

# 恶性淋巴瘤诊疗规范（2015年版）

## 一、概述

恶性淋巴瘤（也称为淋巴瘤）是我国最常见的十大肿瘤之一。根据《中国肿瘤登记年报》公布的数据，2003年至2013年，恶性淋巴瘤的发病率约为5/10万。由于淋巴瘤病理类型复杂，治疗原则各有不同，为进一步规范我国淋巴瘤诊疗行为，提高诊疗水平，改善患者预后，保障医疗质量和医疗安全，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，制订我国常见病理类型恶性淋巴瘤的诊疗规范。

## 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症状和局部症状。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。局部症状取决于不同的原发和受侵部位，最常见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增大、肝脾的大小、伴随体征和一般状态等。

### （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）、 $\beta 2$ 微球蛋白、血沉、乙肝和丙肝病毒检测，以及骨髓穿刺细胞学和（或）活检等。对于存在中枢神经系统受侵危险的患者应进行腰穿，予以脑脊液生化、常规和细胞学等检查。对NK/T细胞淋巴瘤患者，应进行外周血EB病毒DNA滴度检测。

#### **(四) 影像学检查**

常用的影像学检查方法为 CT、核磁共振成像 (nuclear magnetic resonance imaging ,MRI)、正电子发射计算机断层显像 (positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)、超声和内窥镜等。

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 MRI 检查; 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 CT 增强者, 或者作为 CT 发现可疑病变后的进一步检查。

3. PET-CT: 除惰性淋巴瘤外, PET-CT 推荐用于有条件者的肿瘤分期与再分期、疗效监测、肿瘤残存及复发时的检查; PET-CT 对于疗效和预后预测好于其他方法, 可以选择性使用。

4. 超声: 一般不用于淋巴瘤的分期。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 时。超声可用于引导穿刺活检、胸腹水抽液和引流。

#### **(五) 病理诊断**

病理诊断是淋巴瘤诊断的主要手段。病理诊断的组织样本应首选切除病变或切取部分病变组织。如病变位于浅表淋巴结, 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, 最好是切除或切取病变组织。对于复发患者, 可以通过粗针或细针穿刺获取的病变组织来诊断。淋巴瘤的病理诊断需综合应用形态学、免疫组化、遗传学及分子生物学等技术, 尚无一种技术可以单独定义为金标准。

1. 形态学：非常重要，不同类型的淋巴瘤具有特征性、诊断性的形态学特点。

2. 免疫组化：可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。通过组合相关的免疫组化标记物，进行不同病理亚型的鉴别诊断。

3. 荧光原位杂交（fluorescence in situ hybridization, FISH）：可以发现特异的染色体断裂、易位、扩增等异常，辅助诊断与特异性染色体异常相关的淋巴瘤，如 Burkitt 淋巴瘤相关的 t（8;14）易位、滤泡性淋巴瘤相关的 t（14;18）易位以及套细胞淋巴瘤相关的 t（11;14）易位等。

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，以及无法通过免疫组化方法来鉴别的淋巴瘤，是对形态学检查和免疫组化方法的重要补充。

5. 原位杂交：如 EB 病毒编码小 RNA（EB virus encoded small RNA, EBER）检测等。

### 三、淋巴瘤的分期

Ann-Arbor（Cotswolds 会议修订）是目前通用的描述霍奇金淋巴瘤（Hodgkin Lymphoma, HL）和非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin Lymphoma, 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、中枢神经系统淋巴瘤等则难以适用。这些特殊结外器官和部位原发的 NHL，通常有其专属的分期系统。

### 四、常见淋巴瘤病理类型的临床特点、诊断与治疗

#### （一）HL

HL 是淋巴系统中一种独特的恶性疾病，男性多于女性，男女之比为 1.3:1~1.4:1。其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，发病年龄则多在 30~40 岁之间，呈单峰分布。

1. 临床表现：90% 的 HL 以淋巴结肿大为首诊症状，多起始于一组受累的淋巴结，以颈部和纵隔淋巴结最常见，此后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，此外还可以有瘙痒、乏力等症状。

