Habermann TM, Cerhan JR, et al. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011 [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(9): 790-795. DOI : 10.1002/ajh.24086.
- [ 74 ] Sun J, Yang Q, Lu Z, et al. Distribution of lymphoid neoplasms in China: analysis of 4,638 cases according to the World Health Organization classification [J]. *Am J Clin Pathol*, 2012, 138(3): 429-434. DOI : 10.1309/AJCP7YLTQPUSDQ5C.
- [ 75 ] Shi Y, Han Y, Yang J, et al. Clinical features and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma based on nodal or extranodal primary sites of origin: Analysis of 1,085 WHO classified cases in a single institution in China [J]. *Chin J Cancer Res*, 2019, 31(1): 152-161. DOI : 10.21147/j.issn.1000-9604.2019.01.10.
- [ 76 ] Shi Y, Chen H, Qin Y, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of Chinese diffuse large B-cell lymphoma patients in the era of rituximab (2005-2018) [J]. *Cancer Pathogenesis and Therapy*, 2022.
- [ 77 ] Rosenwald A, Wright G, Chan W, C, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(25): 1937-1947. DOI : 10.1056/NEJMoa012914.
- [ 78 ] Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by

- immunohistochemistry using a tissue microarray [J]. *Blood*, 2004, 103(1): 275-282. DOI : 10.1182/blood-2003-05-1545.
- [ 79 ] Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(28): 3460-3467. DOI : 10.1200/JCO.2011.41.4342.
- [ 80 ] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2375-2390. DOI : 10.1182/blood-2016-01-643569.
- [ 81 ] Wright GW, Huang DW, Phelan JD, et al. A probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B cell lymphoma with therapeutic implications [J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(4): 551-568. DOI : 10.1016/j.ccell.2020.03.015.
- [ 82 ] International non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(14): 987-994. DOI : 10.1056/NEJM199309303291402.
- [ 83 ] Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP [J]. *Blood*, 2007, 109(5): 1857-1861. DOI : 10.1182/blood-2006-08-038257.
- [ 84 ] Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era [J]. *Blood*, 2014, 123(6): 837-842. DOI : 10.1182/blood-2013-09-524108.
- [ 85 ] Shi YK, Chen Q, Zhu YZ, et al. Pegylated filgrastim is comparable with filgrastim as support for commonly used chemotherapy regimens: a multicenter, randomized, crossover phase 3 study [J]. *Anticancer Drugs*, 2013, 24(6): 641-647. DOI : 10.1097/CAD.0b013e3283610b5d.
- [ 86 ] 石远凯, 刘鹏, 杨晟, 等. 注射用聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子 I 期临床耐受性试验 [J]. *癌症*, 2006 (4): 495-500. DOI : CNKI:SUN:AIZH.0.2006-04-023.
- [ 87 ] 石远凯, 何小慧, 杨晟, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子预防化疗后中性粒细胞减少症的多中心随机对照 II 期临床研究 [J]. *中华医学杂志*, 2006 (48): 3414-3419. DOI : CNKI:SUN:ZHYX.0.2006-48-009
- [ 88 ] Pregno P, Chiappella A, Bello M, et al. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP [J]. *Blood*, 2012, 119(9): 2066-2073. DOI : 10.1182/blood-2011-06-359943.
- [ 89 ] Poeschel V, Held G, Ziepert M, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10216): 2271-2281. DOI : 10.1016/S0140-6736(19)33008-9.
- [ 90 ] Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, et al. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2018, 131(2): 174-181. DOI : 10.1182/blood-2017-07-793984.
- [ 91 ] Held G, Murawski N, Ziepert M, et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(11): 1112-1118. DOI : 10.1200/JCO.2013.51.4505.
- [ 92 ] Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MINT) Group [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(11): 1013-1022. DOI : 10.1016/S1470-2045(11)70235-2.
- [ 93 ] Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma [J]. *New England Journal of Medicine*, 2021, 386(4): 351-363. DOI : 10.1056/NEJMoa2115304.
- [ 94 ] Thieblemont C, Tilly H, Gomes DA, et al. Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with first-line rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(22): 2473-2481. DOI : 10.1200/JCO.2017.72.6984.
- [ 95 ] Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(5): 460-468. DOI : 10.1016/S1470-2045(11)70069-9.
- [ 96 ] Martino R, Perea G, Caballero MD, et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx), vincristine and prednisone (CCOP) in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: results from a prospective phase II study [J]. *Haematologica*, 2002, 87(8): 822-827.
- [ 97 ] Moccia AA, Schaff K, Hoskins P, et al. R-CHOP with etoposide substituted for doxorubicin (R-CEOP): excellent outcome in diffuse large B cell lymphoma for patients with a contraindication to anthracyclines [J]. *Blood*, 2009, 114(22): 408.
- [ 98 ] Fields PA, Townsend W, Webb A, et al. De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: a United Kingdom National Cancer Research Institute trial [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(4): 282-287. DOI : 10.1200/JCO.2013.49.7586.
- [ 99 ] Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS international prognostic index: a risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(26): 3150-3156. DOI : 10.1200/JCO.2015.65.6520.
- [ 100 ] Vitolo U, Chiappella A, Ferreri A J, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(20): 2766-2772. DOI : 10.1200/JCO.2010.31.4187.
- [ 101 ] Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(15): 1408-1416. DOI : 10.1056/NEJMoa1214561.
