

淋巴瘤的诊断和治疗

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 d 以上，排除感染的原因；(2)夜间盗汗(可浸透衣物)；(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、扁桃体、肝脾的检查以及有无骨骼压痛。淋巴瘤患者的肿大淋巴结多数无痛、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、 β 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，异常者需行病毒载量或确诊实验]、血沉、免疫球蛋白、EB 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，需行腰椎穿刺行脑脊液常规、脑脊液生化、脑脊液细胞学和墨汁染色检查。对于胃淋巴瘤，应行幽门螺旋杆菌(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 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需行超声心动检查;拟使用博来霉素或既往存在肺基础疾病者应行肺功能检查;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应行相应的内窥镜检查。采用 PET-CT 评估疗效时, 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。

3. 病理检查:

病理检查是淋巴瘤确诊和分型的金标准。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, 切取的组织应尽快固定。(4)病理检查应包括形态学、免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)、淋巴细胞抗原受体基因重排和其他分子病理学检测。

二、分期

淋巴瘤的临床分期依据疾病侵犯部位以及有无 B 症状, 目前采用的是 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)。2014 版 Lugano 分期标准对 Ann Arbor-Cotswolds 分期进行了改良(表 2)。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)。此外, 慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)采用 Binet 分期或 Rai 分期, 皮肤蕈样霉菌病和 Sézary 综合征采用欧洲癌症治疗研究组织(the European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)的 TNMB 分期, 其他原发皮肤淋巴瘤采用 EORTC 的 TNM 分期标准。

表 1 淋巴瘤 Ann Arbor-Cotswolds 分期

分期	侵犯范围
I 期	单个淋巴结区受累
I _E 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 _E 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 _E 期	同时伴相关淋巴结外器官或部位局部受侵
III _S 期	伴脾脏受累
III _{S+E} 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及 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 2014 版淋巴瘤 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 E 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 E 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 S 期)
IV 期	侵及淋巴结引流区域外的结外器官

表 3 原发胃肠淋巴瘤 Lugano 分期

分期	侵犯范围
I E 期	病变局限于胃肠道
I E1 期	侵及黏膜、黏膜下层
I E2 期	侵及固有肌层、浆膜层
II 期	病变扩散至腹腔
II 1 期	局部淋巴结受累
II 2 期	远处淋巴结受累
II E 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

目前主要采用 Lugano 2014 评价标准评价淋巴瘤的治疗效果(表 4)，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 PET 5 分法(Deauville 标准)(表 5)。2017 国际工作组共识认为淋巴瘤疗效评价标准(RECIL 2017)是新建立的疗效评价标准，正在逐渐得到应用。

表 4 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 ^a	完全的影像学缓解
		5PS 评分(1 分、2 分、3 分 b)伴或不伴有残存肿块影	淋巴结靶病灶长径 \leq 1.5 cm，结 外病灶消失
	不可测量 ^c 病灶	不适用	消失
	器官增大	不适用	退至正常
	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	部分缓解，包括以下条件：
		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	最多 6 枚淋巴结和结外病灶垂直直径乘积之和降低 $\geq 50\%$ ；当病灶小到 CT 无法测量，病灶大小统一设为 5×5 mm；当病灶不可见，设为 0×0 mm；当淋巴结大小 $>5\times 5$ mm，取实际值
	不可测量病灶	不适用	消失或消退或维持不变，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
	骨髓	比正常骨髓摄取更高、但较基线减低；如果在淋巴结缩小的情况下骨髓持续存在局灶异常改变，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	疾病稳定
		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	最多 6 枚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	摄取值较基线无变化	不适用
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

			对应垂直直径乘积之和较最小状态增加 $\geq 50\%$ ；淋巴结和(或)结外病灶长径 ≤ 2 cm 的病灶：长径或短径增加 0.5 cm；淋巴结和(或)结外病灶长径 > 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 cm；如新发结外病灶任一径线 < 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

注：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；^a 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值不超过周围正常组织时，可判定为完全缓解；^b5PS 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-CT 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；^c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	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

注：PET-CT：正电子发射计算机断层扫描

四、病理分类

淋巴瘤的病理分类复杂。随着免疫学、分子生物学及临床研究进展，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、临床表现及预后。因此，每一种病理类型的淋巴瘤均为独立的疾病，这将有助于制定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，WHO 造血和淋巴组织肿瘤分类淋巴瘤部分(2017 年修订版)见表 6。