2. 病理分类及诊断：根据 2008 年版世界卫生组织（World Health Organization, WHO）关于淋巴造血组织肿瘤的分类，HL 分为结节性淋巴细胞为主型和经典型 HL 两大类型，其中结节性淋巴细胞为主型少见，约占 HL 的 5%；经典型 HL 可分为 4 种组织学亚型，即富于淋巴细胞的经典型、结节硬化型、混合细胞型和淋巴细胞消减型。HL 的形态特征为正常组织结构破坏，在炎症细胞背景中散在异型大细胞。HL 是起源于生发中心的 B 淋巴细胞肿瘤，R-S 细胞及变异型 R-S 细胞被认为是 HL 的肿瘤细胞。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则称为镜影细胞。结节性淋巴细胞为主型 HL 中的肿瘤细胞为 LP（Lymphocyte predominant）细胞，过去称为淋巴细胞和组织细胞（Lymphocytic-histiocytic cell, L-H 细胞），细胞核大、折叠，似爆米花样，故又称爆米花细胞，其核仁小、多个、嗜碱性。诊断 HL 应常规检测的免疫组化标记物包括 CD45、CD20、CD15、CD30、PAX5、CD3 和 EBV-EBER。经典 HL 常表现为 CD15（+）或（-）、CD30（+）、PAX5 弱（+）、CD45（-）、CD20（-）或弱（+）、CD3（-），以及多数病例 EBV-EBER（+）。结节性淋巴细胞为主型 HL 为 CD20（+）、CD79a（+）、BCL 6（+）、CD45（+）、CD3（-）、CD15（-）、CD30（-），以及 EBV-EBER（-）。在进行鉴别诊断时，如与间变大细胞淋巴瘤或弥漫大 B 细胞淋巴瘤等鉴别，则增加相应的标记物即可。

### 3. 治疗原则

（1）结节性淋巴细胞为主型 HL：① I A 和 II A 期：受累野放疗（根据 Ann Arbor 分期系统确定的淋巴区域进行照射）或受累区

域淋巴结放疗（根据 PET-CT 合理延伸 2 ~ 5 cm 的淋巴引流区域确定的放射治疗区域），照射剂量为 20 ~ 36 Gy。② IB 和 IIB 期：化疗 + 受累淋巴结区域放疗 + 利妥昔单抗治疗。③ IIIA 和 IVA 期：化疗 + 利妥昔单抗 + 受累淋巴结区域放疗，也可以选择观察等待。④ IIIB 和 IVB 期：化疗 + 利妥昔单抗 + 受累淋巴结区域放疗。其中一线化疗方案可选择 ABVD 方案（阿霉素 + 博来霉素 + 长春花碱 + 氮烯咪胺）、CHOP 方案（环磷酰胺 + 阿霉素 + 长春新碱 + 泼尼松）、CVP 方案（环磷酰胺 + 长春新碱 + 泼尼松）、EPOCH 方案（足叶乙甙 + 长春新碱 + 环磷酰胺 + 阿霉素 + 泼尼松）等 + 利妥昔单抗治疗。

（2）经典型 HL：① I 和 II 期：ABVD 方案化疗 4 ~ 6 个周期 + 受累野放疗。其中预后良好的早期 HL，首选综合治疗，ABVD 方案化疗 4 ~ 6 个周期，然后行局部放疗 20 ~ 30 Gy；未达完全缓解（complete response, CR）的患者可适当提高照射剂量。预后不良的早期 HL 首选综合治疗，ABVD 方案化疗 4 ~ 6 个周期，然后行局部放疗 30 ~ 36 Gy；未达 CR 的患者可适当提高照射剂量。② III 和 IV 期、无大肿块：ABVD 方案化疗 6 ~ 8 个周期，残存肿瘤可局部放疗 30 ~ 36 Gy。③ III 和 IV 期、伴大肿块：化疗 6 ~ 8 个周期 + 大肿块部位局部放疗 30 ~ 36 Gy。

