

淋巴瘤诊疗指南（2022 年版）

· 诊疗指南 ·

中华人民共和国国家卫生健康委员会

【关键词】 淋巴瘤；诊断；治疗；指南

DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-20230316-0052

Diagnosis and treatment guideline for lymphoma (2022 version)

National Health Commission of the People's Republic of China

【Key words】 Lymphoma; Diagnosis; Treatment; Guideline

DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-20230316-0052

一、概述

淋巴瘤是中国最常见的恶性肿瘤之一。世界卫生组织 GLOBOCAN 2020 显示 2020 年中国新发霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin lymphoma, HL) 6 829 例, 其中男性 4 506 例, 女性 2 323 例; 死亡 2 807 例, 其中男性 1 865 例, 女性 942 例。2020 年中国新发非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 92 834 例, 其中男性 50 125 例, 女性 42 709 例; 死亡 54 351 例, 其中男性 29 721 例, 女性 24 630 例; 男性 NHL 发病率和死亡率均居全部恶性肿瘤第 10 位; 女性 NHL 发病率和死亡率均未进入全部恶性肿瘤的前 10 位。由于淋巴瘤病理类型复杂, 治疗原则各有不同, 为进一步提高淋巴瘤的诊疗能力和规范化实施, 配合抗肿瘤药品供应保障有关政策调整, 保障医疗质量与安全, 现对淋巴瘤诊疗指南进行修订和更新。

二、淋巴瘤的诊断

应当结合患者的临床表现、体格检查、实验室检查、影像学检查和病理学检查结果等进行诊断。

（一）临床表现。

淋巴瘤的症状包括全身和局部症状。全身症状包括不明原因的发热、盗汗、体重下降、皮肤瘙痒和乏力等。局部症状取决于病变不同的原发和受侵部位, 淋巴瘤可以原发于身体的任何器官和组织, 通常分为原发于淋巴结和淋巴结外两大类。最常表

现为无痛性的进行性淋巴结肿大。

（二）体格检查。

应特别注意不同区域的淋巴结是否肿大、肝脾的大小、伴随体征和一般状况等。

（三）实验室检查。

应完成的实验室检查包括血常规、肝肾功能、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、 β_2 微球蛋白、红细胞沉降率、乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒和人类免疫缺陷病毒检测, 必要时进行骨髓穿刺细胞学和 / 或活检等。对于存在中枢神经系统受累风险的患者应进行腰椎穿刺, 予以脑脊液生化、常规和细胞学等检查。对 NK/T 细胞淋巴瘤, 以及其他 EB 病毒相关的淋巴瘤, 如 EB 病毒阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤、淋巴瘤样肉芽肿等, 应进行外周血 EB 病毒 DNA 滴度检测。对原发胃的黏膜相关边缘区 B 细胞淋巴瘤, 应常规进行幽门螺杆菌 (helicobacter pylori, Hp) 检查。

（四）影像学检查。

常用的影像检查方法: CT、MRI、正电子发射计算机体层成像 (positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)、超声和内镜等。

1. CT

目前仍作为淋巴瘤分期、再分期、疗效评价和随诊的最常用影像学检查方法, 对于无碘对比剂禁

忌证的患者,应尽可能采用增强 CT。

2. MRI

对于中枢神经系统、骨髓和肌肉部位的病变应首选;对于肝、脾、肾脏、子宫等实质器官病变可以选择或者首选 MRI 检查,尤其对于不宜行增强 CT 扫描者,或者作为 CT 发现可疑病变后的进一步检查。

3. PET-CT

是大多数淋巴瘤分期与再分期、疗效评价和预后预测的最佳检查方法,但是在疾病缓解后的长期随访过程中,不建议采用 PET-CT 进行随访。

4. 超声

可用于浅表淋巴结和浅表器官(睾丸、甲状腺及乳腺等)病变的诊断和随诊,但一般不用于淋巴瘤的分期诊断。对于浅表淋巴结和浅表器官(如睾丸、乳腺)病变的诊断和治疗后随诊具有优势,可以常规使用;对于腹部、盆腔淋巴结检查可以选择性使用;对于肝、脾、肾、子宫等腹盆腔实质性器官的评估,可以作为 CT 和 MRI 的补充,尤其是不能行增强 CT 检查时。在浅表淋巴结切除活检时,选取超声检测声像图异常的淋巴结,有助于提高活检的准确性。超声引导下穿刺活检也应用于深部淋巴结、肝脏、纵隔等部位的病变诊断。

5. 同位素骨扫描

淋巴瘤骨受侵患者的全身骨显像缺乏特征性改变,难以与骨转移瘤、多发性骨髓瘤、骨结核、骨纤维异常增殖症、甲状旁腺功能亢进、感染性疾病等鉴别,需要结合患者的病史、实验室检查和其他影像学检查。

常规骨扫描($^{99m}\text{Tc-MDP}$)对初治 HL 患者的临床价值有限,但骨扫描对原发骨淋巴瘤治疗后随访观察和预后评价需要结合 CT 检查。

6. 腔镜检查

适用于可疑胃肠道受侵的患者,同时可完成活检,明确病理。

(五) 病理学检查。

病理学检查是淋巴瘤诊断的主要手段。对于淋巴结病灶,应尽可能切除完整淋巴结。如果淋巴结病灶位于浅表,应尽量选择颈部、锁骨上和腋窝淋巴结。粗针穿刺仅用于无法有效、安全地获得切除或切取病变组织的患者。初次诊断时,应首选切除

或切取病变组织;对于复发患者,如果确实无法获得切除或切取的病变组织标本,可通过粗针穿刺获取的病变组织进行诊断。

淋巴瘤的病理诊断需综合应用形态学、免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)、流式细胞术及遗传学和分子生物学技术等。同时临床特征也非常重要。

1. 形态学

在淋巴瘤病理诊断中非常重要,不同类型的淋巴瘤具有特征性和诊断性的形态学特点。

2. IHC

用于鉴别淋巴瘤细胞的免疫表型,如 B 或 T/NK 细胞、肿瘤细胞的分化及成熟程度等。通过组合相关的 IHC 标记物,进行不同病理亚型的鉴别诊断。

3. 荧光原位杂交检测技术

荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测技术可以发现特定的染色体断裂、易位以及缺失或扩增等,对特定染色体异常相关淋巴瘤的辅助诊断有指导意义,如伯基特淋巴瘤相关的 $t(8;14)$ 易位以及 $t(2;8)$ 或 $t(8;22)$ 易位、滤泡性淋巴瘤相关的 $t(14;18)$ 易位、黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤相关的 $t(11;18)$ 易位、套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)相关的 $t(11;14)$ 易位以及双打击或三打击高级别 B 细胞淋巴瘤相关的 MYC(8q24)、BCL2(18q21)和 BCL6(3q27)重排等。

4. 淋巴细胞抗原受体基因重排检测技术

淋巴细胞受体基因单克隆性重排是淋巴瘤细胞的主要特征,可用于协助鉴别淋巴细胞增殖的单克隆性与多克隆性,以及无法通过 IHC 诊断的淋巴瘤,是对形态学和 IHC 检查的重要补充。

5. 其他

包括二代测序、流式细胞技术等,是常规病理学诊断方法的有益补充。

三、淋巴瘤的分期

Ann-Arbor 分期(Cotswolds 会议修订)是目前通用的描述 HL 和 NHL 的分期系统,更适用于 HL 和原发淋巴结的 NHL,而对于某些原发淋巴结外的 NHL,如慢性淋巴细胞白血病、皮肤 T 细胞淋巴瘤和原发胃肠道、中枢神经系统淋巴瘤等,

则难以适用, 这些原发于特殊结外器官和部位的 NHL, 通常有其专属的分期系统。另外, 基于亚洲和中国的结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤患者数据, 建立了结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的分期系统, 命名为中国南方肿瘤临床研究协会 (Chinese Southwest Oncology Group, CSWOG) 和亚洲淋巴瘤协作组 (Asian Lymphoma Study Group, ALSG) 分期系统, 简称 CA 分期。见附件 2 (附件 2.1 至附件 2.5)。

四、淋巴瘤放射治疗

放射治疗是淋巴瘤综合治疗的重要组成部分, 实施中如何选择放射治疗的线束、放射野和剂量, 由具体病例的治疗目的和诊疗条件决定。可采用光子、电子和质子等射线束以达到对靶区的合理涵盖及正常组织的最大保护。先进的放疗技术如适形调强放疗、屏气和呼吸门控、影像引导、以及质子治疗, 在确保肿瘤控制的前提下, 可以显著减少对正常组织的损失。

根据放疗目的和作用, 淋巴瘤放射治疗的适应证可分为: ①根治性治疗; ②化疗后的巩固放疗; ③化疗不能耐受或抗拒、残存病灶的解救治疗; ④姑息放疗。

放疗设野分为: 全淋巴照射和次全淋巴照射。全淋巴照射通常包括斗篷野+锄形野+盆腔野 (在未行脾切除的病例中还需要进行脾照射), 次全淋巴照射可以省略部分受照区域。受累野照射 (involved-field radiotherapy, IFRT) 仅照射化疗前受累淋巴结的整个淋巴结区域, 受累野范围包括所有已知肿瘤的部位和邻近区域; 随着影像诊断和适形放疗技术的发展, IFRT 在 HL 和侵袭性淋巴瘤中, 被更精准的受累淋巴结照射或受累部位照射 (involved site radiotherapy, ISRT) 所替代。

ISRT 靶区定义与勾画:

ISRT 结内病变: ISRT 目前是化疗敏感的 HL 和 NHL 标准放射野设定方案。照射范围需要以 CT 模拟为基础, 融合其他现代显像手段如 PET-CT 和 MRI 决定。ISRT 的靶区主要包括初诊时累及的淋巴结以及全部化疗前或活检手术前的所有可疑肿瘤累及区域, 但应排除邻近未受侵的正常组织, 比如肺、骨、肌肉、肾脏等。化疗前或活检前大体肿瘤体积是勾画临床靶区 (clinical target volume, CTV) 的基础。考虑到亚临床病灶的不确定性, 以

及原始肿瘤影像可能欠缺的准确性, 在设置 CTV 时, 可以基于临床判断适当扩充边界。惰性淋巴瘤采用单纯放疗时, 倾向采用更大的放射野。例如, 滤泡性淋巴瘤的放射野应该较同样受累时的弥漫大 B 细胞淋巴瘤化疗后的放射野更大。在胸部和腹部区域, 应考虑器官运动确定内靶区, 在此基础上外扩形成计划靶区。

ISRT 结外病变: 结外病变的放射野设定原则与结内病变类似。但在某些结外器官原发病变中, CTV 需要包括整个器官, 如胃、唾液腺、甲状腺。在其他结外器官中, 如眼、乳腺、肺、骨、皮肤等, 可考虑部分器官照射。多数情况下, 不需进行未受累淋巴结的预防照射。

放疗剂量: HL 化疗达完全缓解 (complete response, CR) 后的照射剂量为 20 ~ 30 Gy, 部分缓解 (partial response, PR) 后的照射剂量为 36 ~ 40 Gy。惰性淋巴瘤的根治性照射剂量为 24 ~ 30 Gy。弥漫大 B 细胞淋巴瘤化疗 CR 后的照射剂量为 30 ~ 36 Gy; 根据风险分层, 对化疗以及放疗的反应等个体因素, PR 后的照射剂量可在 36 ~ 50 Gy 选择。结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的根治性照射剂量为 50 ~ 56 Gy。

五、淋巴瘤综合治疗

多学科综合治疗是淋巴瘤的治疗原则。作为一组临床特点不尽相同、诊断标准与治疗方式各异的恶性肿瘤, 在诊断时, 需明确淋巴瘤患者的病理类型和预后不良的分子病理特征, 通过相关影像诊断技术明确疾病分期, 综合临床表现和实验室检查结果, 根据各自预后风险的评判标准判断预后; 选择包括内科治疗、放疗及必要的手术治疗等的综合治疗。

六、淋巴瘤的中医药治疗

中医把淋巴瘤归属于石疽、恶核、失荣、痰核的范畴, 中医治疗淋巴瘤采用辨病与辨证相结合的方法, 常见中医证型多为两种或多种证候要素组成的复合证型, 如痰热蕴结型、气郁痰阻型、脾虚痰湿型、气血两虚型、肝肾阴虚型等, 中医治疗以整体观念和辨证施治为原则, 既要考虑全身阴阳平衡状态, 也要考虑减瘤祛邪, 即以经方为基础的“平衡阻断”抗肿瘤。化、放疗的同时配合中医药治疗可以减毒增效, 减轻化、放疗的消化道反应、骨髓

抑制、周围神经炎等不良反应,增加疗效。对化、放疗结束的患者,中医药可以通过调整患者身体的阴阳平衡状态,从而改善体质,提高免疫功能,促进患者康复。

适应人群:化疗及放疗期间、抗肿瘤治疗后恢复期及晚期姑息治疗患者。

治疗方法:口服汤药、中成药及其他中医疗法(外敷、针灸等)。

七、常见淋巴瘤类型的临床特点、诊断与治疗

(一) HL。

HL 是一种独特的淋巴系统恶性疾病,男性多于女性,男女之比为 1.3 : 1 ~ 1.4 : 1。发病年龄在欧美发达国家呈较典型的双峰分布,分别在 15 ~ 39 岁和 50 岁以后;而包括中国在内的东亚地区,发病年龄多在 30 ~ 40 岁,呈单峰分布。

1. 临床表现

90% 的 HL 以淋巴结肿大为首发症状,多起始于一组受累的淋巴结,以颈部和纵隔淋巴结最常见,随着病情进展可逐渐扩散到其他淋巴结区域,晚期可累及脾、肝、骨髓等。患者初诊时多无明显全身症状,20% ~ 30% 的患者可伴有 B 症状,包括不明原因的发热、盗汗和体重减轻,还可以有皮疹、皮肤瘙痒、乏力等症状。