表 6 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	亚型
前驱淋巴性肿瘤	B 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤，非特指型
	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
	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
	NK 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤 ^a	
成熟 B 细胞淋巴瘤	慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤	
	单克隆 B 淋巴细胞增多	
	B 细胞幼淋巴细胞性白血病	
	脾边缘区淋巴瘤	
	毛细胞白血病	
	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
	淋巴浆细胞性淋巴瘤	
		Waldentrom 巨球蛋白血症
	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
	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
	黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤		
	淋巴结边缘区淋巴瘤		
		儿童结内边缘区淋巴瘤 ^a	
	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	
	儿童型滤泡性淋巴瘤		
	伴 IRF4 重排的大 B 细胞淋巴瘤 ^a		
	原发皮肤的滤泡中心淋巴瘤		
	套细胞淋巴瘤		
		原位套细胞肿瘤	
	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	
	富于 T 细胞/组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤		
	原发中枢神经系统的弥漫大 B 细胞淋巴瘤		
	原发皮肤弥漫大 B 细胞淋巴瘤，腿型		
	EBV 阳性的弥漫大 B 细胞淋巴瘤，非特指型		
	EBV 阳性黏膜皮肤溃疡		
	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	
	淋巴瘤样肉芽肿病，1/2 级		

	淋巴瘤样肉芽肿病，3 级
	原发纵隔(胸腺)大 B 细胞淋巴瘤
	血管内大 B 细胞淋巴瘤
	ALK 阳性的大 B 细胞淋巴瘤
	浆母细胞性淋巴瘤
	原发性渗出性淋巴瘤
	HHV8 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 阳性增生发中心淋巴增殖性疾病
	伯基特淋巴瘤
	伴有 11q 异常的伯基特样淋巴瘤 ^a
	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
	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	T 细胞幼淋巴细胞性白血病
	T 细胞大颗粒淋巴细胞性白血病
	慢性 NK 细胞性淋巴细胞增殖性疾病 ^a
	侵袭性 NK 细胞白血病 ^a
	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
	成人 T 细胞白血病/淋巴瘤
	结外 NK/T 细胞淋巴瘤，鼻型
	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
		肠病相关 T 细胞淋巴瘤
		单型性嗜上皮肠道 T 细胞淋巴瘤
		胃肠道惰性 T 细胞淋巴组织增殖性疾病 ^a
		肝脾 T 细胞淋巴瘤
		皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤
		蕈样真菌病
		Sézary 综合征
		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
		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
		外周 T 细胞淋巴瘤，非特指型
		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
		间变性大细胞淋巴瘤，ALK 阳性
		间变性大细胞淋巴瘤，ALK 阴性
		乳房植入物相关间变性大细胞淋巴瘤 ^a
霍奇金淋巴瘤		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
	结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤	

注：EBV: EB 病毒； ALK:间变性淋巴瘤激酶；^a 暂定名

五、淋巴瘤常见病理类型的

诊断与治疗

(一)HL

HL 发病率占淋巴瘤的 5%~10%，男性多于女性。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；我国 HL 发病年龄较早，中位发病年龄为 30 岁左右。HL 病因不详，部分与 EBV 感染有关。HL 分为结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤(nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma, NLPHL)和经典型霍奇金淋巴瘤(classic Hodgkin lymphoma, cHL)。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减型。

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，多表现为质韧无痛淋巴结肿大。纵隔淋巴结也是常见受累部位，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侵。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 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 EBV-EBER。cHL 常表现为 CD30(+)、CD15(+/-)、PAX5(弱+)、MUM1(+)、CD45(-)、CD20(-/弱+)、CD3(-)、BOB1(-)、OCT2(-/+), 部分患者 EBV-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 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% 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, 在治疗前可考虑对适当部位进行活检, 以排除是否有大细胞转化。III ~ IV 期 NLPHL 采用化疗 ± 利妥昔单抗为主的综合治疗。

(a) 无大肿块的 I A 或 II A 期 NLPHL: 对于无大肿块的 I A 期、II A 期且受累淋巴结区域位置接临的 NLPHL, 推荐受累部位放疗(involved site radiotherapy, ISRT); 对于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 行单纯化疗的相关数据较少, 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。

(b) I A 或 II A 期伴大肿块, I B 或 II B 期, 或病灶相距较远的 II A 期 NLPHL: 推荐短程化疗+利妥昔单抗+IRST, 化疗方案可参考 cHL 的治疗方案。