初治患者的一线化疗方案可采用 ABVD 方案 Stanford V 方案（阿霉素 + 长春花碱 + 氮芥 + 长春新碱 + 博来霉素 + 足叶乙甙 + 泼尼松）或 BEACOPP 方案（足叶乙甙 + 阿霉素 + 环磷酰胺 + 长春新碱 + 博来霉素 + 泼尼松 + 甲基苄胍）方案，其中 Stanford V 方案和 BEACOPP 方案等为国外推荐的一线治疗方案，在我国尚未得到普遍应用。难治复发的患者可采用 DHAP 方案（地塞米松 + 高剂量阿糖胞苷 + 顺铂）、DICE 方案（地塞米松 + 异环磷酰胺 + 顺铂 + 足叶乙甙）、ESHAP 方案（足叶乙甙 + 甲强龙 + 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 + 足叶乙甙）、IGVE（异环磷酰胺 + 吉西他滨 + 长春瑞滨）、miniBEAM 方案（卡氮芥 + 足叶乙甙 + 阿糖胞苷 + 米尔法兰）和 MINE 方案（美司那 + 异环磷酰胺 + 米托蒽醌 + 足叶乙甙）等进行解救治疗。对于一般状态好的年轻患者，解救治疗缓解后，应该选择自体造血干细胞移植（autologous

hematopoietic stem cell transplantation, AHSCT) 作为巩固治疗, 对于初治时未曾放疗的部位, 也可局部放疗。对于老年、难治和反复复发的患者, 可以尝试新药。

随着现代化疗和放疗的应用, HL 获得了较高的治愈率, 被认为是一种可以治愈的恶性肿瘤。但大量长期生存患者的随诊结果显示, 其 15 年死亡率较普通人群高 31%, 死亡原因除了原发病复发外, 第二肿瘤占 11%~38% (包括实体瘤和急性髓细胞白血病), 急性心肌梗死占 13%, 肺纤维化占 1%~6%。此外, 化放疗还可引起不育及畸形等, 而 HL 的中位发病年龄约为 30 岁, 多数患者患病时处于生育年龄。因此, 在根治 HL 的同时, 保证远期的生活质量和生育功能同样值得关注。

4. PET-CT 在 HL 早期疗效评价中的意义: 近期的研究结果显示, 初治 HL 患者 2~3 个周期化疗后采用 PET-CT 进行疗效评价, 有助于预判治疗的有效性和患者的无进展生存率, 可作为选择较少治疗周期或较低治疗强度的依据。

## 5. HL 预后因素

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

表 1 早期霍奇金淋巴瘤的预后不良因素

研究组	不良预后因素
NCCN	血沉 > 50 mm/h 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	血沉 > 50 mm/h 无 B 症状; 血沉 > 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
EORTC	年龄 ≥ 50 岁; 血沉 > 50 mm/h 无 B 症状; 血沉 > 30 mm/h 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; 血沉 > 50 mm/h 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

注: NCCN: 美国国立综合癌症网络; GHSG: 德国 HL 研究组; EORTC: 欧洲癌症研究与治疗组织; NCIC: 加拿大国家癌症研究所

(2) 晚期 HL 国际预后评分 (International Prognostic Score, IPS) 的不良预后因素: ①白蛋白 < 40 g/L; ②血红蛋白 < 105 g/L; ③男性; ④年龄 ≥ 45 岁; ⑤IV 期病变; ⑥白细胞 ≥ 15 × 10<sup>9</sup>/L; ⑦淋巴细胞占白细胞比例 < 8% 和 (或) 计数 < 0.6 × 10<sup>9</sup>/L。

## (二) NHL

NHL 是一组异质性的淋巴细胞增殖性疾病，起源于 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞或 NK 细胞。以下介绍几种主要的 NHL 病理类型。

1. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL): 为 NHL 中最常见的类型，在西方占成人 NHL 的 30%~40%，我国约占 35%~50%。DLBCL 中位发病年龄为 50~70 岁，男性略高于女性。

(1) 临床表现: DLBCL 临床表现多样，根据原发部位和病变程度有所不同，初起时多表现为无痛性淋巴结肿大，但淋巴结外的病变比例可达 40%~60%，可以原发于任何淋巴结外组织器官。病程呈侵袭性，表现为迅速增大的肿物。约 1/3 的患者出现 B 症状，50% 以上患者 LDH 升高。