2. 病理分类及诊断

根据 2017 年版 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类,HL 分为经典型(classical Hodgkin lymphoma, cHL)和结节性淋巴细胞为主型(nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma, NLPHL)两大类型,经典型可分为 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减型;结节性淋巴细胞为主型少见,约占 HL 的 10%。

HL 是起源于生发中心的 B 淋巴细胞肿瘤,形态学特征表现为正常组织结构破坏,在炎症细胞背景中散在异型大细胞,如里-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 中的肿瘤细胞为淋巴细胞为主型(lymphocyte predominant, LP)细胞,过去称为淋巴细胞和组织细胞,细胞核大、折叠,似爆米花

样,故又称为爆米花细胞,其核仁小、多个、嗜碱性。LP 肿瘤细胞被程序性死亡蛋白 1(programmed death-1, PD-1)阳性的 T 细胞环绕。越来越多的证据提示完全呈弥漫生长的 NLPHL 和富于 T 细胞/组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤有重叠。

诊断 HL 应常规检测的 IHC 标记物包括 CD45(LCA)、CD20、CD15、CD30、PAX5、CD3、MUM1、Ki-67 指数和 EBER。cHL 常表现为 CD30(+), CD15(+) 或(-), PAX5 弱(+), MUM1(+), CD45(-), CD20(-) 或弱(+), CD3(-), 部分病例 EBER(+). NLPHL 为 CD20(+), CD79a(+), BCL6(+), CD45(+), CD3(-), CD15(-), CD30(-), BOB1(+), OCT2(+), EBER(-)。在进行鉴别诊断时需增加相应的标记物,来鉴别如间变大细胞淋巴瘤或弥漫大 B 细胞淋巴瘤等。

骨髓细胞学:骨髓有核细胞增生活跃或明显活跃,部分病例嗜酸粒细胞增多。若肿瘤细胞骨髓浸润,可找见本病特征性的 R-S 细胞。骨髓穿刺涂片找到 R-S 细胞阳性率较低,仅 3% 左右;骨髓活检可提高到 9% ~ 22%。

3. 治疗原则

(1) NLPHL: 为非 cHL, 具有惰性病程和偶见的晚复发特点,与 cHL 在自然病程和治疗效果方面有所不同。大多数患者为早期,不伴有 B 症状、纵隔或结外受侵及大肿块。具有潜在的转化为大 B 细胞淋巴瘤的特点。早期患者预后很好,晚期、年龄 ≥ 45 岁、低血红蛋白和 B 症状与预后不良相关。因为肿瘤细胞表达 CD20 抗原,所以利妥昔单抗治疗有效。

①初治患者的治疗原则:早期、无大肿块、无 B 症状者以放疗为主;早期、有大肿块或 B 症状者采用免疫化疗联合放疗的综合治疗;晚期以免疫化疗为主。因具有惰性病程特征,部分晚期患者可以选择观察随诊。I A/局限 II A 期、无大肿块:首选 ISRT;完整手术切除了孤立淋巴结病变的 I A 期患者,可以选择观察。I A 伴大肿块、II A 病变广泛或伴大肿块、以及 I B/ II B 期:推荐化疗+利妥昔单抗+ISRT。III/IV 期:基于患者临床特征的不同,可以选择化疗+利妥昔单抗 $\pm$ ISRT、利妥昔单抗单药、对有症状的局部病变进行姑息性

放疗或对无症状者进行观察随诊。

②治疗方案：一线治疗方案可选择：ABVD（阿霉素+博来霉素+长春花碱+达卡巴嗪）+R（利妥昔单抗）、CHOP（环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松）+R、CVP（环磷酰胺+长春新碱+泼尼松）+R 或利妥昔单抗单药。复发难治患者的二线治疗方案可以选择：R+DHAP（地塞米松，高剂量阿糖胞苷，顺铂），R+ICE（异环磷酰胺，卡铂，依托泊苷），R+IGEV（异环磷酰胺，吉西他滨，长春瑞滨），R+苯达莫司汀；如之前未使用过 R-CHOP，R-ABVD，R-CVP 方案，也可选择。

（2）cHL：

①初治患者的治疗原则：早期患者以化放疗综合治疗为主，晚期患者以化疗为主。早期患者按照预后良好型、预后不良型、是否有大肿块以及中期 PET-CT 疗效评价结果等因素，决定化疗周期数、是否放疗和放疗剂量等。晚期患者可根据中期 PET-CT 疗效评价结果，决定是否更改化疗方案或降低化疗强度。

I / II A 期、预后良好型、无大肿块：总体推荐的治疗策略是 ABVD 方案化疗 3 ~ 4 周期 ± ISRT 20 ~ 30 Gy。若选择 PET-CT 进行早期疗效评价，2 周期化疗后如 PET-CT 疗效评价结果为 Deauville 评分 1 ~ 3 分，推荐继续 ABVD 方案治疗 1 ~ 2 周期 ± ISRT 20 ~ 30 Gy；如 Deauville 评分 4 分，继续 ABVD 方案化疗 2 周期 + 受累野放疗 30 Gy；如 Deauville 评分 5 分，需进行活检，活检结果阴性者按照 Deauville 评分 4 分治疗，阳性者依据复发难治 cHL 患者的治疗策略。PET-CT Deauville 五分量表见附件 3.1。Lugano 2014 淋巴瘤治疗效果评价标准详见附件 3.2。

I / II B 期、预后不良型或伴有大肿块：总体推荐的治疗策略是 ABVD 方案化疗 4 ~ 6 周期 ± ISRT 30 Gy。若选择 PET-CT 进行早期疗效评价，2 周期化疗后如 PET-CT 疗效评价结果为 Deauville 评分 1 ~ 3 分，推荐继续 ABVD 方案治疗 2 周期 + ISRT 30 Gy 或更改为 AVD（阿霉素，长春花碱，氮烯咪胺）方案化疗 4 周期，不进行放疗；如 Deauville 评分 4 ~ 5 分，推荐更改为强化的 BEACOPP（博来霉素，依托泊苷，阿霉素，环磷酰胺，长春新碱，甲基苄肼，泼尼松）方案化

疗 2 ~ 4 周期 ± ISRT 30 Gy。

III / IV 期患者总体推荐的治疗策略是 ABVD 方案化疗 6 周期。若选择 PET-CT 进行早期疗效评价，2 周期化疗后如 PET-CT 疗效评价结果为 Deauville 评分 1 ~ 3 分，推荐更改为 AVD 方案治疗 4 周期；如 Deauville 评分 4 ~ 5 分，推荐更改为强化的 BEACOPP 方案化疗 3 周期，再次进行 PET-CT 疗效评价，如 Deauville 评分依然为 4 ~ 5 分，需进行活检，活检阴性者继续完成 BEACOPP 方案化疗 1 周期，活检阳性者依据复发难治 cHL 患者的治疗策略。

②一线治疗方案：推荐的治疗方案包括 ABVD、增量的 BEACOPP[年龄 < 60 岁、ABVD 早期 PET-CT 评价未达 CR、晚期 HL 国际预后评分 (international prognostic score, IPS) ≥ 4 分]。

③复发难治患者的治疗策略及解救治疗方案：复发难治患者的整体治疗策略是选择合适的二线方案进行解救化疗，化疗缓解后，适合高剂量化疗联合自体造血干细胞移植 (high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation, HDT/ASCT) 的患者进行 HDT/ASCT 的巩固性治疗 ± 放疗；不适合移植的患者，可以根据解救化疗的疗效，选择更换药物治疗方案、放疗或观察随诊。

可选择的二线及后线治疗方案包括：DHAP，ESHAP（依托泊苷，甲泼尼龙，高剂量阿糖胞苷，顺铂），GVD（吉西他滨，长春瑞滨，脂质体阿霉素），ICE，IGEV，MINE（依托泊苷，异环磷酰胺，美司钠，米托蒽醌）等。

国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 于 2020 年 5 月 14 日批准维布妥昔单抗用于治疗复发 / 难治性 CD30 阳性 HL。NMPA 分别于 2018 年 12 月 27 日、2019 年 5 月 29 日和 2019 年 12 月 27 日批准信迪利单抗、卡瑞利珠单抗和替雷利珠单抗上市，用于治疗二线系统化疗后复发 / 难治性 cHL。

4. HL 预后因素 (附件 4.1)

(1) 初治早期 HL 的不良预后因素：不同研究组关于早期 HL 的不良预后因素略有不同。

(2) 晚期 HL 的不良预后因素：IPS：①白蛋白 < 40g/L；②血红蛋白 < 105g/L；③男性；④年龄 ≥ 45 岁；⑤IV 期病变；⑥白细胞 ≥ 15 × 10⁹/L；

⑦淋巴细胞占白细胞比例 $< 8\%$ 和/或计数 $< 0.6 \times 10^9/L$ 。

(3) 早期 PET-CT 评估结果: 无论诊断时分期早晚, 化疗 2 ~ 3 周期后进行 PET-CT 评估, 结果为阴性的患者, 预后明显优于阳性患者。

(二) NHL。

1. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是 NHL 中最常见的类型, 在欧美地区占成人 NHL 的 30% ~ 40%, 中国占 35% ~ 50%。DLBCL 中位发病年龄为 50 ~ 70 岁, 男性略多于女性。

(1) 临床表现: DLBCL 临床表现多样, 因累及的组织、器官和肿瘤负荷等不同。发病初期多表现为无痛性淋巴结肿大, 但 DLBCL 可以累及任何组织和器官, 淋巴结外病变比例可达 40% ~ 60%。临床病程呈侵袭性, 表现为迅速增大的肿物。约 1/3 的患者伴有 B 症状, 半数以上患者 LDH 升高。

(2) 病理诊断及分类: DLBCL 的主要病理特征是体积较大的异常淋巴样细胞弥漫性生长, 破坏正常淋巴结结构。DLBCL 包括多种变异型、亚组和亚型 (附件 1)。

诊断 DLBCL 的常规 IHC 标记物包括 CD19、CD20、PAX5、CD3、CD5、CyclinD1、Ki-67; 通常表现为 CD19 (+)、CD20 (+)、PAX5 (+)、CD3 (-)。DLBCL 诊断后, 为进一步探讨肿瘤细胞起源 (生发中心或非生发中心), 可以选择 Hans 模型 (CD10、BCL6、MUM-1) 或 Choi 模型 (GCET1、FOXP1、CD10、BCL6、MUM-1), 也可以增加 CD30、CD138、ALK 等进行鉴别诊断; 建议所有 DLBCL 患者常规检测 EBER, 以鉴别 EB 病毒阳性大 B 细胞淋巴瘤 (非特指型)。建议所有 DLBCL 患者常规进行 IHC 检测 C-MYC、BCL2, 如果 C-MYC 阳性率 $\geq 40\%$ 、BCL2 阳性率 $\geq 50\%$ 、Ki-67 指数 $> 80\%$ 阳性, 尤其是生发中心细胞型, 应增加相应的 FISH 检测, 以鉴别伴有 MYC、BCL2 和/或 BCL6 重排的高级别 B 细胞淋巴瘤, 即“双打击”淋巴瘤或“三打击”淋巴瘤, 提示预后不良。如果没有条件做 FISH 检测, 无法评价 MYC、BCL2、BCL6 基因易位的情况下,

应通过 IHC 评价 MYC 蛋白 (界值为 $\geq 40\%$), BCL2 (界值为 $\geq 50\%$), 称为“双表达”淋巴瘤, 提示预后不良。

骨髓细胞学: 当 DLBCL 骨髓浸润时, 可见到瘤细胞胞体较大, 染色质粗糙, 核仁多个但不明显, 胞质灰蓝色、有少量空泡。

(3) 治疗原则: DLBCL 的治疗模式是以内科治疗为主的多学科综合治疗。治疗策略应根据患者的年龄、一般状态、国际预后指数 (international prognostic index, IPI) 评分、临床分期、是否有大肿块和变异亚型等因素而定, 进行分层治疗。对高肿瘤负荷患者, 可以在正规化疗开始前给予 1 个小剂量的诱导治疗, 药物包括泼尼松 $\pm$ 长春新碱, 以避免肿瘤溶解综合征的发生。对 HBV 携带或感染患者, 应密切监测外周血 HBV-DNA 滴度, 并选择恩替卡韦等抗病毒治疗。

① I 和 II 期 DLBCL 的一线治疗: I / II 期、无大肿块者, 推荐选择: R-CHOP 方案 3 ~ 4 个周期 + ISRT 或 R-CHOP 方案 6 个周期 $\pm$ ISRT; 对于 IPI=0 分的患者, 可选择 R-CHOP 方案 4 个周期或 R-CHOP 方案 4 个周期序贯利妥昔单抗单药 2 个周期。I / II 期有大肿块者推荐 R-CHOP 方案 6 个周期 $\pm$ ISRT。

② III 和 IV 期患者的一线治疗: 首先推荐参加临床试验, 或 R-CHOP 方案化疗 6 ~ 8 个周期。可选择在治疗开始前、治疗中或治疗结束时进行 PET-CT 检查, 根据检查结果继续或调整原治疗方案。为了避免 PET-CT 假阳性, 特别是治疗中期 PET-CT 结果对疗效判断的影响, 推荐在更改治疗方案前, 再次进行活检。

③ 年龄超过 80 岁或虚弱患者一线治疗可以选择 R-miniCHOP 方案, R-CDOP (利妥昔单抗, 环磷酰胺, 脂质体阿霉素, 长春新碱, 泼尼松), R-GemOx (利妥昔单抗, 吉西他滨, 奥沙利铂) 或 R-GCVP (利妥昔单抗, 吉西他滨, 环磷酰胺, 长春新碱, 泼尼松) 方案。左心室功能不全的患者可以选择 R-CDOP 方案、剂量调整 (dose adjusted, DA) 的 EPOCH-R 方案 (依托泊苷, 泼尼松, 长春新碱, 环磷酰胺, 阿霉素, 利妥昔单抗)、R-CEOP 方案 (利妥昔单抗, 环磷酰胺, 依托泊苷, 长春新碱, 泼尼松) 或 R-GCVP 方案。