(c) III ~ IV 期 NLPHL: III ~ IV 期 NLPHL 可选择化疗+利妥昔单抗 ± ISRT, 化疗方案参考 cHL 的治疗方案, 也可选择利妥昔单抗单药治疗。对于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。

②cHL 的一线治疗

国际权威研究机构对早期 cHL 的不良预后因素进行了整理(表 7)，不同研究机构对于早期和晚期 cHL 的定义有所不同(表 8)。对于早期 cHL，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时间(overall survival, OS)相似。晚期 cHL 采用化疗为主的综合治疗。

表 7 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	红细胞沉降率>50 mm/h 或伴 B 症状;肿块最大径/胸腔最大径>0.33 或肿块直径>10 cm;受累淋巴结区>3 个
德国霍奇金淋巴瘤研究组	红细胞沉降率>50 mm/h 且无 B 症状;红细胞沉降率>30 mm/h 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
欧洲癌症研究与治疗组织	年龄≥50 岁;红细胞沉降率>50 mm/h 且无 B 症状;红细胞沉降率>30 mm/h 伴 B 症状;肿块最大径/胸腔 T5 或 T6 水平横径>0.35,受累淋巴结区>3 个
加拿大国家癌症研究所	年龄≥40 岁;混合细胞型或淋巴细胞消退型;红细胞沉降率>50 mm/h 或伴 B 症状;肿块最大径/胸腔最大径>0.33 或肿块直径>10 cm,受累淋巴结区>3 个

表 8 德国霍奇金淋巴瘤研究组和欧洲癌症研究与治疗组织定义的 cHL 预后分组

cHL 预后组别	德国霍奇金淋巴瘤研究组	欧洲癌症研究与治疗组织
早期预后良好型	I ~ II 期不伴有不良预后因素	I ~ II 期不伴有不良预后因素
早期预后不良型	I ~ II A 期伴有任意 1 个不良预后因素 II B 期伴红细胞沉降率>50 mm/h 且无 B 症状或红细胞沉降率>30 mm/h 伴 B 症状	I ~ II 期伴有任意 1 个不良预后因素
晚期	II B 期伴肿块最大径/胸腔最大径>0.33,受累淋巴结区>2 个,有结外病变 III ~ IV 期	III ~ IV 期

注: cHL: 经典型霍奇金淋巴瘤

(a)早期 cHL: 在无 PET-CT 指导治疗的年代, 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。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 3~4 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, 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。H10 研究结果显示, 早期 PET-CT 阳性的患者更换为高强度方案化疗后可改善不良预后。

(b)晚期 cHL: 推荐 6~8 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(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)可提高<60 岁患者的生存, 但骨髓抑制、生殖不良反应和第

二原发性肿瘤累积发生率增加。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。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 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，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+AVD 方案用于 CD30 阳性 IV 期 HL 成人患者的一线治疗。

(2) 复发或难治性患者的治疗

复发或难治性 HL 接受二线解救方案治疗，疗效达完全缓解(complete response, CR)或部分缓解(partial response, PR)的患者可行自体造血干细胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT)，对于初治时未曾放疗的部位，也可放疗。

对于复发或难治性 HL 患者，应根据复发肿瘤情况和患者身体状况以及一线治疗方案选择二线化疗方案。对于一线治疗时未曾接受过化疗者，一线化疗方案可取得满意的疗效。二线化疗及二线以后的化疗方案包括 DHAP 方案(地塞米松+顺铂+阿糖胞苷)、ESHAP 方案(依托泊苷+甲基强的松龙+高剂量阿糖胞苷+顺铂)、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)和 MINE 方案(依托泊苷+异环磷酰胺+美司钠+米托蒽醌)等。FDA 于 2011 年 8 月 17 日批准维布妥昔单抗用于治疗 ASCT 治疗失败的 HL 或至少应用 2 种以上化疗方案且不适合 ASCT 的 HL 患者。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或难治性 CD30 阳性的 HL 或 ALCL。基于 CheckMate-205 研究结果，FDA 于 2016 年 5 月 17 日批准纳武利尤单抗用于治疗 ASCT 和维布妥昔单抗治疗后复发或难治性 cHL。基于 KEYNOTE-087 研究结果，FDA 于 2017 年 3 月 14 日批准帕博利珠单抗用于复发或难治性 cHL 的治疗。基于 3

项关键性注册临床试验，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或难治性 cHL。

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 $\geq 15 \times 10^9/L$ ；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%。