(2) 病理诊断及分类: DLBCL 的主要病理特征是大大的、弥漫性生长的异常淋巴样细胞增生，而淋巴结结构基本被破坏。DLBCL 包括多种变异型、亚组和亚型 (参考 2008 版 WHO 血液和淋巴组织肿瘤分类)。诊断 DLBCL 应常规检测的免疫组化标记物包括 CD19、CD20、CD79a 或 PAX5、CD3 $\epsilon$ 、Ki-67，通常为 CD20 (+)、CD79a (+) 或 PAX5 (+)、CD3 $\epsilon$  (-)。大 B 细胞淋巴瘤确定后，为进一步探讨肿瘤细胞起源，可以选择 Han 模型 (CD10、Bcl-6、MUM-1) 或 Choi 模型 (GCET1、FOXP1、CD10、Bcl-6、MUM-1)，也可以增加 CD5、CD30、CD138、ALK 等进行鉴别。年龄 > 50 岁者，建议增加 EBV-EBER 检测。最近，对于 DLBCL 预后不良因素的研究更加关注双重打击和三重打击学说，所以应增加 BCL-2、BCL-6、c-myc 的检测，蛋白水平检测有一定的说服力，如果表达强且广泛，最好再增加 FISH 检测。

(3) 预后指标: 国际预后指数 (International Prognostic Index, IPI) 是目前国际上常用的 DLBCL 预后判断系统。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 个、美国东部肿瘤协作组 (Eastern cooperative Oncology Group, ECOG) 体能状态评分  $\geq 2$  分、血清 LDH 水平 > 正常上限，每一个不良预后因素为 1 分。IPI 评分 0~1 分，属于低危

组；IPI 评分 2 分，属于低中危组；IPI 评分 3 分，属于高中危组；IPI 评分 4～5 分，属于高危组。

（4）治疗原则：DLBCL 的治疗模式是包括内科治疗和放疗在内的综合治疗。内科治疗包括化疗和生物靶向治疗。治疗策略应根据年龄、IPI 评分和分期等进行相应的调整。对高肿瘤负荷患者，可以在正规化疗开始前给予一个小剂量的前期化疗，药物包括泼尼松±长春新碱，以避免肿瘤溶解综合征的发生。对乙型肝炎病毒

（hepatitis B virus, HBV）携带或感染患者，应密切监测外周血 HBV-DNA 滴度，并选择适当的抗病毒治疗。

① I 和 II 期 DLBCL 的初始治疗：对 I 和 II 期无大肿块患者，可以选择 R-CHOP 方案化疗 6 个周期±局部放疗 30～36 Gy。对 I 和 II 期有大肿块患者，可以选择 R-CHOP 方案 6～8 个周期±局部放疗 30～40 Gy。

② III 和 IV 期患者的初始治疗：采用 R-CHOP 方案化疗 6～8 个周期。可选择治疗开始前和治疗结束时进行 PET-CT 检查，根据其结果制订和调整治疗方案。

③ 解救治疗：可采用 DHAP 方案、ESHAP 方案、GDP 方案、GemOx 方案（吉西他滨+奥沙利铂）、ICE 方案、miniBEAM 方案和 MINE 方案进行解救治疗，解救方案的选择需考虑患者是否适合进行 AHSCT。对适合 AHSCT 的患者，先用解救方案±利妥昔单抗进行诱导治疗，缓解后行 AHSCT。对不适合 AHSCT 的患者，可进行常规化疗±利妥昔单抗、利妥昔单抗单药或姑息性放疗。部分患者仅能接受最佳支持治疗。合适的患者也可考虑行异基因造血干细胞移植治疗。

#### （5）特殊原发部位的 DLBCL

1）原发中枢神经系统 DLBCL：为 DLBCL 的亚型之一，是指原发于脑内或眼内的 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，以及免疫缺陷相关淋巴瘤。此型淋巴瘤在所有 NHL 中不足 1%，在所有脑肿瘤中约占 2%～3%。中位发病年龄约为 60 岁，男性略多于女性。



① 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、呕吐和头痛等症状。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野模糊、视野缺损等。

② 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。病理学检查仍为确诊本病所必需，可通过立体定向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、感染所致的占位性病变、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，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%。免疫组化抗体选择与 DLBCL 相同。