④同时发生中枢神经系统侵犯的患者,如果累及部位在脑实质,建议给予高剂量甲氨蝶呤(high dose methotrexate, HdMTX)($\geq 3\text{g}/\text{m}^2$, 于 R-CHOP 21 天一周期方案的第 15 天给药);如果侵犯脑膜,推荐甲氨蝶呤/阿糖胞苷鞘内给药。HdMTX ($3 \sim 3.5\text{g}/\text{m}^2$) 可与 R-CHOP 方案同周期给药或作为 R-CHOP 方案联合鞘内注射治疗后的巩固治疗。

⑤一线巩固治疗(选择性):60~80 岁的老年患者,可以考虑来那度胺进行维持治疗。

⑥解救治疗:对适合 HDT/ASCT 的患者,可采用的解救化疗方案包括:ICE $\pm$ R、DHAP(地塞米松,顺铂,阿糖胞苷) $\pm$ R、ESHAP $\pm$ R、GDP $\pm$ R、DHAX(地塞米松,阿糖胞苷,奥沙利铂) $\pm$ R、GemOx(吉西他滨,奥沙利铂) $\pm$ R 和 MINE $\pm$ R。对不适合 HDT/ASCT 的患者,推荐的解救治疗方案包括:GemOx $\pm$ R、CEOP $\pm$ R、DA-EPOCH $\pm$ R、GDP $\pm$ R、吉西他滨+长春瑞滨 $\pm$ R 和利妥昔单抗单药等。姑息放疗也是治疗选择。部分患者仅能接受最佳支持治疗。合适的患者也可考虑异基因造血干细胞移植治疗。二线及以上解救治疗失败的患者,可选择抗 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞(Chimeric Antigen Receptor T-Cell, CAR-T)治疗。

(4) 预后指标:IPI 是目前国际上常用的 DLBCL 预后评分系统。此系统依据 5 个独立的不良预后因素,即年龄 > 60 岁、III~IV 期、结外累及部位数目 > 1 、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)行为状态(performance status, PS)评分 ≥ 2 、血清 LDH 水平 $>$ 正常值上限,每一个不良预后因素为 1 分。0~1 分为低危组;2 分为低中危组;3 分为高中危组;4~5 分为高危组。对于应用含利妥昔单抗方案治疗的患者,可以采用修正的 IPI 预后指数。对于年龄 ≤ 60 岁的患者,可以采用年龄调整的 IPI 预后指数(附件 4.2)。

除临床因素外,近年来随着分子遗传学研究的进展,伴 MYC、BCL2 和/或 BCL6 重排的“双打击”或“三打击”淋巴瘤和 TP53 突变与 DLBCL 的预后不良相关。

(5) 特殊原发部位及病理类型的 DLBCL:

①原发中枢神经系统 DLBCL:为 DLBCL 的

亚型之一,是指原发于颅内或眼内的 DLBCL,而不包括硬脑膜淋巴瘤、血管内大 B 细胞淋巴瘤、淋巴瘤继发中枢神经系统受侵及免疫缺陷相关淋巴瘤。原发中枢神经系统 DLBCL 不足 NHL 的 1%,占原发脑肿瘤的 2%~3%。中位发病年龄约为 60 岁,男性略多于女性。

临床表现:50%~80% 的患者出现局灶性症状,常伴有精神和反应水平的改变;由于颅内压升高可引起恶心、呕吐、头痛等症状。软脑膜病变可导致头痛和非对称性颅神经功能异常。眼内淋巴瘤表现为视力模糊、视野缺损等。

诊断:影像学上表现为中枢神经系统的结节或肿物。MRI 是首选的检查方法,可见病灶在 T1 加权像呈低信号或等信号, T2 加权像呈高信号,常伴有水肿。病理学检查为确诊本病所必需,可通过立体定向穿刺活检或开颅活检取得。在无法取得肿瘤组织活检时,脑脊液细胞学检查阳性也可接受,脑脊液流式细胞分析可作为辅助性诊断手段。需与本病鉴别的疾病包括脱髓鞘疾病、亚急性梗死及感染所致的颅内占位性病变、脑胶质瘤和转移瘤。尤其应注意鉴别影像学表现与本病相似和激素治疗有效的疾病,如多发性硬化症和神经系统结节病。

原发中枢神经系统 DLBCL 的血管周围浸润更为明显,肿瘤细胞形态多类似生发中心母细胞或免疫母细胞,基本上起源于非生发中心 B 细胞, Ki-67 阳性细胞比例常超过 90%。IHC 标记物与 DLBCL 相同。

治疗原则:以内科治疗为主的综合治疗。皮质激素类药物可以迅速缓解症状,但若未经化疗或放疗,肿瘤多在短期内复发。在肿瘤组织活检前,不推荐使用皮质激素类药物,但颅内高压危及生命时除外。化疗选用药物的原则是能透过血脑屏障,首选 HdMTX,可联合高剂量阿糖胞苷(high dose cytarabine, HdAra-C)、替莫唑胺、利妥昔单抗等提高疗效。一线治疗达到 CR/CRu 的患者可进行巩固治疗,包括 HDT/ASCT、HdAra-C $\pm$ 依托泊苷或全脑放疗。复发耐药的患者可选择 HdMTX 或 HdAra-C、替莫唑胺、拓扑替康、培美曲塞、伊布替尼、来那度胺等单药或联合方案。解救治疗有效患者可考虑 HDT/ASCT,对于原发性中枢神经系统淋巴瘤而言,自体造血干细胞移植的预处理方案

建议采用含噻替派的联合方案。

化疗后联合全脑放疗可延长患者的无进展生存时间 (progression free survival, PFS)。但全脑放疗的神经毒性对年龄 > 60 岁的患者更加明显, 因此建议年龄 > 60 岁的患者在化疗缓解后, 可推迟放疗。手术的作用仅限于活检, 完整切除肿瘤并无益处。

预后: 本病恶性程度较高, 支持治疗的中位生存时间仅为 2 ~ 3 个月, 单纯手术为 3 ~ 5 个月, 单纯放疗约为 12 ~ 16 个月, 经含 HdMTX 方案化疗后为 25 ~ 84 个月。最重要的预后因素为年龄和行为状态。

②原发睾丸 DLBCL: 原发睾丸 DLBCL 占睾丸肿瘤的 3% ~ 9%, 占 NHL 的 1% ~ 2%。DLBCL 是原发睾丸淋巴瘤最常见的病理类型, 占 80% ~ 90%。本病是 50 岁以上男性最常见的睾丸恶性肿瘤, 中位发病年龄约 65 岁。

临床表现: 多表现为睾丸无痛性肿物或肿胀, 少数表现为阴囊疼痛。诊断时双侧睾丸同时受累者约占 20%, 多达 35% 的患者在病程中对侧睾丸受累。腹膜后淋巴结肿大者可表现为腹痛和腹腔积液。B 症状通常只见于晚期患者。本病易出现结外器官受累, 包括中枢神经系统、皮肤、皮下组织、肺和胸膜等。超声表现主要为: 睾丸体积增大, 外形光整, 睾丸内局限性或弥漫性低回声区, 边界可清楚或不清楚, 彩超显示有丰富血供, 病灶内可有正常睾丸血管穿行。

治疗原则: 原发睾丸 DLBCL 应接受包括手术、放疗和免疫化疗在内的综合治疗。患者应接受睾丸切除和高位精索结扎术, 术后应行免疫化疗。因对侧睾丸和中枢神经系统受累率高, 推荐对侧睾丸的预防性放疗和含 HdMTX 的中枢神经系统预防性治疗。II 期患者可进行 ISRT。

预后: 本病的不良预后因素包括高龄、晚期、LDH 升高、B 症状、IPI 高和未经手术或放疗等。

③原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤: 多见于年轻的成年人, 中位发病年龄 35 岁左右, 女性略多于男性。肿瘤细胞起源于胸腺 B 细胞, 基因表达谱具有自身独特性, 与 cHL 相似性更高。不同于大多数 DLBCL, 多数表达 CD23、CD30 和 PD-L1。

临床表现: 临床症状和体征多与快速增大的纵

隔肿物相关, 可致上腔静脉压迫综合征, 心包积液和胸腔积液等。初诊时病变常较局限, 主要位于前上纵隔, 可伴有锁骨上、颈部和肺门淋巴结累及, 复发后常伴有广泛的结外器官或组织受累。

治疗原则: 一线化疗方案的选择尚存争议。可选的方案包括: DA-EPOCH-R、R-CHOP 或 R-CHOP 续贯 R-ICE 等。化疗后可行巩固放疗, 对 PET-CT 评价阴性者可以考虑不放疗。因化疗后前纵隔常残存肿物影, CT 检查无法准确判断残存肿物的性质, 推荐化疗结束时采用 PET-CT 进行评价。但 PET-CT 的假阳性率偏高, 如考虑根据 PET-CT 结果更改化疗方案, 推荐再次活检。复发难治患者的治疗可参照复发难治 DLBCL 的治疗策略。

预后: 预后优于非特指型的 DLBCL, 5 年 PFS 可以达到 80% ~ 95%。不良预后因素参考 DLBCL。

④高级别 B 细胞淋巴瘤, 伴有 MYC 和 BCL2 和 / 或 BCL6 基因易位 (双 / 三打击淋巴瘤): 定义是高级别 B 细胞淋巴瘤, 且通过 FISH 检测出 MYC 和 BCL2 和 / 或 BCL6 基因易位, 含 MYC 易位和 BCL2 或 BCL6 易位者为双打击, 三个基因均易位者为三打击淋巴瘤。约占 DLBCL 的 2% ~ 11%, 多数为生发中心 B 细胞来源。

临床特点: 具有高度侵袭性特征, 常见 LDH 增高, 骨髓受累、中枢神经系统受累和高 IPI 评分等。

治疗原则: 无推荐的标准治疗方案, 首先推荐参加临床试验。R-CHOP 方案疗效差, 高强度方案有可能提高疗效。推荐的治疗方案包括: DA-EPOCH-R, R-HyperCVAD/HdMA (利妥昔单抗, 环磷酰胺, 长春新碱, 阿霉素, 地塞米松与 HdMTX 和 HdAra-C 交替) 和 R-CODOX-M/IVAC (利妥昔单抗, 环磷酰胺, 长春新碱, 阿霉素和甲氨蝶呤, 异环磷酰胺, 依托泊苷, 阿糖胞苷)。对于局限期患者, 推荐给予巩固放疗。中枢神经系统受累率高, 推荐中枢神经系统预防性治疗。

预后: 预后较差。一项随访时间较长, 应用 R-CHOP 方案治疗的回顾性研究中, 5 年无进展生存率和总生存率分别为 18% 和 27%。另一项 meta 研究, 比较了 R-CHOP、R-HyperCVAD 或 R-CODOX-M/IVAC 和 DA-EPOCH-R 方案作

为一线治疗的疗效,三组患者的中位 PFS 分别为 12、19 和 22 个月。与 R-CHOP 方案相比,DA-EPOCH-R 方案显著延长了患者的 PFS。

2. 滤泡性淋巴瘤

滤泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 是欧美地区最常见的惰性淋巴瘤,约占 NHL 的 20% ~ 30%,包括中国在内的亚洲地区发病率较低,不足 NHL 的 10%。中位发病年龄约 60 岁。

(1) 临床表现:主要表现为多发淋巴结肿大,亦可累及骨髓、外周血、脾脏、咽淋巴环、胃肠道和软组织等,原发结外者少见。晚期患者多见,约占 70%。

(2) 病理诊断:形态学上表现为滤泡中心细胞和中心母细胞的增生,多为滤泡样结节状生长。根据中心母细胞的数量,将 FL 分为 3 级:每个高倍镜视野 0 ~ 5 个中心母细胞为 1 级、6 ~ 15 个为 2 级、15 个以上为 3 级,FL 3 级可以进一步分为 3a 级和 3b 级,其中 3b 表现为中心母细胞呈片状分布且缺乏中心细胞。诊断 FL 应常规检测的 IHC 标记物包括 CD19、CD20、PAX5、CD3、CD10、BCL2、BCL6、LMO2、CD21 和 Ki-67,也包括鉴别诊断所需的标记物,如鉴别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) 和 MCL 的 CD23、CD5、cyclin D1。FL 常存在 t(14;18) 易位及所致的 Bcl2 蛋白过表达,但随着级别升高有不同程度的丢失,为确诊带来困难,必要时可以进行 FISH BCL2 检测。

儿童型滤泡性淋巴瘤 (paediatric-type follicular lymphoma, PTFL) 是一种主要发生于儿童和年轻人,淋巴结起源的滤泡性淋巴瘤。PTFL 多见累及头颈部的淋巴结,分期早。肿瘤细胞表型为 CD10+/CD20+/CD79a+/PAX5+/BCL6+,多数 BCL2 阴性。此类型 FL 预后很好,多数患者可以通过单纯手术切除获得治愈,无需放疗或化疗。

2017 年版 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类新提出“十二指肠型滤泡性淋巴瘤”,其预后很好,需要与其他胃肠道解剖部位的 FL 区分开;新提出的“伴 IRF4 基因重排的大 B 细胞淋巴瘤”,常发生咽淋巴环和颈部淋巴结,儿童及年轻人多见,组织学表现与经典高级别 FL 一致,IHC 显示 IRF4+/

CD10+/BCL6+,FISH 显示有 IRF4 重排,该类型预后相对较好。另外把之前原位滤泡性淋巴瘤改为原位滤泡性肿瘤。骨髓细胞学:当瘤细胞累及骨髓时,有核细胞增生可明显活跃,以 FL 细胞增多为主,FL 细胞较正常淋巴细胞大,胞核圆形或不规则形,核染色质较细,核仁隐约可见,胞质丰富,呈淡蓝色,部分 FL 细胞可见空泡变性。FL 的诊断主要依据病理组织学,当出现 FL 白血病时,骨髓或外周血可见一定数量的 FL 细胞。