- [ 102 ] Moskowitz C, Hamlin PA, Maragulia J, et al. Sequential dose-dense RCHOP followed by ICE consolidation (MSKCC protocol 01-142) without radiotherapy for patients with primary mediastinal large B cell lymphoma [J]. *Blood*, 2010, 116(21): 420.
- [ 103 ] Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Haematol*, 2015, 170(4): 504-514. DOI : 10.1111/bjh.13463.
- [ 104 ] Schaff LR, Grommes C. Primary central nervous system lymphoma [J]. *Blood*, 2022, 140(9): 971-979. DOI : 10.1002/hon.2598.
- [ 105 ] Morris PG, Correa DD, Yahalom J, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(31): 3971-3979. DOI : 10.1200/JCO.2013.50.4910.
- [ 106 ] Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(11): 1036-1047. DOI : 10.1016/S1470-2045(10)70229-1.
- [ 107 ] Mey UJ, Orlopp KS, Flieger D, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-



- Hodgkin's lymphoma [J]. *Cancer Invest*, 2006, 24(6): 593-600. DOI : 10.1080/07357900600814490.
- [ 108 ] Lignon J, Sibon D, Madelaine I, et al. Rituximab, dexamethasone, cytarabine, and oxaliplatin (R-DHAX) is an effective and safe salvage regimen in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2010, 10(4): 262-269. DOI : 10.3816/CLML.2010.n.055.
- [ 109 ] Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12 [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(31): 3490-3496. DOI : 10.1200/JCO.2013.53.9593.
- [ 110 ] Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 64(5): 907-916. DOI : doi: 10.1007/s00280-009-0941-9.
- [ 111 ] Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2004, 103(10): 3684-3688. DOI : 10.1182/blood-2003-11-3911.
- [ 112 ] Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(23): 1540-1545. DOI : 10.1056/NEJM199512073332305.
- [ 113 ] Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): 31-42. DOI : 10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
- [ 114 ] Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 45-56. DOI : 10.1056/NEJMoa1804980.
- [ 115 ] Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study [J]. *Lancet*, 2020, 396(10254): 839-852. DOI : 10.1016/S0140-6736(20)31366-0.
- [ 116 ] Ying Z, Yang H, Guo Y, et al. Relmacabtagene autoleucel (relma-cel) CD19 CAR-T therapy for adults with heavily pretreated relapsed/refractory large B-cell lymphoma in China [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(3): 999-1011. DOI: 10.1002/cam4.3686.
- [ 117 ] Ying Z, Zou D, Yang H, et al. Preliminary efficacy and safety of Relmacabtagene autoleucel (Carteyva) in adults with relapsed/refractory follicular lymphoma in China: A phase I / II clinical trial [J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(12): E436-E438. DOI : 10.1002/ajh.26711.
- [ 118 ] Mounier N, EL Gnaoui T, Tilly H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II lymphoma study association trial [J]. *Haematologica*, 2013, 98(11): 1726-1731. DOI : 10.3324/haematol.2013.090597.
- [ 119 ] Morschhauser F, Flinn IW, Advani R, et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS) [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(5): e254-e265. DOI : 10.1016/S2352-3026(19)30026-2.
- [ 120 ] Chao NJ, Rosenberg SA, Horning SJ. CEPP(B): an effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Blood*, 1990, 76(7): 1293-1298.
- [ 121 ] Jermann M, Jost LM, Taverna C, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: results of a phase II study [J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(3): 511-516. DOI : 10.1093/annonc/mdh093.
- [ 122 ] Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, et al. Bendamustine in combination with gemcitabine and vinorelbine is an effective regimen as induction chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: final results of a multicenter phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(27): 3293-9. DOI : 10.1200/JCO.2016.66.4466.
- [ 123 ] Salles G, Duell J, González barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(7): 978-988. DOI : 10.1016/S1470-2045(20)30225-4.
- [ 124 ] Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression [J]. *Blood*, 2015, 125(9): 1394-1402. DOI : 10.1182/blood-2014-09-598763.
- [ 125 ] Wang M, Fowler N, Wagner-bartak N, et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma: a phase II clinical trial [J]. *Leukemia*, 2013, 27(9): 1902-1909. DOI : 10.1038/leu.2013.95.
- [ 126 ] Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma[J]. *Nat Med*, 2015, 21(8): 922-926. DOI : 10.1038/nm.3884.
- [ 127 ] Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, et al. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(3): 403-409. DOI : 10.1007/s00277-013-1879-x.
- [ 128 ] Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(2): 155-165. DOI : 10.1200/JCO.19.00172.
- [ 129 ] Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(6): 790-800. DOI : 10.1016/S1470-2045(21)00139-X.
- [ 130 ] Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F, et al. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(7): e511-e522. DOI : 10.1016/S2352-3026(20)30120-4.
- [ 131 ] Gui L, Han X, He X, et al. Phase I study of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody in Chinese patients with CD20-positive non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Chin J Cancer Res*, 2016, 28(2): 197-208.
- [ 132 ] Han Xh, Zhang MZ, Wang Huaqing, et al. A multi-center, open-label, randomized, parallel-controlled phase II study comparing pharmacokinetic, pharmacodynamics and safety of ripertamab (SCT400) to rituximab (MabThera®) in patients with CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. *Chin J Cancer Res*, 2022, 34(6): 601-611. DOI : 10.21147/j.issn.1000-9604.2022.06.08.