③ 治疗原则：本病的治疗以内科治疗为主。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。化疗是最主要的治疗，选用药物的原则是能透过血脑屏障。首选的化疗方案为含高剂量甲氨蝶呤的方案，可有效延长患者的生存时间。其他备选的化疗药物包括高剂量阿糖胞苷、亚硝脲类、甲基苄胍、拓扑替康和替莫唑胺等。利妥昔单抗、脑室内化疗和 AHSC 在本病治疗中的地位尚待研究。全脑放疗可有效缩小肿瘤，缓解症状，与单纯支持治疗比较，可延长患者的生存时间。但单纯放疗复发率高，且可造成一定神经毒性，因此仅限于不能接受有效化疗的患者。对于化疗后获得完全缓解的老年患者（>60 岁），目前倾向于在化疗后不给予巩固性放疗，而将放疗留至复发时使用。手术在本病中的作用仅限于活检，完整切除肿瘤并无益处。

④ 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，经含高剂量甲氨蝶呤方案化疗后为 25 ~ 84 个月。最重要的预后影响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 60 岁以上男性最常见的睾丸恶性肿瘤, 中位发病年龄约 65 岁。

① 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侵。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。本病易于出现结外器官受累, 包括中枢神经系统、皮肤、皮下组织、韦氏环、肺和胸膜等。

② 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加高位精索结扎术, 术后应行免疫化疗, 并配合中枢神经系统预防和对侧睾丸预防性放疗。II 期患者还可接受区域淋巴结照射, 以预防淋巴结复发或治疗区域性淋巴结侵及。

③ 预后: 既往原发睾丸 DLBCL 的预后较结内 DLBCL 差, 但采用多学科综合治疗后, 其预后已有显著改善。本病在初始治疗后 10 ~ 14 年仍可能出现复发。不良预后因素包括高龄、晚期、LDH 升高、B 症状、IPI 评分高和未经手术或放疗。

2. 滤泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL): 为欧美地区最常见的惰性淋巴瘤, 约占 NHL 发生率的 20% ~ 30%, 包括我国在内的亚洲地区发病率较低, 发病率不足 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、韦氏环、胃肠道和软组织等, 原发结外者少见。晚期病变多见, 约占 70% 左右。

(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, 多为滤泡样生长方式。根据母细胞数量 (包括滤泡母、生发中心母及免疫母细胞), 将 FL 分为 3 级: 1 级为光学显微镜下每个高倍镜视野可见 0 ~ 5 个中心母细胞; 2 级为 6 ~ 15 个中心母细胞; 3 级为 >15 个中心母细胞, FL 3 级可以进一步分为 3 a 级和

3 b 级，其中 3 b 级表现为中心母细胞呈片状分布且缺乏中心细胞（以标准物镜为准）。诊断 FL 应常规检测的免疫组化标记包括 CD19、CD20、CD79a 或 PAX5、CD3  $\epsilon$ 、CD10、Bcl-2、Bcl-6、CD23 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（chronic lymphoma leukemia, CLL）或小淋巴细胞淋巴瘤（small lymphocytic lymphoma, SLL）和套细胞淋巴瘤（mantle cell lymphoma, MCL）的 CD5、cyclin D1。FL 常存在 t（14；18）易位及所致的 Bcl-2 蛋白过表达，但随着级别的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 检测。

（3）治疗：3 级 FL 特别是 3 b 级 FL 的治疗等同于 DLBCL。1 ~ 2 级的 FL 属于惰性淋巴瘤，治疗策略如下。

① 早期 FL：I、II 期 FL 的推荐治疗可选择观察等待、免疫化疗或局部放疗。根据患者临床表现和治疗意愿，结合医师的经验作出选择。II 期有大肿块的患者，应按照晚期 FL 治疗。

② 晚期 FL：以现有的治疗手段，晚期 FL 仍被认为是不可治愈的疾病。多项研究结果显示，对于晚期和低肿瘤负荷的 FL 患者，诊断后即刻治疗与先观察等待、待出现治疗指征时再进行治疗，患者的总生存时间并无差异。FL 的标准一线治疗方案为利妥昔单抗联合化疗。联合化疗方案可有多种选择，无任何一种方案经证实可以显著延长患者的总生存时间（overall survival, OS）。可选择的联合化疗方案包括 CHOP 方案或 CVP 方案等。对于老年和体弱的患者，还可以选择单药利妥昔单抗，或单药烷化剂（如苯丁酸氮芥、环磷酰胺）± 利妥昔单抗。初治、高肿瘤负荷的患者，在诱导化疗后达到 CR 或部分缓解（partial response, PR），可采用利妥昔单抗维持治疗。晚期 FL 的治疗指征为：可以参加临床试验、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。