(3) 治疗:1 ~ 2 级 FL 属于惰性淋巴瘤,根据不同分期,治疗策略如下。3 级 FL 的治疗等同于 DLBCL。

① I / II 期 FL: I / II 期患者通过放疗具有潜在治愈可能。I 期和病变范围局限、无大肿块的 II 期患者,以放疗为主。治疗首选 ISRT,或 ISRT+CD20 单抗 ± 化疗;在无法放疗的特殊情况下,可以选择 CD20 单抗 ± 化疗。I 期伴有大肿块或病变范围广泛的 II 期患者,参考 III / IV 期的治疗策略,以内科治疗为主,推荐 CD20 单抗 ± 化疗 ± 姑息性 ISRT,没有治疗指征者可选择观察随访。

② III / IV 期 FL: III / IV 期 FL 被认为是一种不可治愈的疾病。III / IV 期且低肿瘤负荷的 FL,诊断后即刻治疗与先观察随访、待有治疗指征时再治疗比较,患者 OS 并无差异。

无治疗指征患者观察随访期间,5 年内可每 3 ~ 6 个月进行 1 次查体或实验室检查,5 年后每年 1 次;2 年内 ≥ 6 个月进行 1 次 CT 检查,2 年后 ≥ 1 年进行 1 次 CT 检查。

具有治疗指征的患者,需进行治疗。治疗指征包括:可以参加合适的临床试验、高肿瘤负荷、有症状、威胁器官功能、继发血细胞减少、大肿块和病变持续进展等。

FL 推荐的一线治疗方案包括:R-B (利妥昔单抗,苯达莫司汀),R-CHOP 或 G-CHOP (奥妥珠单抗,环磷酰胺,阿霉素,长春新碱,泼尼松),R-CVP (利妥昔单抗,环磷酰胺,长春新碱,泼尼松) 或 G-CVP (奥妥珠单抗,环磷酰胺,长春新碱,泼尼松) 以及 R-R (利妥昔单抗,来那度胺) 等。部分低肿瘤负荷的患者,可以选择利妥昔单抗单药。老年和体弱患者,推荐单药利妥昔单抗,或单药烷化剂 (如苯丁酸氮芥、环磷酰胺) ± 利妥昔单抗等。

初治、高肿瘤负荷的患者,在诱导化疗达到 CR 或 PR 后,利妥昔单抗维持治疗可以延长 PFS。

③复发难治 FL 的治疗:复发 FL 仍可首选观察随诊,当出现治疗指征时再开始解救治疗。对于进展较快的病变,应再次活检,明确是否有组织学转化,特别是伴有 LDH 增高、某部位肿瘤异常快速增长、新出现的结外受侵或全身症状等。PET-CT 检查标准摄取值明显增高时,应高度怀疑组织学转化。

如果复发进展的时间距离末次应用利妥昔单抗 6 个月以上,还可以继续选择利妥昔单抗治疗。根据一线治疗方案,推荐选择的二线方案包括:R-B, R-CHOP, R-CVP 或 R-R 等。一线应用 R-CHOP 或 R-CVP 方案治疗开始在 24 个月内出现疾病进展(progression of disease, POD)的患者,推荐来那度胺为主的治疗方案、参加临床试验或 HDT/ASCT 作为巩固治疗。二线诱导化疗获得缓解后,也可以选择利妥昔单抗维持治疗。二线及以上治疗失败的患者,可选择抗 CD19 CAR-T 治疗。

约 15% 的 FL 可发生向 DLBCL 的组织学转化,年转化率为 2% ~ 3%。与组织学转化相关的危险因素包括:分期晚、高滤泡性淋巴瘤国际预后指数(follicular lymphoma international prognostic index, FLIPI)、LDH 增高和 B 症状等。积极治疗与观察随诊对转化率无明显影响。转化的 FL 通常预后不良,转化时的分期、转化前是否接受过化疗或利妥昔单抗治疗、是否转化为双打击或三打击 DLBCL 等因素与预后相关。转化型 FL 的治疗参考 DLBCL。

④预后:FLIPI 有 FLIPI1 和 FLIPI2 两个评分系统,分别包含 5 个独立的预后不良因素,均将患者分为 3 个风险组,FLIPI1 评分系统 0 ~ 1 分为低危组,2 分为中危组,≥ 3 分为高危组;FLIPI2 评分系统 0 分为低危组,1 ~ 2 分为中危组,3 ~ 5 分为高危组(附件 4.3)。POD24 或一线免疫化疗后的无事件生存时间 ≤ 12 个月均提示预后不良。一项研究结果显示,一线应用 R-CHOP 方案治疗后,POD24 和非 POD24 患者的 5 年总生存率分别为 50% 和 90%。

3. 边缘区淋巴瘤

边缘区淋巴瘤是起源于边缘区的 B 细胞淋巴

瘤,属于惰性淋巴瘤。按照起源部位的不同,分为 3 种亚型:即结外边缘区淋巴瘤[也称为黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤]、淋巴结边缘区淋巴瘤和脾边缘区淋巴瘤。其中 MALT 淋巴瘤最常见。

边缘区淋巴瘤的病因与慢性感染或炎症所致的持续免疫刺激有关。如胃 MALT 淋巴瘤与 Hp 的慢性感染有关,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,丙型肝炎病毒感染与淋巴结边缘区淋巴瘤和脾边缘区淋巴瘤有关。

边缘区淋巴瘤的病理诊断更多的是一种排除法,免疫标记物无特异性,需在除外其他类型的小 B 细胞淋巴瘤后方可诊断,CD21 和 CD23 常显示扩大的 FDC 网。病理学形态上常表现为小的淋巴细胞克隆性增生,引起边缘区增宽,生发中心萎缩,可见滤泡“植入”现象和淋巴上皮病变。

(1) MALT 淋巴瘤:MALT 淋巴瘤最常见的原发部位是胃肠道,其中胃原发者占约 80% ~ 85%。约 2/3 的患者为局限期,1/3 的患者为广泛期,骨髓受侵的比例约为 10% ~ 15%。

①胃原发 MALT 淋巴瘤:临床特点:症状包括消化不良、返酸、腹痛和体重减轻等,B 症状不常见,胃出血比例约为 20% ~ 30%、穿孔比例约为 5% ~ 10%。I 期和 II 期患者占 80% ~ 90%,90% 的患者 Hp 阳性。胃镜下可表现为胃黏膜红斑、糜烂和溃疡等。

病理诊断:胃 MALT 淋巴瘤需要胃镜活检病理诊断,常规进行 Hp 染色。MALT 淋巴瘤的典型形态是小的淋巴细胞密集增生,多数情况下浸润并破坏黏膜上皮,形成淋巴上皮病变。IHC 标记物包括 CD3、CD5、CD10、BCL-2、CD19、CD20、CD21、CD23、CD43、PAX5。在除外了 FL、CLL/SLL 和 MCL 后,结合形态及 B 细胞表型方可诊断为 MALT 淋巴瘤。少数病例需要 PCR-Ig 检测以获得单克隆依据方可确诊。为了判定胃 MALT 淋巴瘤是否具有 Hp 依赖性,可以通过 FISH 或 PCR 法检测 t(11;18) 易位,t(11;18) 易位者预示抗 Hp 治疗效果不佳。当体积大的转化淋巴细胞呈实性或片状增生时,应诊断为 DLBCL 伴有 MALT 淋巴瘤。

治疗原则：Ⅰ / Ⅱ 期：Hp 阳性，t (11 ; 18) 阴性或未知患者推荐首选抗 Hp 治疗；Hp 阳性，t (11 ; 18) 阳性患者首选抗 Hp 治疗联合 ISRT；若存在放疗禁忌，也可选择抗 Hp 联合利妥昔单抗治疗。对于抗 Hp 治疗无效或 Hp 阴性患者，推荐首选 ISRT，不适合接受放疗的患者，可选择利妥昔单抗单药治疗。抗 Hp 治疗后，首次胃镜复查可在 3 月后，如胃镜提示病变缓解，以后可每 3 ~ 6 个月进行 1 次胃镜检查。Ⅱ E、Ⅲ / Ⅳ 期：无治疗指征者可选择观察随诊，有治疗指征的患者参考 Ⅲ / Ⅳ 期 FL 的治疗原则，手术治疗仅限于发生大出血和穿孔等特殊情况。

② 非胃原发 MALT 淋巴瘤：临床特点：非胃原发 MALT 淋巴瘤呈现惰性进程，预后与胃原发 MALT 淋巴瘤近似。常见的非胃原发 MALT 淋巴瘤发病部位包括唾液腺、肺、头颈部、眼附属器、皮肤、甲状腺和乳腺等。

治疗原则：Ⅰ / Ⅱ 期首选 ISRT 或手术。因治疗可能产生严重并发症者也可观察随诊或利妥昔单抗单药治疗。Ⅲ / Ⅳ 期参考 Ⅲ / Ⅳ 期 FL 的治疗策略。

(2) 淋巴结边缘区淋巴瘤：临床特点：占所有淋巴瘤的 1.5% ~ 1.8%，中位发病年龄 60 岁，男女比例相仿，晚期病变多见。主要累及淋巴结，偶可累及骨髓和外周血。大部分患者表现为无痛性多发淋巴结肿大，需注意除外 MALT 淋巴瘤或脾边缘区淋巴瘤合并淋巴结受累的患者。

病理诊断：结构特点与脾边缘区淋巴瘤相近，免疫表型无特异性，与其他边缘区淋巴瘤亚型近似。

治疗原则：参考 FL 的治疗原则。

预后：5 年总生存率为 60% ~ 80%，预后判断可参考 FLIPI。

(3) 脾边缘区淋巴瘤：临床特点：占淋巴瘤的 2%，中位发病年龄 50 岁，男女比例相当。常累及脾、脾门淋巴结，也常累及骨髓、外周血和肝脏。主要表现为脾大，可伴有自身免疫性血小板减少、贫血，外周血中可见毛细胞。实验室检查须包括丙型肝炎病毒的检测。

病理诊断：组织结构与淋巴结边缘区淋巴瘤相似，免疫表型无特异性。可依据骨髓或外周血中出现的异常小淋巴细胞，且同时伴有脾大的临床表现，在排除了 FL、CLL/SLL、MCL 等之后方可诊断。

治疗原则：对于无症状、无进行性血细胞减少、无脾大的患者可先观察随诊。对伴有脾肿大且丙型肝炎病毒阳性的患者，如无治疗禁忌，可给予抗丙型肝炎病毒治疗。对伴有脾肿大、丙型肝炎病毒阴性的患者，如无症状也可先观察随诊；对有症状的患者，首选利妥昔单抗单药治疗，利妥昔单抗治疗无效的患者，推荐脾切除。对于以上治疗后进展的患者，可参考 Ⅲ / Ⅳ 期 FL 的治疗策略。

预后：参考 FL 的预后评价。

4. CLL/SLL

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，治疗方法相同。两者的主要区别在于 CLL 表现为外周血中存在大量、异常的淋巴细胞；而 SLL 的肿瘤负荷主要位于淋巴结。国际慢性淋巴细胞白血病工作组对 SLL 的定义为：有淋巴结肿大和 / 或脾大、无因骨髓受侵导致的血细胞减少、外周血克隆性 B 细胞数 $< 5 \times 10^9/L$ 。SLL 需由淋巴结活检的组织病理学确诊，而流式细胞学通常足以诊断 CLL，诊断困难时需淋巴结活检及骨髓活检。诊断 CLL 需达到以下标准：外周血克隆性 B 细胞计数 $\geq 5 \times 10^9/L$ ；克隆性 B 细胞表型需经流式细胞术确认；典型的免疫表型为 CD19 (+)、CD5 (+)、CD23 (+)、CD200 (+)、CD20 (弱 +)、CD79b (弱 +)、FMC-7 (-)、CD10 (-)、CyclinD1 (-)。若外周血克隆性 B 细胞计数未达 $5 \times 10^9/L$ ，但存在因骨髓受侵导致的血细胞减少，仍诊断 CLL。

CLL/SLL 在欧美国家约占 NHL 的 7% ~ 10%，是欧美国家最常见的成人白血病类型。亚洲及中国 CLL/SLL 的发病率较低，约占 NHL 的 1% ~ 3%。中位发病年龄 65 岁，男女比例 1.5 : 1 ~ 2 : 1。

(1) 临床表现：病变通常累及外周血、骨髓、淋巴结和肝脾。临床表现多样，大部分患者可无症状，部分可出现乏力、自身免疫性贫血、感染、肝脾和淋巴结肿大。

(2) 病理诊断：典型的 CLL/SLL 细胞为单一性，弥漫性浸润，有假滤泡形成 (增殖灶)，细胞核染色质颗粒状是 its 特点，可见增殖中心。IHC 表型：CD5 (+)、CD23 (+)、CD43 (+) 或 (-)、CD10 (-)、CD19 (+)、CD20 (弱 +)、LEF1 (+)。需要鉴别 MCL 时，可以增加其他标记物，如 Cyclin D1、

SOX11。增殖灶的出现易误诊为反应性增生。前期都有单克隆 B 细胞增生症。

血常规：白细胞和淋巴细胞持续增高，分类时以分化较好的 CLL 细胞为主，常 $> 50\%$ ，可达 $80\% \sim 90\%$ ，其形态类似正常淋巴细胞，但细胞核形不规则、呈深切迹或核裂隙，核染色质呈不规则聚集、胞质量少、灰蓝色多无颗粒。破碎细胞（篮状细胞）多见；可见少量幼稚淋巴细胞增多，通常 $< 2\%$ 。当外周血幼稚淋巴细胞 $> 55\%$ 时，可诊断为 B-CLL/ 幼淋巴细胞白血病。晚期可见血小板减少。