- [ 133 ] Shi Y, Zhang Q, Hong X, et al. Comparison of efficacy and safety of ripertamab (SCT400) versus rituximab (Mabthera®) in combination with CHOP in patients with previously untreated CD20-positive diffuse large B-cell lymphoma: A randomized, single-blind, phase III clinical trial [J]. *Hematol Oncol*, 2022, 40(5): 930-940. DOI : 10.1002/hon.3054.
- [ 134 ] Shi Y, Zhang Q, Han X, et al. Phase 1 studies comparing safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of HLX01 (a rituximab biosimilar) to reference rituximab in Chinese patients with CD20-positive B-cell lymphoma [J]. *Chin J Cancer Res*, 2021, 33(3): 405-416. DOI : 10.21147/j.issn.1000-9604.2021.03.11.
- [ 135 ] Shi Y, Song Y, Qin Y, et al. A phase 3 study of rituximab biosimilar HLX01 in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 38. DOI : 10.1186/s13045-020-00871-9.
- [ 136 ] Song Y, Zhou H, Zhang H, et al. Efficacy and safety of the biosimilar IBI301 plus standard chop (I-CHOP) in comparison with rituximab plus CHOP (R-CHOP) in patients with previously untreated diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL): a randomized, double-blind, parallel-group, phase 3 trial [J]. *Adv Ther*, 2021, 38(4): 1889-1903.

- DOI : 10.1007/s12325-020-01603-8.
- [ 137 ] Jiang B, Ke X, Zhang Q, et al. Pharmacokinetics and safety of IBI301 versus rituximab in patients with CD20<sup>+</sup> B-cell lymphoma: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-controlled study [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 11676. DOI : 10.1038/s41598-020-68360-0.
- [ 138 ] Shi Y, Chen H, Qin Y, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of Chinese diffuse large B-cell lymphoma patients in the era of rituximab (2005–2018) [J]. *Cancer Pathogenesis and Therapy*, 2022.
- [ 139 ] Wang XM, Bassig BA, Wen JJ, et al. Clinical analysis of 1629 newly diagnosed malignant lymphomas in current residents of Sichuan province, China [J]. *Hematol Oncol*, 2016, 34(4): 193-199. DOI : 10.1002/hon.2202.
- [ 140 ] Yang QP, Zhang WY, Yu JB, et al. Subtype distribution of lymphomas in Southwest China: analysis of 6,382 cases using WHO classification in a single institution [J]. *Diagn Pathol*, 2011, 6: 77. DOI : 10.1186/1746-1596-6-77.
- [ 141 ] Zhou Y, Qin Y, He X, et al. Long-term survival and prognostic analysis of advanced stage follicular lymphoma in the rituximab era: A China single-center retrospective study [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2021, 17(3): 289-299. DOI : 10.1111/ajco.13463.
- [ 142 ] Wilder RB, Jones D, Tucker SL, et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I - II follicular lymphomas [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(5): 1219-1227. DOI : 10.1016/s0360-3016(01)01747-3.
- [ 143 ] Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(14): 1331-1344. DOI : 10.1056/NEJMoal614598.
- [ 144 ] Martin P, Jung SH, Pitcher B, et al. A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): CALGB 50803 (Alliance) [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(11): 2806-2812. DOI : 10.1093/annonc/mdx496.
- [ 145 ] Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, et al. Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(10): 934-947. DOI : 10.1056/NEJMoal805104.
- [ 146 ] Van oers MH, Van glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(17): 2853-2858. DOI : 10.1200/JCO.2009.26.5827.
- [ 147 ] Bachy E, Seymour J F, Feugier P, et al. Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: long-term results of the PRIMA study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(31): 2815-2824. DOI : 10.1200/JCO.19.01073.
- [ 148 ] Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, et al. Immunochemotherapy with obinutuzumab or rituximab for previously untreated follicular lymphoma in the GALLIUM study: influence of chemotherapy on efficacy and safety [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(23): 2395-2404. DOI : 10.1200/JCO.2017.76.8960.
- [ 149 ] Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(14): 1188-1199. DOI : 10.1200/JCO.19.00010.
- [ 150 ] Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(8): 1081-1093. DOI : 10.1016/S1470-2045(16)30097-3.
- [ 151 ] Shi YK, Hong XN, Yang JL, et al. Bendamustine treatment of Chinese patients with relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma: a multicenter, open-label, single-arm, phase 3 study [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(11): 1299-1309. DOI : 10.1097/CM9.0000000000001463.
- [ 152 ] Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(32): 5404-5409. DOI : 10.1200/JCO.2008.21.1169.
- [ 153 ] Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Long-term safety and efficacy of the PI3K inhibitor copanlisib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma: 2-year follow-up of the CHRONOS-1 study [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(4): 362-371. DOI : 10.1002/ajh.25711.
- [ 154 ] Morschhauser F, Le gouill S, Feugier P, et al. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(8): e429-e437. DOI : 10.1016/S2352-3026(19)30089-4.
- [ 155 ] Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(1): 91-103. DOI : 10.1016/S1470-2045(21)00591-X.
- [ 156 ] Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial [J]. *Nat Med*, 2022, 28(2): 325-332. DOI : 10.1038/s41591-021-01622-0.
- [ 157 ] Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition by copanlisib in relapsed or refractory indolent lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(35): 3898-3905. DOI : 10.1200/JCO.2017.75.4648.