(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)中国早期 cHL 患者无失败生存率和 5 年生存率分别为 90.1%和 96.7%，晚期 cHL 患者 5 年无失败生存率和 5 年生存率分别为 78.8%和 86.0%。

(二)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。

1. 病理诊断及分类

诊断 DLBCL 常规 IHC 标志物包括 CD19、CD20、PAX5、CD3、CD5、CD79 α 、CyclinD1、Ki-67；通常表现为 CD19(+)、CD20(+)、PAX5(+)、CD3(-)；对具体亚型的诊断应遵循 WHO 造血和淋巴组织肿瘤分类淋巴瘤部分(2017 年修订版)。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)型、活化 B 细胞样型和第 3 型。临床上通常采用 Han' s 分型进行分类，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 BCL-2、BCL-6、MYC 基因重排，还应行 IHC 检测以明确 BCL-2、BCL-6、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 BCL-2 和(或)BCL-6 基因易位，其遗传学特征为同时存在 MYC 和 BCL-2 或 BCL-6 基因重排(双打击)，或同时存在 MYC、BCL-2 和 BCL-6 基因重排(三打击)；双表达 DLBCL 指 MYC 和 BCL-2 的 IHC 表达阳性 (MYC 蛋白表达>40%，BCL-2 蛋白表达>50%)；两者均提示预后不良。

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≤60 岁的患者。IPI 和 aaIPI 中的每个危险因素计为 1 分(表 9、表 10)。利妥昔单抗时代形成的修正的 IPI(revised international prognostic index, R-IPI)被认为能够更好地预测患者预后，其危险因素包括年龄>60 岁、晚期疾病(III~IV 期)、结外侵犯>1 个部位、LDH 水平>正常值和美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状态(performance status, PS)≥2 分，每个危险因素均为 1 分，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。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(≥6 分)](表 11)。

表 9 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	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
aa-IPI	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； aaIPI：年龄调整的国际预后指数；
ECOG：美国东部肿瘤协作组； 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) ^a	aaIPI 评分(分) ^b
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；
^a 适用于所有弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者； ^b 适用于 \leq 60 岁弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者

表 11 NCCN-IPI 的危险因素和分值

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

注：NCCN-IPI：美国国立综合癌症网络国际预后指数；^a 结外受累部位包括骨髓、中枢神经系统、肝脏、胃肠道或肺； ECOG：美国东部肿瘤协作组； 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、临床分期、病理类型、分子遗传学特征和 IPI 评分来制定治疗方案。

(1) 一线治疗

DLBCL 的初始治疗应根据患者的年龄、身体状况、临床分期、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，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引起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 1 次就可以有效预防化疗导致的中性粒细胞减少症的发生。

① I ~ II 期 DLBCL 的一线治疗：对于 I ~ II 期无大肿块(肿块最大径<7.5 cm)的 DLBCL 患者，若 IPI 评分为 0 分，可选择 4 个周期 R-CHOP 方案(利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)序贯 2 个周期利妥昔单抗治疗，或 4~6 个周期 R-CHOP-14 方案±ISRT；对于 IPI 评分≥1 分的 DLBCL 患者，可选择 3 个周期 R-CHOP 方案+ISRT，或 6 个周期 R-CHOP 方案±ISRT。对于 I ~ II 期 DLBCL 伴有肿块(肿块最大径≥7.5 cm)的 DLBCL 患者，可选择 6 个周期 R-CHOP 方案±ISRT。

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，并参考复发或难治性 DLBCL 的治疗方案；如果治疗有效(疗效评价为 CR 或 PR)，则继续 R-CHOP 方案化疗至 6 个周期。

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 1/2~1/3)]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。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)、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 受侵的 DLBCL 患者，若为脑实质受侵，需加用静脉高剂量甲氨蝶呤(≥3 g/m²，静脉滴注)；若为脑膜受侵，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 3~3.5 g/m² 的甲氨蝶呤(静脉滴注)，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 受侵风险高的 DLBCL 患者，如 CNS-IPI 高危[伴有 4~6 个 CNS 受侵的危险因素：年龄>60 岁、LDH 升高、III~IV 期、ECOG PS>1 分、结外病变>1 个、肾或肾上腺受累]、HIV 相关淋巴瘤、伴 MYC、BCL2 和(或)BCL6 重排的高级别 B 细胞淋巴

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：

<https://d.book118.com/746022000121011003>