骨髓细胞学：骨髓有核细胞增生明显活跃或极度活跃。淋巴系细胞高度增生，以异常的成熟小淋巴细胞为主，占 40% 以上，甚至高达 90% 。细胞大小和形态基本与外周血一致，形态异常不明显，核可有深切迹或裂隙，核染色质不规则聚集，核仁无或不明显，有少量胞质，无颗粒。还可夹杂一些中到大的淋巴细胞。原始、幼稚淋巴细胞一般 $< 5\%$ 。幼稚淋巴细胞数目增多与疾病进展相关。粒系、红系及巨核系细胞三系明显减少。当患者伴发溶血时，有核红细胞可显著增生。

（3）分期：SLL 参考 Ann-Arbor 分期系统，CLL 参考 Rai 和 Binet 分期系统（见附件 2.2）。

（4）治疗：

① SLL：I 期患者采用局部放疗；II ~ IV 期患者，如无治疗指征可以观察随诊，有治疗指征时参考 CLL 的治疗原则。

② CLL：Rai 0 ~ II 期的低危和中危患者，如无治疗指征则可以观察随诊；Rai 0 ~ II 期、有治疗指征或 Rai III ~ IV 期伴持续血细胞减少的患者，根据 FISH 检测的 del(17p) 和 / 或 TP53 突变情况、免疫球蛋白重链可变区（immunoglobulin heavy chain variable region, IGHV）突变状态、患者一般状态和合并疾病等因素，选择相应的治疗方案。应注意 CLL 的支持治疗，如肿瘤溶解综合征、感染和自身免疫性血细胞减少的处理。

③ 治疗指征：适合参加临床试验；出现明显的疾病相关症状，如严重乏力、盗汗、体重下降和非感染性发热；威胁脏器功能；持续增大的大肿块，如脾大超过左肋缘下 6 cm，淋巴结直径 > 10 cm；进行性贫血和进行性血小板减少；激素治疗无效的

CLL 伴发自身免疫性疾病。

④ 一线治疗方案的选择：

A. 无 del(17p)/TP53 突变：伴有严重伴随疾病的虚弱患者（无法耐受嘌呤类似物）或年龄 ≥ 65 岁和年龄 < 65 岁但伴有严重伴随疾病（肌酐清除率 < 70 ml/min）的患者首先推荐伊布替尼治疗，其他推荐方案包括：苯达莫司汀 + CD20 单抗（不推荐用于虚弱患者），高剂量甲泼尼龙 + 利妥昔单抗，苯丁酸氮芥，利妥昔单抗。

年龄 < 65 岁，不伴有严重合并疾病的患者，推荐的方案包括：伊布替尼，苯达莫司汀 + CD20 单抗，FCR（氟达拉滨，环磷酰胺，利妥昔单抗）（IGHV 突变的 CLL 患者优选），FR（氟达拉滨，利妥昔单抗），高剂量甲泼尼龙 + 利妥昔单抗，伊布替尼 + 利妥昔单抗。

一线治疗后的维持治疗：对高危患者（外周血微小残存肿瘤细胞 $\geq 10^{-2}$ 或 IGHV 非突变型外周血微小残存肿瘤细胞 $\geq 10^{-4}$ 并 $< 10^{-2}$ ）可以考虑来那度胺维持治疗。

B. 伴有 del(17p)/TP53 突变：首选推荐伊布替尼；其他推荐方案包括：高剂量甲泼尼龙 + 利妥昔单抗。

⑤ 复发耐药患者治疗方案的选择：

A. 无 del(17p)/TP53 突变：伴有严重伴随疾病的虚弱患者或年龄 ≥ 65 岁和年龄 < 65 岁但伴有严重伴随疾病（肌酐清除率 < 70 ml/min）的患者首先推荐布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂（伊布替尼、泽布替尼、奥布替尼），维奈克拉（venetoclax）+ 利妥昔单抗方案，其他推荐方案包括：苯达莫司汀 + 利妥昔单抗，剂量减低的 FCR，高剂量甲泼尼龙 + 利妥昔单抗，来那度胺 ± 利妥昔单抗，维奈克拉，剂量增加的利妥昔单抗，苯达莫司汀 + 利妥昔单抗 + 伊布替尼。

年龄 < 65 岁，不伴有严重合并疾病的患者，首先推荐布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂（伊布替尼、泽布替尼、奥布替尼）治疗，其他推荐方案包括：苯达莫司汀 + 利妥昔单抗，FCR，高剂量甲泼尼龙 + 利妥昔单抗，来那度胺 ± 利妥昔单抗，维奈克拉，苯达莫司汀 + 利妥昔单抗 + 伊布替尼。

二线治疗后的维持治疗：对于二线治疗后获得 CR 或 PR 的患者，可以考虑来那度胺维持治疗。

B. 伴有 del (17p) /TP53 突变：二线以上治疗方案首选推荐：布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂（伊布替尼、泽布替尼、奥布替尼），维奈克拉 + 利妥昔单抗，维奈克拉；其他推荐方案包括：高剂量甲泼尼龙 + 利妥昔单抗，来那度胺 ± 利妥昔单抗。

（5）预后：不良预后因素包括：IGHV 无突变，del (17p) /TP53 突变，del (11q)，复杂核型（≥ 3 种染色体异常）；流式细胞术检测肿瘤细胞 CD38 阳性 ≥ 30%，ZAP-70 阳性 ≥ 20%，CD49d 阳性 ≥ 30%；β₂ 微球蛋白增高和分期晚等。

5. MCL

MCL 约占 NHL 的 3% ~ 10%，男女比例为 2 : 1 ~ 3 : 1，中位发病年龄 65 岁左右。自然病程可以表现为侵袭性和惰性，但大部分具有侵袭性生长特点。对治疗的反应类似惰性淋巴瘤，传统化疗不可治愈。既往多药联合化疗的生存期约为 3 ~ 5 年，近年来随着 HDT/ASCT、阿糖胞苷及靶向药物的引入，生存期得到明显延长。少部分惰性 MCL，称为白血病样非淋巴结性 MCL，分子遗传学变异较少，无 del (17p) /TP53 突变，不表达或低表达 SOX11，其病程类似于惰性淋巴瘤，预后较好。

（1）临床特点：最常累及淋巴结、骨髓、消化道、脾脏和咽淋巴环，诊断时 70% 为 IV 期。骨髓受侵率可达 50% ~ 100%，下消化道受侵率高，内镜下常表现为多发性息肉样病变。

（2）病理诊断：MCL 的肿瘤细胞为形态一致的小至中~大的淋巴细胞，细胞核表面略不规则，生长方式多样，包括套区性、结节性和弥漫性。由于预后差，所以鉴别诊断非常重要，需要与 CLL/SLL、FL 和边缘区淋巴瘤相鉴别。IHC 标记物选择包括 CD20、PAX5、CD3、Cyclin D1、CD10、CD23、MUM-1、CyclinD1、SOX11 和 CD138。典型的免疫表型为 CD19(+)、CD5(+)、CD23(-)、CD200(弱+)、CD20(+)、CD79b(+）、FMC-7(+）、CD10(-)、CyclinD1(+)。大多数患者有 CD5(+)、Cyclin D1(+) 的表达，而在 Cyclin D1(-) 时，可以加做 FISH 检测 CCND2 和 CCND3 以及 IHC 检测 SOX11 综合诊断。确诊困难，需要寻找其他证据，FISH 检测 t(11;14) 对诊断 MCL 的敏感性和特异性都很高。此外，2017 年版 WHO 造血

与淋巴组织肿瘤分类将 MCL 分为两种类型：一种为经典 MCL，表现为 SOX11 阳性，IGHV 无突变，临床侵袭性强，预后差，还可以出现更具侵袭性的变异型母细胞型和多型性型，常伴 TP53 突变；另一种为白血病性结外 MCL，常累及外周血、骨髓及脾，表现为 SOX11 阴性，伴 IGHV 突变，临床呈惰性，预后较好。

骨髓细胞学：肿瘤细胞累及骨髓时，骨髓涂片中可见数量不等的异常淋巴细胞增多，肿瘤细胞胞体大小不一，胞核多为圆形或轻度不规则，多见一个大而畸形的核仁，染色质细致弥散，胞质较丰富，呈淡蓝色。

（3）治疗：对 MCL 患者应进行全面检查，准确分期，以指导治疗方案选择。发生母细胞变或有中枢神经系统症状者应进行脑脊液和脑 MRI 检查，对于拟诊为 I 期或 II 期的患者，应进行内镜检查除外胃肠道侵犯。

①治疗策略：I 期或局限 II 期不伴有大肿块者，推荐可采用单纯 ISRT 或常规剂量强度的免疫化疗 ± ISRT。

广泛 II 期不伴有大肿块者，推荐常规剂量强度免疫化疗。某些具有惰性临床特征者，如白血病样非淋巴结性 MCL 伴脾大、SOX11 阴性 [IGHV 突变型]，无 TP53 突变或缺失以及肿瘤负荷低、Ki-67 增殖指数 < 10% 等，可以观察随诊。

II 期伴有大肿块和 III / IV 期具有侵袭性临床特征的患者，若适合 HDT/ASCT，推荐高剂量强度诱导化疗后序贯 HDT/ASCT；不适合 HDT/ASCT 的患者，推荐参加临床试验或常规剂量强度的治疗。属于惰性特征的患者，如无症状或治疗指征，可以观察随诊。有症状或治疗指征者，需根据是否存在 TP53 突变，选择相应的治疗。

②一线治疗方案：高剂量强度方案：首选 R-DHA（利妥昔单抗，地塞米松，阿糖胞苷）+ 铂类（卡铂、顺铂或奥沙利铂），R-CHOP/R-DHAP 交替方案，NORDIC（强化剂量的 R-CHOP[mini-CHOP] 与利妥昔单抗 + 高剂量阿糖胞苷交替）方案，HyperCVAD，利妥昔单抗，苯达莫司汀序贯利妥昔单抗和高剂量阿糖胞苷；其他推荐方案：苯达莫司汀 + 利妥昔单抗。

常规剂量强度方案：推荐苯达莫司汀 + 利妥昔

单抗,VR-CAP(硼替佐米,利妥昔单抗,环磷酰胺,阿霉素和泼尼松),R-CHOP,来那度胺+利妥昔单抗;其他推荐方案:改良的R-HyperCVAD方案(用于<60岁患者),RBAC500(利妥昔单抗,苯达莫司汀,阿糖胞苷)。

巩固治疗:可以考虑HDT/ASCT。

维持治疗:利妥昔单抗。

③二线治疗方案:可以选择一线方案未应用的方案或药物。推荐的首选方案包括:BTK抑制剂(伊布替尼、泽布替尼、奥布替尼);来那度胺+利妥昔单抗;其他推荐方案包括:苯达莫司汀+利妥昔单抗,苯达莫司汀+利妥昔单抗+阿糖胞苷,硼替佐米±利妥昔单抗;R-DHAP,R-DHAX(地塞米松,阿糖胞苷,奥沙利铂),R-GemOx,BTK抑制剂+来那度胺+利妥昔单抗,BTK抑制剂+维奈克拉,维奈克拉±利妥昔单抗等。

二线治疗后的巩固治疗:异基因造血干细胞移植。

(4)预后:IPI源于侵袭性淋巴瘤的生存数据,也可以作为MCL的预后指标,但预后判断效能较差。简易套细胞淋巴瘤国际预后评分系统(international prognostic index for mantle cell lymphoma,MIPI)对MCL的预后分层效果较好,被广泛采用。其他不良预后因素还包括Ki-67、TP53突变和母细胞转化等。其中Ki-67>30%是独立于MIPI的最重要的生物学预后指标,联合Ki-67的套细胞国际预后指数(combined mantle cell lymphoma international prognostic index,MIPIc)能够更好地区分预后,也被推荐采用(见附件4.4)。TP53突变患者应用传统方案和HDT/ASCT等治疗的疗效欠佳,TP53突变与Ki-67>30%和母细胞样细胞形态相关。

6. 伯基特淋巴瘤

伯基特淋巴瘤属于高度侵袭性NHL。可分为地方流行性、散发性和免疫缺陷相关性3个变异型。伯基特淋巴瘤约占NHL的3%~5%,约占儿童NHL的40%。

(1)临床特点:流行性伯基特淋巴瘤主要发生于非洲赤道地区和巴西东北部,高峰发病年龄在4~7岁,男女之比为2:1,多累及颌骨,EB病毒阳性率>95%。散发性伯基特淋巴瘤散布于

世界各地,主要发生在儿童和青年,男女之比为2:1~3:1,腹部受累多见,EB病毒阳性率<30%。免疫缺陷相关型多发生于艾滋病患者,常累及淋巴结和骨髓。伯基特淋巴瘤是细胞倍增周期最短的肿瘤,生长迅速。伯基特淋巴瘤结外受侵常见,头颈、腹部、骨髓和中枢神经系统等是其最常受累及的部位。

(2)病理诊断:经典型伯基特淋巴瘤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,IHC免疫表型常表现为sIgM(+),单一轻链(+),CD19(+),CD20(+),CD22(+),c-Myc(+),CD10(+),Bcl6(+),Bcl2(-或弱+),CD5(-),CD23(-),MUM-1(-)和TdT(-)。增殖指数非常高,Ki-67近100%。即使形态学、免疫表型都是典型的伯基特淋巴瘤,也要进行FISH MYC检测,其中t(8;14)占约80%,t(2;8)和t(8;22)占15%;鉴别诊断包括形态学、免疫表型都是典型的伯基特淋巴瘤,但无MYC异常者,归入高级别B细胞淋巴瘤,非特指型。EBER检测对伯基特淋巴瘤是必须的,但我国更多的是散发性患者,EBER(-)多见。

骨髓细胞学:骨髓增生明显活跃或极度活跃。典型的伯基特淋巴瘤细胞为中到大的淋巴细胞,大小不一并易见成堆分布;白血病细胞胞核较大,多为圆形或不规则形,核染色质呈粗颗粒状,有1个至多个大小不等的明显核仁;胞质量多少不定,强嗜碱性并含有大小不一、数量较多的脂质空泡呈穿凿样,细胞核上也可见空泡。涂片中退化细胞多见,粒系、红系细胞增生受抑制。