- [ 158 ] Flinn IW, Miller CB, Ardeshta KM, et al. DYNAMO: a phase ii study of duvelisib (IPI-145) in patients with refractory indolent non-Hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(11): 912-922. DOI : 10.1200/JCO.18.00915.
- [ 159 ] Salles G, Schuster S J, De vos S, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study [J]. *Haematologica*, 2017, 102(4): e156-e159. DOI : 10.3324/haematol.2016.151738.
- [ 160 ] Wang T, Sun X, Qiu L, et al. P1119: The oral Pi3kΔ inhibitor linperlisib for the treatment of relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm multicenter phase 2 clinical trial [J]. *Hemisphere*, 2022, 6(Suppl): 1009-1010. DOI : 10.1097/01.HS9.0000847344.35314.45. eCollection 2022 Jun.
- [ 161 ] Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(11): 1433-1442. DOI : 10.1016/S1470-2045(20)30441-1.
- [ 162 ] Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(8): 1055-1065. DOI : 10.1016/S1470-2045(22)00335-7.
- [ 163 ] Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(8): 1081-1093. DOI : 10.1016/S1470-2045(16)30097-3.
- [ 164 ] Montoto S, Lopez-guillermo A, Altes A, et al. Predictive value of Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) in patients with follicular lymphoma at first progression [J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(10): 1484-1489. DOI : 10.1093/annonc/mdh406.
- [ 165 ] Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(27): 4555-4562. DOI : 10.1200/JCO.2008.21.3991.
- [ 166 ] Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, et al. Prevalence of HCV infection in nongastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(2): 346-350. DOI : 10.1093/annonc/mdl388.
- [ 167 ] Arcaini L, Paulli M, Boveri E, et al. Splenic and nodal marginal

- zone lymphomas are indolent disorders at high hepatitis C virus seroprevalence with distinct presenting features but similar morphologic and phenotypic profiles [J]. *Cancer*, 2004, 100(1): 107-115. DOI : 10.1002/cncr.11893.
- [ 168 ] Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed [J]. *Blood*, 2000, 95(3): 802-6.
- [ 169 ] Ruskone-fourmesttraux A, Fischbach W, Aleman BM, et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT [J]. *Gut*, 2011, 60(6): 747-758. DOI : 10.1136/gut.2010.224949.
- [ 170 ] Ruskone-fourmesttraux A, Dragosics B, Morgner A, et al. Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas [J]. *Gut*, 2003, 52(6): 912-913. DOI : 10.1136/gut.52.6.912.
- [ 171 ] Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, et al. Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy [J]. *Cancer*, 2010, 116(16): 3815-3824. DOI : 10.1002/cncr.25226.
- [ 172 ] Teckie S, Qi S, Chelius M, et al. Long-term outcome of 487 patients with early-stage extra-nodal marginal zone lymphoma [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(5): 1064-1069. DOI : 10.1093/annonc/mdx025.
- [ 173 ] Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(9): 1979-1983. DOI : 10.1200/JCO.2005.08.128.
- [ 174 ] Vanazzi A, Grana C, Crosta C, et al. Efficacy of <sup>90</sup>Yttrium-ibritumomab tiuxetan in relapsed/refractory extranodal marginal-zone lymphoma [J]. *Hematol Oncol*, 2014, 32(1): 10-15. DOI : 10.1002/hon.2078.
- [ 175 ] Panayiotidis P, Follows GA, Mollica L, et al. Efficacy and safety of copanlisib in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(3): 823-828. DOI : 10.1182/bloodadvances.2020002910.
- [ 176 ] Noy A, De vos S, Thieblemont C, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma [J]. *Blood*, 2017, 129(16): 2224-2232. DOI : 10.1182/blood-2016-10-747345.
- [ 177 ] Sacchi S, Marcheselli R, Bari A, et al. Safety and efficacy of lenalidomide in combination with rituximab in recurrent indolent non-follicular lymphoma: final results of a phase II study conducted by the Fondazione Italiana Linfomi [J]. *Haematologica*, 2016, 101(5): 196-199. DOI : 10.3324/haematol.2015.139329.
- [ 178 ] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.
- [ 179 ] 李中秋, 李甘地, 高子芬, 等. 中国淋巴瘤亚型分布: 国内多中心性病例 10002 例分析 [J]. *诊断学理论与实践*, 2012, 11(2): 111-115. DOI : 10.3969/j.issn.1671-2870.2012.02.006
- [ 180 ] Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(7): 928-942. DOI : 10.1016/S1470-2045(16)30051-1.
- [ 181 ] Castro JE, James DF, Sandoval-sus JD, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 2009, 23(10): 1779-1789. DOI : 10.1038/leu.2009.133.
- [ 182 ] Castro JE, Amaya-chanaga CI, Velez lujan J, et al. Obinutuzumab (gazyva) and high-dose methylprednisolone (HDMP) combination for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) - a phase I b/II study [J]. *Blood*, 2017, 130(Supplement 1): 1730.
- [ 183 ] Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(5): 432-443. DOI : 10.1056/NEJMoa1817073.
- [ 184 ] Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): 43-56. DOI : 10.1016/S1470-2045(18)30788-5.
- [ 185 ] Wierda WG, Allan JN, Siddiqi T, et al. Ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: primary analysis results from the minimal residual disease cohort of the randomized phase II captivate study [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(34): 3853-3865. DOI : 10.1200/JCO.21.00807.