(3)治疗原则:以化疗为主,但CHOP方案疗效不理想,高剂量强化治疗及联合利妥昔单抗可提高疗效。应进行中枢神经系统预防性治疗,并充分预防肿瘤溶解综合征的发生。伯基特淋巴瘤可选择的化疗方案包括:CODOX-M+利妥昔单抗、CODOX-M/IVAC方案、DA-EPOCH-R或R-HyperCVAD/HD-MA方案等。对于肿瘤负荷低的低危患者,3周期治疗达CR后,再进行一个周期的巩固治疗后即可结束治疗。诊断时已存在脑实质受侵的患者,第一周期的治疗应从包含可以透过血脑屏障药物的方案开始。选择DA-EPOCH-R方

案时应联合鞘内注射 MTX, 该方案不适合存在脑实质受侵的患者。

没有明确可推荐的二线解救方案, 可考虑选择 R-ICE、R-GDP、R-IVAC、高剂量阿糖胞苷 + 利妥昔单抗等方案, 解救治疗后达 CR 的患者可考虑 HDT/ASCT 或异基因造血干细胞移植。

(4) 预后: 年龄 > 40 岁、一般情况差、分期晚、LDH 增高、骨髓和中枢神经系统受侵和人类免疫缺陷病毒阳性等预后不良。

7. 淋巴母细胞淋巴瘤

淋巴母细胞淋巴瘤 (lymphoblastic lymphoma, LBL) 占成人 NHL 的 3% ~ 4%, 占儿童 NHL 的 40% 左右。属于高度侵袭性淋巴瘤。可以分为 T 细胞来源 (T-LBL) 和 B 细胞来源 (B-LBL), T-LBL 占 LBL 的 80% 以上, B-LBL 约占 LBL 的 10% ~ 15%。LBL 与急性淋巴细胞白血病 (acute lymphocyte leukemia, ALL) 是属于不同临床表现及不同发展阶段的同一种疾病, 2017 年版 WHO 造血与淋巴组织肿瘤将骨髓中原始和幼稚淋巴细胞比率 $\geq 20\%$ 定义为 ALL。

(1) 临床表现: T-LBL 的典型临床表现为前纵隔巨大肿块所致的咳嗽、气短, 可伴有胸腔积液, 骨髓及中枢神经系统受侵常见。B-LBL 往往表现为淋巴结肿大, 以皮肤或骨受侵常见。

(2) 病理诊断: 在细胞形态上, LBL 主要表现为中等大小的肿瘤细胞呈弥漫性生长, 细胞核圆形、不规则或扭曲, 核仁不明显, 胞质少, 染色质细, 核分裂易见。LBL 免疫表型以 TdT (+) 为特点, 也可以增加 CD99、CD34、CD10 协助母细胞分化的判定。其中 B-LBL 的免疫表型为 sIg (-)、cIg (+)、CD10 (+)、CD19 (+)、CD20 (-) 或 (+)、CD79 (+)、PAX5 (+); T-LBL 的免疫表型为 CD3 ϵ (+) 或 (-)、CD2 (+)、CD4 (+)、CD8 (+)、CD1a (+) 或 (-) 和 CD7 (+)。CD7、CD43 不能单独作为 T 淋巴细胞的标记物。细胞幼稚时, 需要增加 CD34、CD117、MPO、Lys 等检测, 以鉴别急性髓细胞白血病。由于 LBL 来源于不成熟阶段的淋巴细胞, 可出现肿瘤细胞同时表达 B 或 T 淋巴细胞的标记, 甚至表达 NK 或髓系细胞的分子标记, 这种情况不少见, 尤应注意。当病变发生在纵隔时, 需要追加上皮相关标记物 (如 AE1/AE3

和 CK19 等) 和 T/B 细胞基因克隆性重排来鉴别胸腺瘤, 以免误诊。B-LBL 常伴发有一些特定基因异常, 如 BCR-ABL1、ETV6-RUNX1 及 KMT2A 重排等, 在条件允许情况下, 建议行相关分子遗传学检查。

骨髓细胞学: 骨髓有核细胞增生多为极度活跃或明显活跃, 以原始和幼稚淋巴细胞增生为主, 常伴有形态异常; 原始淋巴细胞外形呈圆形、椭圆形或有尾状突起; 胞核多为圆形, 核大, 核染色质粗细不均、排列不规则, 核可见凹陷、折叠、切迹及裂痕等。细胞胞质量少, 核浆比高。粒系增生明显受抑制, 粒细胞显著减少, 甚至不见。红系细胞增生也明显受抑, 幼红细胞少见或不见。巨核系细胞多数显著减少或不见, 血小板少见。退化细胞明显增多。核分裂象细胞易见。在 T 急性淋巴母细胞淋巴瘤中发现有嗜酸性粒细胞在淋巴瘤细胞周围浸润, 需排除嗜酸性粒细胞增多和髓系增生伴有 FGFR1 基因的 8p11.2 细胞遗传学异常。

血常规: 白细胞多数增高, 少数可高达 $100 \times 10^9/L$ 。

(3) 治疗原则及治疗方案: 无论是 I 期还是 IV 期患者, 均应按全身性疾病治疗。LBL 患者应采用 ALL 的治疗方案, 对于年轻成人患者, 儿童 ALL 治疗方案的疗效优于成人方案。治疗过程包括诱导治疗, 巩固强化, 维持治疗等几个阶段。为预防肿瘤溶解综合征, 可先采用糖皮质激素 + 环磷酰胺预处理。根据不同的年龄阶段, 如儿童、年轻成人和成人, 选择多药联合的治疗方案, 推荐的治疗方案包括: Berlin-Farnkfurt-Münster 方案 (环磷酰胺, 长春新碱, 柔红霉素, 地塞米松, 阿糖胞苷, 甲氨蝶呤, 培门冬酶和泼尼松), Hyper-CVAD/MA 等。如为 Ph+B-ALL, 需联合 BCR-ABL 酪氨酸酶抑制剂。所有患者均应进行中枢神经系统预防性治疗, 且尽早开始。诱导治疗达到 CR 的患者, 需进一步检测微小残存病变 (minimal residual disease, MRD), 如果 MRD 阳性, 推荐异基因造血干细胞移植; MRD 阴性, 推荐维持治疗或对高危患者进行异基因造血干细胞移植。

(4) 预后: 儿童 LBL 预后明显优于成人。其他不良预后因素包括白细胞高、中枢神经系统受累、达到 CR 的时间长、诱导化疗结束后有残存病变等。

与预后不良相关的基因异常包括：亚二倍体（ < 44 条染色体）、 $t(9;22)(q34;q11.2)$ ：BCR-ABL1、BCR-ABL1 样（Ph 样）、KMT2A 重排（ $t[4;11]$ ）、 $t(v;14q32)/IgH$ 、 $t(17;19)$ ：TCF3-HLF 融合、复杂核型（ ≥ 5 条染色体异常）、IKZF1 基因变异、21 号染色体扩增（intrachromosomal amplification of chromosome 21, iAMP21）。 $t(12;21)(p13;q22)$ ：ETV6-RUNX1 和多倍体（具有染色体 4、10 和 17 三倍体的患者显示有更好的预后）与预后良好相关。

8. 外周 T 细胞淋巴瘤，非特指型

外周 T 细胞淋巴瘤（peripheral T-cell lymphoma, PTCL）是一组起源于胸腺后成熟 T 淋巴细胞的淋巴系统恶性肿瘤。外周 T 细胞淋巴瘤，非特指型（peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified, PTCL-NOS）在欧美国家占所有 NHL 的 7% ~ 10%，亚洲国家发病率明显高于欧美，占所有 NHL 的 15% ~ 22%。由于其在形态学、免疫学、遗传学和临床表现上都无法特异性，所以只有在排除其他独立分型的 T 细胞淋巴瘤后，方能做出 PTCL-NOS 的诊断。

（1）临床表现：常见于中老年人，中位发病年龄 55 岁，PTCL-NOS 无明显性别差异。多表现为浅表淋巴结肿大，半数伴 B 症状。结外常累及皮肤及皮下组织、肝脾、消化道、甲状腺及骨髓等。诊断时多为 III 期或 IV 期。

（2）病理诊断：PTCL-NOS 是成熟（外周）T 细胞发育阶段的肿瘤。病理组织学为丰富的高内皮小血管增生、上皮样组织细胞增生及炎性细胞浸润的混合性背景。瘤细胞形态多样且变化大，可以由小、中等或大细胞组成，多数为中到大细胞，胞质淡染，胞核多形性，不规则，染色质多或泡状，核仁明显，核分裂象多见；常见免疫表型为 CD3（+）、CD4（+） $>$ CD8（+）、CD5（+）、CD45RO（+）、CD7（-）、CD8（-）。肿瘤细胞常表达 CD3 ϵ 和 CD2 等 T 细胞相关抗原，而丢失一种或多种其他成熟 T 细胞抗原（CD5 或 CD7），提示 T 细胞存在克隆性增殖；同时，PTCL-NOS 的 TCR 基因常表现为克隆性重排，当其与淋巴组织反应性改变鉴别困难时，可借助 TCR 基因重排检测方法来辅助诊断。诊断时还需要注意鉴别滤泡辅助 T 细胞来源的

淋巴瘤，如血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤、淋巴结外周 T 细胞淋巴瘤伴滤泡辅助 T 细胞表型和淋巴结滤泡辅助 T 细胞淋巴瘤等。此外，在 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 细胞标记物（如 CD20 和 PAX5 等）不可缺少。在伴有多量浆细胞增生时，请注意浆细胞的克隆性。

骨髓细胞学：骨髓有核细胞增生多明显活跃，以淋巴细胞增生为主，成人型 T 细胞性白血病细胞常 $> 10\%$ ，可高达 80% 以上。粒系细胞、幼红细胞及巨核细胞常减少。

（3）治疗：

①治疗原则：PTCL-NOS 本身是一组异质性的疾病，其最佳治疗方案和治疗策略仍在探索中。I ~ IV 期患者首先推荐参加合适的临床试验，或 4 ~ 6 个周期化疗 $\pm$ ISRT。对于治疗后达 CR 的患者，可以考虑参加合适的临床试验、HDT/ASCT 或停药观察。复发难治的 PTCL-NOS 患者，亦首先推荐参加临床试验，或应用二线方案及姑息放疗；二线治疗达到 CR 的患者可以考虑 HDT/ASCT 或异基因造血干细胞移植。

②一线治疗方案：首选推荐：CHOP，CHOEP，DA-EPOCH；其他方案包括：CHOP 序贯 IVE（异环磷酰胺，依托泊苷，表阿霉素），hyperCVAD/MA。

③二线治疗方案：优先参加临床试验。首选推荐的治疗方案包括：西达本胺，维布妥昔单抗（CD30 阳性者），DHAP，DHAX，ESHAP，GDP，GemOX，ICE 等。其他推荐方案包括：苯达莫司汀、吉西他滨、来那度胺或 GVD（吉西他滨，长春瑞滨，脂质体阿霉素）。

（4）预后：PTCL-NOS 总体预后差于侵袭性 B 细胞淋巴瘤患者，5 年生存率约 30%。预后评分系统包括 IPI 和 PTCL-NOS 预后指数（prognostic index for peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified, PIT），PIT 包括年龄 > 60 岁、LDH 增高、ECOG PS 评分 ≥ 2 和骨髓受侵（附件 4.5）。

9. 蕈样肉芽肿和塞扎里综合征

蕈样肉芽肿和塞扎里综合征（mycosis fungoides/sézary syndrome, MF/SS）是最常见的皮肤 T 细胞淋巴瘤（cutaneous T cell lymphoma，

CTCL), 占 NHL 的 2% ~ 3%。MF 占 CTCL 的 60%, SS 仅占 5%。MF 是一种惰性病程的原发皮肤的成熟 T 细胞淋巴瘤, 患者多表现为间断、稳定或缓慢发展的皮损。皮肤外组织, 主要是淋巴结及外周血的累及, 提示进入晚期。SS 是一种 MF 的变异型, 表现为侵袭性红皮病性白血病。

(1) 临床特点: 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, 常伴明显瘙痒。病程呈反复性进展, 病变可局限于皮肤数月、数年、甚至几十年, 在疾病晚期可发生淋巴结和内脏受侵。约 10% 的皮损表现为广泛性红皮病。SS 表现为广泛性红皮病伴外周血受侵(循环血中异常细胞占淋巴细胞比例 > 5%), 在皮损组织、淋巴结和外周血中可见到塞扎里细胞。诊断 SS 应符合以下条件: 塞扎里细胞绝对值 $\geq 1 \times 10^9/L$, CD4+/CD8+ 细胞的比值 ≥ 10 , 肿瘤细胞免疫表型为 CD3(+), CD4(+), CD5(+), CD45RO(+), CD7(-), CD8(-) 和存在 T 细胞克隆性增殖的证据。

(2) 病理诊断: MF 的诊断比较困难, 可能需要经过几年的观察、多次活检才能确诊。小的、多形核淋巴细胞聚集在表皮或表真皮交界处, 向表皮浸润, 形成 Pautrier 微脓肿是其特征。SS 最主要的特征与 MF 类似。MF 免疫表型通常为成熟辅助 T 细胞的表型, 为 CD3 ϵ (+), CD4(+), CD45RO(+), CD8(-)。偶见 CD4(-), CD8(+) 的成熟 T 细胞表型, 存在 T 细胞克隆性增殖的证据。本病需要与滤泡辅助性 T 细胞来源的淋巴瘤鉴别。MF 非肿块期的病理诊断困难, 需要注意与非特异性皮炎鉴别, 必须密切结合临床。

(3) 分期: 见皮肤 T 细胞淋巴瘤分期标准(附件 1.3)。

(4) 治疗原则: MF 和 SS 目前尚无根治性治疗方法, 主要依据分期选择合适的治疗。治疗主要目的是控制皮损范围, 减轻症状及降低进展风险。多数情况下治疗不能获得持久缓解。初期病变的治疗, 应选择低毒性和低累积毒性的方法, 达到可以持久或维持治疗的目的。当需要化疗时, 建议首选单药治疗, 因联合治疗亦不能明显延长缓解时间。不同部位的病变, 如皮肤、淋巴结或外周血对治疗的反应性并不完全一致, 疗效与预后的关系亦不明

确, 临床症状和体征的变化可以作为疗效判断的基础。停止治疗一段时间后, 当再次出现病变进展时, 恢复此前的治疗方法或药物, 有可能继续有效。预防和控制皮肤感染以及缓解瘙痒也是重要的治疗环节。

早期皮损不宜采用强烈的治疗, 以采用单一或综合应用多种局部治疗手段为主; II B 期、III 期、IV 期和难治性病变可采用包括全身系统治疗在内的综合治疗或参加合适的临床试验。针对皮肤病变的治疗方法包括: 放疗、光照疗法, 外用皮质类固醇、氮芥软膏或维甲酸等。全身性药物治疗推荐选择维布妥昔单抗、干扰素、甲氨蝶呤(≤ 50 mg/周)、吉西他滨、脂质体阿霉素、维 A 酸等。

(5) 预后: MF 患者的预后较好, 5 年生存率近 90%, 不良预后因素包括 T3/T4 期患者、伴有皮肤外病变和年龄 ≥ 65 岁。SS 患者预后通常不佳, 中位生存期约 2 ~ 4 年。

10. NK/T 细胞淋巴瘤

NK/T 细胞淋巴瘤中最常见的类型是结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型。通常发生于上呼吸道, 包括鼻腔、鼻咽、副鼻窦、扁桃体、下咽和喉; 也可以累及鼻外, 皮肤、睾丸和胃肠道是最常见的鼻外受累部位。此型淋巴瘤在亚洲较欧美常见, 是中国最常见的外周 T 细胞淋巴瘤类型, 占有外周 T 细胞淋巴瘤的 40% ~ 50%。

(1) 临床特点: 年轻男性多见, B 症状常见, 肿瘤常局限于鼻腔或侵犯邻近组织。早期病变占 70% ~ 90%。常见的症状和体征为鼻塞或鼻出血以及颈部淋巴结肿大。

(2) 病理诊断: 结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型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。坏死很常见, 是导致漏诊的主要原因。诊断需要的 IHC 标记物包括 CD3、CD56、CD2、CD4、CD5、CD7、CD8、CD45RO、CD20、PAX5、TIA-1、颗粒酶 B、Ki-67 及 EBER 等。典型的免疫表型为 CD2(+), CD3(+), CD56(+), TIA-1(+), 颗粒酶 B(+) 和 EBER(+). EBER(-) 时诊断要谨慎, 如果 CD56(+), CD3(+), 细胞毒性 T 细胞标志物均表达可以诊断, 如果 CD3(-), CD56(-), 则诊断 PTCL-NOS。60% ~ 90% 的

结外 NK/T 细胞淋巴瘤无 TCR 基因重排。本病需注意与未分化癌相鉴别，应增加 CK、EMA 等上皮标记物检测。

骨髓细胞学：肿瘤细胞呈圆形或椭圆形、可见伪足样突起；胞核多呈圆形，染色质细颗粒状，核仁多个但不明显；胞质量中等、深蓝色，可见空泡。累及胸腔时，胸水中可见肿瘤细胞。

（3）治疗：

①治疗原则：需区分原发于鼻腔或上呼吸道和原发于鼻外的患者。因对放疗敏感，早期患者应采用化放疗联合治疗策略。Ⅰ / Ⅱ 期（原发鼻腔型）：不适合化疗的患者，推荐单纯放疗或参加合适的临床试验；适合化疗的患者，推荐参加合适的临床试验或化放疗联合治疗，化疗周期数 2 ~ 4 个。Ⅳ 期（原发鼻腔型）或 Ⅰ ~ Ⅳ 期（原发鼻腔外）推荐参加合适的临床试验或门冬酰胺酶为主的联合方案化疗 ± 放疗。

②一线化疗方案：P-GemOx（吉西他滨，培门冬酶，奥沙利铂），DDGP（地塞米松，顺铂，吉西他滨，培门冬酶），SMILE（地塞米松，甲氨蝶呤，异环磷酰胺，培门冬酶，依托泊苷）。

同步化放疗的推荐方案：DeVIC（地塞米松，依托泊苷，异环磷酰胺，卡铂），VIPD（依托泊苷，异环磷酰胺，顺铂，地塞米松）。

③二线治疗方案：DAHP，DHAX，ESHAP，GDP，GemOx，ICE，西达本胺等。

（4）预后因素：目前国际上常用的预后模型为 NK/T 细胞淋巴瘤预后评分系统（Prognostic Index of Natural Killer Lymphoma, PINK）和联合 EB 病毒 DNA 的 NK/T 细胞淋巴瘤预后评分系统（Prognostic Index of Natural Killer Lymphoma with Epstein-Barr Virus DNA, PINK-E）。PINK 模型的不良预后因素包括年龄 > 60 岁、远处淋巴结侵犯、Ⅲ / Ⅳ 期、鼻外原发，如果纳入血浆中是否可以检测到 EBV-DNA 则为 PINK-E 模型。见附件 4.6。

说明：本诊疗指南是基于临床研究证据和专家共识制定的。推荐的治疗方案主要基于中国已批准具有治疗适应证的药物，同时介绍了国内外研究进展。在

决定患者治疗方案时，应该充分根据每位患者的疾病特点和临床表现，给予患者规范而个体化的治疗。

附件 1 世界卫生组织造血和淋巴组织肿瘤分类淋巴瘤部分 （2017 年修订版）

淋巴瘤类型

前驱淋巴性肿瘤

1. B 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤，非特指型
2. B 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤伴频发基因异常
 - B 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤伴 t(9; 22)(q34.1; q11.2)；BCR-ABL1
 - B 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤伴 t(v; 11q23.3)；KMT2A 重排
 - B 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤伴 t(12; 21)(p13.2; q22.1)；ETV6-RUNX1
 - B 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤伴超二倍体
 - B 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤伴低二倍体
 - B 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤伴 t(5; 14)(q31.1; q32.3)；IL3-IGH
 - B 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤伴 t(1; 19)(q23; p13.3)；TCF3-PBX1
 - B 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤，BCR-ABL1 样
 - B 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤伴 iAMP21

3. T 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤
 - 早期 T 前驱淋巴母细胞白血病

4. NK 淋巴母细胞白血病 / 淋巴瘤^a

成熟 B 细胞淋巴瘤

1. 慢性淋巴细胞白血病 / 小淋巴细胞淋巴瘤
2. 单克隆 B 淋巴细胞增多
3. B 细胞幼淋巴细胞性白血病
4. 脾边缘区淋巴瘤
5. 毛细胞白血病
6. 脾脏 B 细胞淋巴瘤 / 白血病，未分类^a
 - 脾弥漫性红髓小 B 细胞淋巴瘤^a
 - 毛细胞性白血病 - 变异型^a
7. 淋巴浆细胞性淋巴瘤
 - Waldenström 巨球蛋白血症
8. 意义未明的单克隆丙种球蛋白病，IgM 型
 - μ 重链病
 - α 重链病
 - γ 重链病
9. 浆细胞肿瘤
 - 意义未明的单克隆丙种球蛋白病，非 IgM 型
 - 浆细胞骨髓瘤
 - 骨的孤立性浆细胞瘤
 - 骨外浆细胞瘤
 - 单克隆免疫球蛋白沉积病
 - 原发性淀粉样变性
 - 轻链和重链沉积病
10. 黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤
11. 淋巴结边缘区淋巴瘤
 - 儿童结内边缘区淋巴瘤^a
12. 滤泡性淋巴瘤
 - 原位滤泡性肿瘤
 - 十二指肠滤泡性淋巴瘤
 - 睾丸滤泡性淋巴瘤
13. 儿童型滤泡性淋巴瘤
14. 伴 IRF4 重排的大 B 细胞淋巴瘤^a
15. 原发皮肤的滤泡中心淋巴瘤

16. 套细胞淋巴瘤

原位套细胞肿瘤
17. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤，非特指型

生发中心 B 细胞亚型^a

活化 B 细胞亚型
18. 富于 T 细胞 / 组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤
19. 原发中枢神经系统的弥漫大 B 细胞淋巴瘤
20. 原发皮肤弥漫大 B 细胞淋巴瘤，腿型
21. EBV 阳性的弥漫大 B 细胞淋巴瘤，非特指型
22. EBV 阳性黏膜皮肤溃疡
23. 慢性炎症相关性弥漫大 B 细胞淋巴瘤

纤维蛋白相关弥漫大 B 细胞淋巴瘤
24. 淋巴瘤样肉芽肿病，1/2 级
25. 淋巴瘤样肉芽肿病，3 级
26. 原发纵隔（胸腺）大 B 细胞淋巴瘤
27. 血管内大 B 细胞淋巴瘤
28. ALK 阳性的大 B 细胞淋巴瘤
29. 浆母细胞性淋巴瘤
30. 原发性渗出性淋巴瘤
31. HHV8 相关淋巴增殖性疾病

多中心性 Castleman 病

HHV8 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤，非特指型

HHV8 阳性亲生发中心淋巴增殖性疾病
32. 伯基特淋巴瘤
33. 伴有 11q 异常的伯基特样淋巴瘤^a
34. 高级别 B 细胞淋巴瘤

伴有 MYC 和 BCL2 和 / 或 BCL6 重排

高级别 B 细胞淋巴瘤，非特指型
35. 介于弥漫大 B 细胞淋巴瘤与典型霍奇金淋巴瘤间的不能分类型 B 细胞淋巴瘤
- 成熟 T/NK 细胞淋巴瘤

1. T 细胞幼淋巴细胞性白血病

2. T 细胞大颗粒淋巴细胞性白血病

3. 慢性 NK 细胞性淋巴细胞增殖性疾病^a

4. 侵袭性 NK 细胞白血病^a

5. 儿童 EBV 阳性 T 细胞和 NK 细胞淋巴增殖性疾病

儿童系统性 EBV 阳性的 T 细胞淋巴瘤

T/NK 细胞型慢性活动性 EBV 感染，系统型

种痘水疱病样淋巴组织增殖性疾病

重度蚊虫叮咬性过敏症

6. 成人 T 细胞白血病 / 淋巴瘤

7. 结外 NK/T 细胞淋巴瘤，鼻型

8. 肠道 T 细胞淋巴瘤

肠病相关 T 细胞淋巴瘤

肠型性嗜上皮肠道 T 细胞淋巴瘤

肠道细胞淋巴瘤，非特指型

9. 肠病相关 T 细胞淋巴瘤

10. 单型性嗜上皮肠道 T 细胞淋巴瘤

11. 胃肠道惰性 T 细胞淋巴组织增殖性疾病^a

12. 肝脾 T 细胞淋巴瘤

13. 皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤

14. 蕈样真菌病

15. 塞扎里综合征

16. 原发皮肤 CD30 阳性的 T 细胞淋巴增殖性疾病

淋巴瘤样丘疹病

原发皮肤间变性大细胞淋巴瘤

17. 原发性皮肤外周 T 细胞淋巴瘤，罕见亚型

原发于皮肤的 γ/δ T 细胞淋巴瘤

原发皮肤 CD8 阳性的侵袭性亲表皮细胞毒性 T 细胞淋巴瘤^a

原发皮肤肢端 CD8 阳性的 T 细胞淋巴瘤^a

原发于皮肤 CD4 阳性小 / 中 T 细胞淋巴增殖性疾病^a

18. 外周 T 细胞淋巴瘤，非特指型

19. 血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤和其他 T 滤泡辅助细胞来源的淋巴结淋巴瘤

血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤

滤泡性 T 细胞淋巴瘤

伴滤泡辅助 T 细胞表型淋巴结的外周 T 细胞淋巴瘤
20. 间变性大细胞淋巴瘤，ALK 阳性
21. 间变性大细胞淋巴瘤，ALK 阴性
22. 乳房植入物相关间变性大细胞淋巴瘤^a
- 霍奇金淋巴瘤

1. 经典霍奇金淋巴瘤

结节硬化型

富于淋巴细胞型

混合细胞型

淋巴细胞消减型

2. 结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤

注：IRF4（interferon regulatory factor 4，干扰素调节因子 4）；EBV（Epstein-Barr virus，EB 病毒）；HHV8（human herpes virus 8，人类疱疹病毒 8 型）；ALK（anaplastic lymphoma kinase，间变性淋巴瘤激酶）；^a 斜体表示暂定名。

附件 2 淋巴瘤的分期系统

附件 2.1 Ann-Arbor（Cotswolds 修订）分期系统

- I 期：侵及一个淋巴结区（I），或侵及一个单一的淋巴结外器官或部位（I E）；

II 期：在横膈的一侧，侵及二个或更多的淋巴结区（II）或外加局限侵犯一个结外器官或部位（II E）；

III 期：受侵犯的淋巴结区在横膈的两侧（III）或外加局限侵犯一个结外器官或部位（III E）或脾（III S）或二者均有（III ES）；

IV 期：弥漫性或播散性侵犯一个或更多的结外器官，同时伴有或不伴有淋巴结侵犯。
- A 组：无全身症状；

B 组：有全身症状，包括不明原因发热（> 38℃，连续 3 天及以上）、盗汗（连续 7 天及以上）或体重减轻（6 个月内下降 10% 以上）；

E：淋巴瘤累及淋巴结外器官。单一结外部位受侵，病变侵犯到与淋巴结 / 淋巴组织直接相连的器官 / 组织时，不记录为 IV 期，应在各期后记入“E”字母（如病变浸润至与左颈部淋巴结相联结的皮肤，记录为“I E”）；