- [ 186 ] Al-sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(9): 1188-200. DOI : 10.1016/S1470-2045(20) 30443-5.
- [ 187 ] Hallek M, Fischer K, Fingerle-rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9747): 1164-1174. DOI : 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.
- [ 188 ] Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study [J]. *Leukemia*, 2020, 34(3): 787-798. DOI : 10.1038/s41375-019-0602-x.
- [ 189 ] Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(25): 2425-2437. DOI : 10.1056/NEJMoa1509388.
- [ 190 ] Fischer K, Al-sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(23): 2225-2236. DOI : 10.1056/NEJMoa1815281.
- [ 191 ] Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2020, 395(10232): 1278-1291. DOI : 10.1016/S0140-6736(20)30262-2.
- [ 192 ] Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR, et al. Zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: interim analysis of a randomized phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, JCO2200510. DOI : 10.1200/JCO.22.00510.
- [ 193 ] Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(8): 1031-1043. DOI : 10.1016/S1470-2045(22)00293-5.
- [ 194 ] Xu W, Yang S, Zhou K, et al. Treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with the BTK inhibitor zanubrutinib: phase 2, single-arm, multicenter study [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 48. DOI : 10.1186/s13045-020-00884-4.
- [ 195 ] Xu W, Song Y, Li Z, et al. Safety, tolerability and efficacy of orelabrutinib, once a day, to treat chinese patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia/small cell leukemia [Z]. American Society of Hematology Washington, DC. 2019
- [ 196 ] Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(12): 1107-1120. DOI : 10.1056/NEJMoa1713976.
- [ 197 ] Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(11): 997-1007. DOI : 10.1002/ajh.25595.
- [ 198 ] Osterborg A, Jewell RC, Padmanabhan-iyer S, et al. Ofatumumab monotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: final results from a pivotal study [J]. *Haematologica*, 2015, 100(8): 311-314. DOI : 10.3324/haematol.2014.121459.
- [ 199 ] Flinn IW, Hillmen P, Montillo M, et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL [J]. *Blood*, 2018, 132(23): 2446-2455. DOI : 10.1182/

- blood-2018-05-850461.
- [200] International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): 779-790. DOI : 10.1016/S1470-2045(16)30029-8.
- [201] 朱华渊, 王莉, 乔佳, 等. CLL-IPI 评分系统在中国慢性淋巴细胞白血病患者中的预后评估价值 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(5): 392-397. DOI : 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.05.009
- [202] Thompson M, Brander D, Nabhan C, et al. Minimal residual disease in chronic lymphocytic leukemia in the era of novel agents: a review [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(3): 394-400. DOI : 10.1001/jamaoncol.2017.2009.
- [203] Wierda WG, Rawstron A, Cymbalista F, et al. Measurable residual disease in chronic lymphocytic leukemia: expert review and consensus recommendations [J]. *Leukemia*, 2021, 35(11): 3059-3072. DOI : 10.1038/s41375-021-01241-1.
- [204] A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The non-Hodgkin's lymphoma classification project [J]. *Blood*, 1997, 89(11): 3909-3918. DOI : 10.1056/NEJM199309303291402.
- [205] Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project [J]. *Blood*, 2010, 116(19): 3724-3734. DOI : 10.1182/blood-2010-05-282632.
- [206] Determann O, Hoster E, Ott G, et al. Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group [J]. *Blood*, 2008, 111(4): 2385-2387. DOI : 10.1182/blood-2007-10-117010.
- [207] Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, et al. *TP53* mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy [J]. *Blood*, 2017, 130(17): 1903-1910. DOI : 10.1182/blood-2017-04-779736.
- [208] Flinn IW, Van der Jagt R, Kahl B, et al. First-line treatment of patients with indolent non-Hodgkin lymphoma or mantle-cell lymphoma with bendamustine plus rituximab versus R-CHOP or R-CVP: results of the BRIGHT 5-year follow-up study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(12): 984-991. DOI : 10.1200/JCO.18.00605.
- [209] Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9873): 1203-1210. DOI : 10.1016/S0140-6736(12)61763-2.
- [210] Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(10): 944-953. DOI : 0.2147/OTT.S150339.
- [211] Ruan J, Martin P, Shah B, et al. Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19): 1835-1844. DOI : 10.1056/NEJMoa1505237.
- [212] Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(6): 507-516. DOI : 10.1056/NEJMoa1306220.
- [213] Li G, Liu X, Chen XY. Simultaneous development of zanubrutinib in the USA and China [J]. 2020, 17(10): 589-590. DOI : 10.1038/s41571-020-0414-y.
- [214] Song Y, Zhou K, Zou D, et al. Treatment of patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma with zanubrutinib, a selective inhibitor of bruton's tyrosine kinase [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(16): 4216-4224. DOI : 10.1158/1078-0432.CCR-19-3703.
- [215] Song Y, Song Y, Liu L, et al. Safety and efficacy of orelabrutinib monotherapy in Chinese patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a multicenter, open-label, phase II study [Z]. American Society of Hematology Washington, DC. 2019
- [216] Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10121): 659-667. DOI : 10.1016/S0140-6736(17)33108-2.
- [217] Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-Cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(14): 1331-1342. DOI : 10.1056/NEJMoa1914347.
- [218] Wang M, Munoz J, Goy A, et al. Three-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including high-risk subgroups, in the ZUMA-2 study [J]. *J Clin Oncol*, 2022, JCO2102370. DOI : 10.1200/JCO.21.02370.
- [219] Armitage JO, Longo DL. Mantle-Cell Lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(26): 2495-2506.
- [220] Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT) [J]. *Blood*, 2010, 115(8): 1530-1533. DOI : 10.1182/blood-2009-08-236570.
- [221] Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma [J]. *Blood*, 2008, 111(2): 558-565. DOI : 10.1182/blood-2007-06-095331.
- [222] Hoster E, Rosenwald A, Berger F, et al. Prognostic value of Ki-67 index, cytology, and growth pattern in mantle-cell lymphoma: results from randomized trials of the european mantle cell lymphoma network [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(12): 1386-1394. DOI : 0.1200/JCO.2015.63.8387.
- [223] Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma [J]. *Blood*, 2004, 104(10): 3009-3020. DOI : 10.1182/blood-2004-02-0405.
- [224] Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(20): 1915-1925. DOI : 10.1056/NEJMoa1308392.
- [225] Thomas DA, Faderl S, O'brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer*, 2006, 106(7): 1569-1580. DOI : 10.1002/cncr.21776.
- [226] Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Burkitt's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(12): 1111-1122.
- [227] Chen H, Tao Y, Zhou Y, et al. The clinical features, treatment, and prognostic factors for peripheral T-cell lymphomas: A single-institution analysis of 240 Chinese patients [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2022. DOI : 10.1111/ajco.13831.
- [228] Olszewski AJ, Jakobsen LH, Collins GP, et al. Burkitt lymphoma international prognostic index [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(10): 1129-1138. DOI : 10.1200/JCO.20.03288.
- [229] Swerdlow S, Harris NL, Et AL. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th [M]. Lyon, France: LARC Press, 2017.
- [230] Armitage JO. The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2017 [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(7): 706-715. DOI : 10.1002/ajh.24791.
- [231] Vose J, Armitage J, Weisenburger D, et al. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(25): 4124-4130. DOI : 10.1200/JCO.2008.16.4558.
- [232] Iqbal J, Wright G, Wang C, et al. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2014, 123(19): 2915-2923. DOI : 10.1182/blood-2013-11-536359.
- [233] Corradini P, Vitolo U, Rambaldi A, et al. Intensified chemoimmunotherapy with or without stem cell transplantation in newly diagnosed patients with peripheral T-cell lymphoma [J]. *Leukemia*, 2014, 28(9): 1885-1891. DOI : 10.1038/leu.2014.79.
- [234] D'amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01 [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(25): 3093-3099. DOI : 10.1200/JCO.2011.40.2719.
- [235] Fossard G, Broussais F, Coelho I, et al. Role of up-front autologous

- stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma for patients in response after induction: an analysis of patients from LYSA centers [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(3): 715-723. DOI : 10.1016/j.annonc.2021.04.021.
- [ 236 ] Reimer P, Rudiger T, Geissinger E, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(1): 106-113. DOI : 10.1200/JCO.2008.17.4870.
- [ 237 ] Gui L, Shi YK, He XH, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: treatment outcome and prognostic factor analysis [J]. *Int J Hematol*, 2014, 99(1): 69-78. DOI : 10.1007/s12185-013-1465-y.
- [ 238 ] Zhang XM, Li YX, Wang WH, et al. Survival advantage with the addition of radiation therapy to chemotherapy in early stage peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(4): 1051-1056. DOI : 10.1016/j.ijrobp.2012.08.015.
- [ 239 ] Shi Y, Jia B, Xu W, et al. Chidamide in relapsed or refractory peripheral T cell lymphoma: a multicenter real-world study in China [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 69. DOI : 10.1186/s13045-017-0439-6.
- [ 240 ] Shi Y, Dong M, Hong X, et al. Results from a multicenter, open-label, pivotal phase II study of chidamide in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(8): 1766-1771. DOI : 10.1093/annonc/mdv237.
- [ 241 ] O'connor OA, Horwitz S, Masszi T, et al. Belinostat in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Pivotal Phase II BELIEF (CLN-19) Study [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(23): 2492-2499. DOI : 10.1200/JCO.2014.59.2782.
- [ 242 ] Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(6): 631-636. DOI : 10.1200/JCO.2011.37.4223.
- [ 243 ] Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Romidepsin for the treatment of relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma: pivotal study update demonstrates durable responses [J]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7: 11. DOI : 10.1186/1756-8722-7-11.
- [ 244 ] O'connor OA, Pro B, Pinter-brown L, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(9): 1182-1189. DOI : 10.1200/JCO.2010.29.9024.
- [ 245 ] Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin [J]. *Blood*, 2014, 123(20): 3095-3100. DOI : 0.1182/blood-2013-12-542142.
- [ 246 ] Gambacorti PC, Farina F, Stasia A, et al. Crizotinib in advanced, chemoresistant anaplastic lymphoma kinase-positive lymphoma patients [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(2): djt378. DOI : 10.1093/jnci/djt378.
- [ 247 ] Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(4): 860-863. DOI : 10.1093/annonc/mdp508.
- [ 248 ] Shi Y, Wu J, Wang Z, et al. Efficacy and safety of geptanolimab (GB226) for relapsed or refractory peripheral T cell lymphoma: an open-label phase 2 study (Gxplor-002) [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 12. DOI : 10.1186/s13045-021-01033-1.