X：大瘤块，肿瘤直径> 胸廓宽度的 1/3 或融合瘤块最大径 > 10cm。

附件 2.2 慢性淋巴细胞白血病的 Rai 分期和 Binet 分期系统

Rai 分期			
分期	临床特征	危险分层	中位生存期（月）
0	淋巴细胞增多，外周血淋巴细胞计数 $> 5 \times 10^9/L$ ，且骨髓中淋巴细胞比例 $> 40\%$	低危	> 105
I	0 期，伴淋巴结增大	中危	101
II	0 ~ I 期，伴脾肿大、肝肿大或两者均有	中危	71
III	0 ~ II 期，伴血红蛋白 $< 110 g/L$ 或红细胞压积 $< 33\%$	高危	19
IV	0 ~ III 期伴血小板 $< 100 \times 10^9/L$	高危	19

Binet 分期

分期	临床特征
A 期	血红蛋白 ≥ 100 g/L, 血小板 $\geq 100 \times 10^9$ /L, 受累淋巴结区域 < 3 个
B 期	血红蛋白 ≥ 100 g/L, 血小板 $\geq 100 \times 10^9$ /L, 受累淋巴结区域 ≥ 3 个
C 期	血红蛋白 < 100 g/L 和 / 或血小板 $< 100 \times 10^9$ /L, 受累淋巴结区域不限

附件 2.3 蕈样霉菌病和塞扎里综合征 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, $\geq 10\%$ 体表面积
T3 期	1 个或更多肿块形成 (直径 ≥ 1 cm)
T4 期	融合性红斑 $\geq 80\%$ 体表面积
淋巴结 (N)	
N0 期	无异常淋巴结; 不需要活检
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 (塞扎里细胞) 占外周血淋巴细胞比例 $\leq 5\%$
B1 期	低负荷血液受累: 异型细胞 (塞扎里细胞) 占外周血淋巴细胞比例 $> 5\%$, 但未达到 B2 水平
B2 期	高负荷血液受累: 异型细胞 (塞扎里细胞) $\geq 1\ 000/\mu\text{l}$ 或 CD4 (+) /CD7 (-) 细胞比例 $\geq 40\%$ 或 CD4 (+) /CD26 (-) 细胞比例 $\geq 30\%$

蕈样肉芽肿和塞扎里综合征 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
I 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

附件 2.4 Lugano 胃肠淋巴瘤分期系统

I E 期: 病变局限于胃肠道
I E1: 侵及黏膜、黏膜下层
I E2: 侵及固有肌层、浆膜层
II E 期: 病变扩散至腹腔
II E1: 累及局部淋巴结
II E2: 累及远隔淋巴结
III E 期: 侵透浆膜层达邻近器官或组织
IV 期: 结外器官播散性受累或横膈上淋巴结受侵

附件 2.5 鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤 CA 分期系统

I 期: 病灶侵犯鼻腔或鼻咽, 不伴肿瘤局部侵犯 (皮肤、骨、鼻旁窦)
II 期: 非鼻型病变或病灶侵犯鼻腔或鼻咽, 伴有局部侵犯 (皮肤、骨、鼻旁窦)
III 期: 病灶伴有区域淋巴结侵犯
IV 期: 非区域淋巴结侵犯或横膈上下淋巴结侵犯或广泛播散性病灶

附件 3 淋巴瘤疗效判定标准

附件 3.1 Deauville 五分量表

评分 (分)	PET-CT 检查结果
1	无摄取
2	病灶或者其他正常组织的摄取值 $\leq$ 纵隔
3	病灶或者其他正常组织的摄取值 $>$ 纵隔但 $\leq$ 肝
4	病灶或者其他正常组织的摄取程度较肝脏适度增加
5	病灶或者其他正常组织的摄取值明显高于肝脏和 / 或新病灶
X	新的摄取区域不太可能与淋巴瘤有关

附件 3.2 Lugano 2014 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 5 分法（5-PS）评分 1、2、3 分伴或不伴有残存肿块影；注：咽淋巴环、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 / 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	完全的影像学缓解（包括如下） 淋巴结靶病灶长径≤ 1.5 cm；结外病灶消失
	不可测量病灶	不适用	消失
	器官增大	不适用	恢复正常
	新病灶	无	无
	骨髓	无 FDG 代谢增高病变	形态学正常；若形态学不能确定，需免疫组织化学确认阴性
部分缓解	淋巴结及结外受累部位	部分代谢缓解 评分 4 或 5 分，与基线相比摄取降低，影像残存病灶可为任意大小；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垂直直径乘积之和降低≥ 50%。 当病灶小到 CT 无法测量，统一设为 5 mm× 5 mm；当病灶看不见，设为 0 mm× 0 mm；当淋巴结大于 5 mm× 5 mm，取实际值
	不可测量病灶	不适用	消失 / 消退 / 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
	骨髓	比正常骨髓摄取更高、但较基线减低；如果淋巴结缩小情况下骨髓持续存在局灶性异常改变，需考虑活检或再次扫描	不适用
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价，评分为 4 或 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
	骨髓	较基线无变化	不适用
疾病进展	淋巴结靶病灶 / 淋巴结融合肿块 / 结外病灶	评分 4 或 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 个淋巴结病灶需符合以下异常条件：长径> 1.5 cm 且长径与对应垂直直径乘积之和较最小状态增加≥ 50%；长径≤ 2 cm 的病灶：长径或短径增加 0.5 cm；长径> 2 cm 的病灶：长径或短径增加 1 cm 脾大时，长径增加> 既往较基线增加值的 50%；若基线无脾大，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	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 cm；如< 1 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

5PS（five-point scale，5 分法）；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；可测定病灶的定义：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、可初诊的病灶。

PET-CT（positron emission tomography-computed tomography，正电子发射计算机断层成像）；FDG（fluorodeoxyglucose，氟代脱氧葡萄糖）。

附件 4 淋巴瘤的预后评分系统

附件 4.1 HL 预后评分

早期 HL 不良预后因素

研究组	早期 HL 不良预后因素
NCCN	红细胞沉降率> 50 mm/1h 或伴 B 症状, 肿块最大径 / 胸腔最大径> 0.33 或直径> 10 cm, 受累淋巴结区> 3 个
GHSg	红细胞沉降率> 50 mm/1h 无 B 症状; 红细胞沉降率> 30 mm/1h 伴 B 症状, 肿块最大径 / 胸腔最大径> 0.33, 受累淋巴结区> 2 个, 有结外病变
EORTC	年龄≥ 50 岁, 红细胞沉降率> 50 mm/1h 无 B 症状; 红细胞沉降率> 30 mm/1h 伴 B 症状, 肿块最大径 / 胸腔 T5/6 水平横径> 0.35, 受累淋巴结区> 3 个
NCIC	年龄≥ 40 岁, 混合细胞型或淋巴细胞消减型, 红细胞沉降率> 50 mm/1h 或伴 B 症状, 肿块最大径 / 胸腔最大径> 0.33 或直径> 10 cm, 受累淋巴结区> 3 个

NCCN (National Comprehensive Cancer Network, 美国国立综合癌症网络); GHSg (German Hodgkin Study Group, 德国霍奇金淋巴瘤研究组); EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer, 欧洲癌症研究与治疗组织); NCIC (National Cancer Institute, Canada, 加拿大国家癌症研究所)

晚期霍奇金淋巴瘤国际预后评分 (International Prognostic Score, IPS)

项目	0 分	1 分
白蛋白	≥ 40 g/L	< 40 g/L
血红蛋白	≥ 105 g/L	< 105 g/L
男性	否	是
IV 期	否	是
白细胞	< 15 × 10 ⁹ /L	≥ 15 × 10 ⁹ /L
淋巴细胞	占白细胞比例< 8% 和 / 或计数< 0.6 × 10 ⁹ /L	占白细胞比例≥ 8% 且计数≥ 0.6 × 10 ⁹ /L

晚期霍奇金淋巴瘤国际预后评分与生存率

得分	5 年无进展生存率 (%)	5 年总生存率 (%)
0 分	84	89
1 分	77	90
2 分	67	81
3 分	60	78
4 分	51	61
≥ 5 分	42	56

附件 4.2 弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后评分

国际预后指数 (International Prognostic Index, IPI)

项目	0 分	1 分
年龄 (岁)	≤ 60	> 60
ECOG 评分	0 或 1 级	2 ~ 4 级
临床分期	I 或 II	III 或 IV
结外受侵部位数目	< 2	≥ 2
LDH	正常	升高

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, 美国东部肿瘤协作组); LDH (lactate dehydrogenase, 乳酸脱氢酶)

风险分组	风险数	5 年无进展生存率	5 年总生存率
低危	0 或 1	70%	73%
低 - 中危	2	50%	51%
高 - 中危	3	49%	43%
高危	4 或 5	40%	26%

修正的国际预后指数 (Revised IPI, R-IPI)

项目	0 分	1 分
年龄 (岁)	≤ 60	> 60
ECOG 评分	0 或 1 级	2 ~ 4 级
临床分期	I 或 II	III 或 IV
结外受侵部位数目	< 2	≥ 2
LDH	正常	升高

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, 美国东部肿瘤协作组); LDH (lactate dehydrogenase, 乳酸脱氢酶)

风险分组	风险数	4 年无进展生存率	4 年总生存率
预后非常好	0	94%	92%
预后好	1 ~ 2	82%	82%
预后差	3 ~ 5	45%	58%

年龄调整的国际预后指数 (age adjusted IPI, aaIPI)

项目	0 分	1 分
ECOG 评分	0 或 1 级	2 ~ 4 级
临床分期	I 或 II	III 或 IV
LDH	正常	升高

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, 美国东部肿瘤协作组); LDH (lactate dehydrogenase, 乳酸脱氢酶)

风险分组	风险数	5 年无病生存率	5 年总生存率
低危	0	56%	83%
低 - 中危	1	44%	69%
高 - 中危	2	37%	46%
高危	3	21%	32%

附件 4.3 滤泡性淋巴瘤预后评分

滤泡性淋巴瘤国际预后指数 (Follicular lymphoma IPI, FLIPI)

项目	0 分	1 分
年龄 (岁)	< 60	≥ 60
血红蛋白水平	≥ 120 g/L	< 120 g/L
临床分期	I 或 II	III 或 IV
受侵淋巴结数目	< 5	≥ 5
LDH	正常	升高

LDH (lactate dehydrogenase, 乳酸脱氢酶)

滤泡性淋巴瘤国际预后指数的风险分组与生存率

风险组	分值	患者比例 (%)	5 年总生 存率 (%)	10 年总生 存率 (%)
低危	0 ~ 1	36	90.6	70.7
中危	2	37	77.6	50.9
高危	3 ~ 5	27	52.5	35.5

滤泡性淋巴瘤国际预后指数 2 (Follicular lymphoma IPI 2, FLIPI2)

项目	0 分	1 分
年龄 (岁)	< 60	≥ 60
血红蛋白水平	≥ 120 g/L	< 120 g/L
淋巴结最长径	≤ 6 cm	> 6 cm
β ₂ 微球蛋白	正常	升高
骨髓	未受侵	受侵

滤泡性淋巴瘤国际预后指数 2 的风险分组与生存率

风险组	分值	5 年总生存率 (%)	5 年无进展生 存 (%)
低危	0 或 1	98	79
中危	2	88	51
高危	3 ~ 5	77	20

附件 4.4 套细胞淋巴瘤预后评分

套细胞淋巴瘤国际预后指数 (mantle cell lymphoma international prognostic index, MIPI)

评分	年龄	ECOG	LDH (× 正常上限)	白细胞 (× 10 ⁹ /L)
0	< 50	0 ~ 1	< 0.67	< 6.7
1	50 ~ 59	—	0.67 ~ 0.99	6.7 至 ≤ 10
2	60 ~ 69	2 ~ 4	1.0 ~ 1.49	10 至 ≤ 15
3	≥ 70	—	> 1.5	≥ 15

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, 美国东部肿瘤协作组); LDH (lactate dehydrogenase, 乳酸脱氢酶)

套细胞淋巴瘤国际预后指数与生存

风险组	分值	中位生存期 (月)
低危	0 ~ 3	未达到
中危	4 ~ 5	51
高危	6 ~ 11	29

联合 Ki-67 的套细胞国际预后指数 (combined mantle cell lymphoma international prognostic index, MIPIc)

MIPI-c 预后	MIPI 预后	Ki-67 指数
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%

附件 4.5 外周 T 细胞淋巴瘤, 非特指型预后评分

项目	0 分	1 分
年龄 (岁)	≤ 60	> 60
骨髓受侵	无	有
ECOG 评分	0 或 1 级	2 ~ 4 级
LDH	正常	升高

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, 美国东部肿瘤协作组); LDH (lactate dehydrogenase, 乳酸脱氢酶)

分值	5 年总生存率 (%)	10 年总生存率 (%)
0	62.3	54.9
1	52.9	38.8
2	32.9	18.0
3 ~ 4	18.3	12.6

附件 4.6 NK/T 细胞淋巴瘤预后评分系统

NK/T 细胞淋巴瘤预后评分系统 (Prognostic Index of Natural Killer Lymphoma, PINK)

危险因素	1 分
年龄 (岁)	> 60
Ⅲ / Ⅳ 期	有
远处淋巴结受侵	有
非鼻原发	有

分值	风险分层	3 年总生存率 (%)
0	低危	81
1	中危	62
≥ 2	高危	25

联合 EB 病毒 DNA 的 NK/T 细胞淋巴瘤预后评分系统 (Prognostic Index of Natural Killer Lymphoma with Epstein-Barr Virus DNA, PINK-E)

危险因素	1 分
年龄 (岁)	> 60
Ⅲ / Ⅳ期	有
远处淋巴结受侵	有
非鼻原发	有
EB 病毒 DNA	可检测出

分值	风险分层	3 年总生存率 (%)
0 ~ 1	低危	81
1	中危	55
≥ 3	高危	28

附件 5

淋巴瘤诊疗指南 (2022 年版) 编写审定专家组 (按姓氏笔画排序)
组长: 石远凯
成员: 马军、王华庆、卢晓阳、冯利、朱军、朱明清、朱雄增、李晔雄、林桐榆、郭小毛、姜文奇、高子芬、秦燕、谢传淼

(收稿日期: 2023-03-16)