- [ 249 ] Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K, et al. Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(1): 104-110. DOI : 10.1200/JCO.2012.43.7285.
- [ 250 ] Toumishey E, Prasad A, Dueck G, et al. Final report of a phase 2 clinical trial of lenalidomide monotherapy for patients with T-cell lymphoma [J]. *Cancer*, 2015, 121(5): 716-723. DOI : 10.1002/ncr.29103.
- [ 251 ] Zinzani PL, Musuraca G, Tani M, et al. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(27): 4293-4297. DOI : 10.1200/JCO.2007.11.4207.
- [ 252 ] Brammer JE, Zinzani PL, Zain J, et al. Duvelisib in patients with relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma from the phase 2 primo trial: results of an interim analysis [J]. *Blood*, 2021, 138: 2456.
- [ 253 ] Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP) [J]. *Blood*, 1988, 71(1): 117-122.
- [ 254 ] Velasquez WS, Mclaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP-an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study [J]. *J Clin Oncol*, 1994, 12(6): 1169-1176. DOI : 10.1200/JCO.1994.12.6.1169.
- [ 255 ] Parkin S, Connors JM, Sehn LH, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) as secondary chemotherapy in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma [Z]. American Society of Hematology Washington, DC. 2013.
- [ 256 ] Park BB, Kim WS, Suh C, et al. Salvage chemotherapy of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) for patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphomas: a consortium for improving survival of lymphoma (CISL) trial [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(11): 1845-1851. DOI : 10.1007/s00277-015-2468-y.
- [ 257 ] Qian Z, Song Z, Zhang H, et al. Gemcitabine, navelbine, and doxorubicin as treatment for patients with refractory or relapsed T-cell lymphoma [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 606752. DOI : 10.1155/2015/606752.
- [ 258 ] Horwitz S, Moskowitz C, Kewalramani T, et al. Second-line therapy with ICE followed by high dose therapy and autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: minimal benefit when analyzed by intent to treat [Z]. American Society of Hematology. 2005.
- [ 259 ] Shi Y, Jia B, Xu W, et al. Chidamide in relapsed or refractory peripheral T cell lymphoma: a multicenter real-world study in China[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 69. DOI: 10.1186/s13045-017-0439-6.
- [ 260 ] Hong X, Song Y, Huang H, et al. Pralatrexate in Chinese patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: a single-arm, multicenter study [J]. *Target Oncol*, 2019, 14(2): 149-158. DOI : 10.1007/s11523-019-00630-y.
- [ 261 ] Yang J, Shi Y, Li C, et al. Phase I clinical trial of pegylated liposomal mitoxantrone plm60-s: pharmacokinetics, toxicity and preliminary efficacy [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 74(3): 637-646. DOI : 10.1007/s00280-014-2523-8.
- [ 262 ] Gao Y, Huang H, Wang X, et al. Safety and efficacy of mitoxantrone hydrochloride liposome in patients with relapsed or refractory peripheral T-Cell lymphoma and extranodal nk/t-cell lymphoma: a prospective, single-arm, open-label, multi-center, phase II clinical trial [J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement 1): 36-37.
- [ 263 ] Jia B, Hu S, Yang J, et al. Comparison of gemcitabin, cisplatin, and dexamethasone (GDP), CHOP, and CHOPE in the first-line treatment of peripheral T-cell lymphomas [J]. *Hematology*, 2016, 21(9): 536-541. DOI : 10.1080/10245332.2016.1152084.
- [ 264 ] Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study [J]. *Blood*, 2004, 103(7): 2474-2479. DOI : 10.1182/blood-2003-09-3080.
- [ 265 ] Au WY, Weisenburger DD, Intratumornchai T, et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project [J]. *Blood*, 2009, 113(17): 3931-3937. DOI : 10.1182/blood-2008-10-185256.
- [ 266 ] Huang MJ, Jiang Y, Liu WP, et al. Early or up-front radiotherapy improved survival of localized extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type in the upper aerodigestive tract [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(1): 166-174. DOI : 10.1016/j.ijrobp.2007.05.073.
- [ 267 ] Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, et al. Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell

- lymphoma: an updated analysis of the Japan clinical oncology group study JCOG0211 [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(32): 4044-4046. DOI : 10.1200/JCO.2012.45.6541.
- [268] Kim SJ, Kim K, Kim BS, et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage I E to II E, nasal, extranodal NK/T-Cell Lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(35): 6027-6032. DOI : 10.1200/JCO.2009.23.8592.
- [269] Wang L, Wang ZH, Chen XQ, et al. First-line combination of GELOX followed by radiation therapy for patients with stage IE/ IIE ENKTL: An updated analysis with long-term follow-up [J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(2): 1036-1040. DOI : 10.3892/ol.2015.3327.
- [270] Zhang L, Jiang M, Xie L, et al. Five-year analysis from phase 2 trial of "sandwich" chemoradiotherapy in newly diagnosed, stage I E to II E, nasal type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma [J]. *Cancer Med*, 2016, 5(1): 33-40. DOI : 10.1002/cam4.569.
- [271] Zhang Y, Ma S, Cai J, et al. Sequential P-GEMOX and radiotherapy for early-stage extranodal natural killer/T-cell lymphoma: A multicenter study [J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(11): 1481-1490. DOI : 10.1002/ajh.26335.
- [272] Lunning M, Pamer E, Maragulia J, et al. Modified SMILE (mSMILE) is active in the treatment of extranodal natural killer/T-cell lymphoma: a single center US experience [J]. 2014, 14: S143-S144.
- [273] Wang JH, Wang H, Wang YJ, et al. Analysis of the efficacy and safety of a combined gemcitabine, oxaliplatin and pegaspargase regimen for NK/T-cell lymphoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(23): 35412-35422. DOI : 10.18632/oncotarget.8643.
- [274] Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV , relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(33): 4410-4416. DOI : 10.1200/JCO.2011.35.6287.
- [275] Cai J, Liu P, Huang H, et al. Combination of anti-PD-1 antibody with P-GEMOX as a potentially effective immunochemotherapy for advanced natural killer/T cell lymphoma [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 289. DOI : 10.1038/s41392-020-00331-3.
- [276] Yan G, Huang C, Li XP, et al. DNA-demethylating agents combined with anti-PD-1 inhibitors showed activity in patients with relapsed or refractory extranodal NK/T cell lymphoma who have failed immunotherapy: an exploratory study [J]. *Blood*, 2022, 140(Supplement 1): 9393-9394.
- [277] Gao Y, Huang H, Wang X, et al. Anti-PD-1 antibody (sintilimab) plus histone deacetylase inhibitor (chidamide) for the treatment of refractory or relapsed extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type (r/r-ENKTL): preliminary results from a prospective, multicenter, single-arm, phase Ib/II trial (SCENT) [J]. *Blood*, 2020, 136: 39-40.
- [278] Kim SJ, Yoon DH, Jaccard A, et al. A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline-based treatment: a multicentre, retrospective analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3): 389-400. DOI : 10.1016/S1470-2045(15)00533-1.
- [279] Chen SY, Yang Y, Qi SN, et al. Validation of nomogram-revised risk index and comparison with other models for extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma in the modern chemotherapy era: indication for prognostication and clinical decision-making [J]. *Leukemia*, 2021, 35(1): 130-142. DOI : 10.1038/s41375-020-0791-3.
- [280] Sethi TK, Montanari F, Foss F, et al. How we treat advanced stage cutaneous T-cell lymphoma - mycosis fungoides and Sezary syndrome [J]. *Br J Haematol*, 2021. DOI : 10.1111/bjh.17458.
- [281] Kim EJ, Hess S, Richardson SK, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(4): 798-812. DOI : 10.1172/JCI24826.
- [282] Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids [J]. *Dermatol Ther*, 2003, 16(4): 283-287. DOI : 10.1111/j.1396-0296.2003.01639.x.
- [283] Lessin SR, Duvic M, Guitart J, et al. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides [J]. *JAMA Dermatol*, 2013, 149(1): 25-32. DOI : 10.1001/2013.jamadermatol.541.
- [284] Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) in the treatment of mycosis fungoides [J]. *Dermatol Ther*, 2003, 16(4): 299-302. DOI : 10.1111/j.1396-0296.2003.01641.x.
- [285] Diederer PV, Van weelden H, Sanders CJ, et al. Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2003, 48(2): 215-219. DOI : 10.1067/mjd.2003.80.
- [286] Heald P, Mehlmauer M, Martin AG, et al. Topical bexarotene therapy for patients with refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma: results of the phase III clinical trial [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2003, 49(5): 801-815. DOI : 10.1016/s0190-9622(03)01475-0.
- [287] Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP, et al. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2005, 52(2): 275-280. DOI : 10.1016/j.jaad.2004.04.049.
- [288] Martinez-gonzalez MC, Vereza-hernando MM, Yebra-pimentel MT, et al. Imiquimod in mycosis fungoides [J]. *Eur J Dermatol*, 2008, 18(2): 148-152. DOI : 10.1684/ejd.2008.0352.
- [289] Harrison C, Young J, Navi D, et al. Revisiting low-dose total skin electron beam therapy in mycosis fungoides [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(4): 651-657. DOI : 10.1016/j.ijrobp.2011.01.023.
- [290] Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(21): 3109-3115. DOI : 10.1200/JCO.2006.10.2434.
- [291] Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(29): 4485-4491. DOI : 10.1200/JCO.2010.28.9066.
- [292] Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II - III trial results [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(9): 2456-2471. DOI : 10.1200/JCO.2001.19.9.2456.
- [293] Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10094): 555-566. DOI : 10.1016/S0140-6736(17)31266-7.
- [294] Kim YH, Bagot M, Pinter-brown L, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9): 1192-1204. DOI : 10.1016/S1470-2045(18)30379-6.
- [295] Khodadoust MS, Rook AH, Porcu P, et al. Pembrolizumab in relapsed and refractory mycosis fungoides and Sézary syndrome: a multicenter phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1): 20-28. DOI : 10.1200/JCO.19.01056.
- [296] Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, et al. Cutaneous lymphoma international consortium study of outcome in advanced stages of mycosis fungoides and Sézary syndrome: effect of specific prognostic markers on survival and development of a prognostic model [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(32): 3766-3773. DOI : 10.1200/JCO.2015.61.7142.
- [297] 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. 中国淋巴瘤多学科诊疗模式实施指南 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(2): 163-166. DOI : 10.3760/cma.j.cn112152-20201109-00971.

(收稿日期: 2023-01-18)