③ 复发、难治 FL 的治疗：对于复发的 FL，仍可首选观察等待，当出现治疗指征时再开始解救治疗。如复发或进展距末次应用利妥昔单抗 6 个月以上，

还可联合利妥昔单抗治疗。根据一线治疗后复发或进展发生的时间，可选择的二线解救化疗方案包括一线化疗方案、含氟达拉滨的联

合方案以及所有 DLBCL 的二线解救治疗方案。对于快速进展的 FL，应首先排除是否发生组织学类型的转化。可疑发生转化的临床表现包括 LDH 升高、某一受累区域不对称性快速生长、出现结外病变或新出现的 B 症状等。如 PET-CT 检查显示某一受侵部位标准摄取值

(standard uptake value, SUV) 显著增高，应警惕发生组织学类型的转化，对可疑发生转化的部位需进行组织活检证实。复发或进展时发生转化的 FL 预后较差，对部分诱导化疗后缓解的患者，可以考虑进行自体或异基因造血干细胞移植治疗。

(4) 预后：FL 国际预后指数 (Follicular lymphoma International Prognostic Index, FLIPI) 有 FLIPI1 和 FLIPI2 两个评分模型，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，0 ~ 1 分为低危组，2 分为中危组， $\geq 3$  分为高危组。FLIPI 1 为应用利妥昔单抗治疗前，经回顾性研究分析得出 5 个不良预后因素，分别为年龄  $\geq 60$  岁、 $> 4$  个淋巴结区域受累、III ~ IV 期、LDH 升高和血红蛋白  $< 120$  g/L；低危、中危和高危组患者的 10 年生存率分别为 71%、51% 和 36%。FLIPI 2 为应用利妥昔单抗治疗后，经前瞻性研究分析得出 5 个不良预后因素，分别为年龄  $\geq 60$  岁、淋巴结最长径  $> 6$  cm、骨髓侵犯、 $\beta 2$  微球蛋白升高和血红蛋白  $< 120$  g/L；低危、中危和高危患者的 5 年生存率分别为 98%、88% 和 77%，5 年无进展生存率分别为 79%、51% 和 20%。

3. 边缘区淋巴瘤 (marginal zone lymphoma, MZL)：MZL 是起源于边缘带区的 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 MZL [也称为黏膜相关淋巴组织

(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 淋巴瘤]、淋巴结 MZL 和脾边缘区 MZL。其中 MALT 淋巴瘤最常见，也是我国最常见的惰性淋巴瘤。MALT 淋巴瘤的预后优于淋巴结 MZL 和脾 MZL。MZL 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 淋巴瘤与幽门螺杆菌 (*helicobacter pylori*, 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 淋巴瘤与桥本氏甲状腺炎有关，腮腺 MALT 淋巴瘤与干燥综合征 (Sjögren's syndrome, SS) 有关，丙型肝炎病毒感染与淋巴结和脾 MZL 有关。

MZL 的病理诊断更多的是一种排除法，形态上具备的特点如淋巴结和脾脏的生发中心缩小、边缘区的增宽及免疫标记物无特点，在除外了其他类型的小 B 细胞淋巴瘤方可诊断。

(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) 原发胃 MALT 淋巴瘤

① 临床特点：症状可以包括消化不良、反酸、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 和 II 期患者可占 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。

② 病理诊断：胃 MALT 淋巴瘤需要胃镜活检明确，常规进行 Hp 染色。MALT 淋巴瘤的典型形态是小的、比较成熟的淋巴细胞、密集浸润，破坏黏膜，形成淋巴上皮病变。免疫表型是 B 细胞特点，在除外了 FL、CLL / SLL 和 MCL 后，结合形态及 B 细胞表型可以诊断。原发胃 MALT 的发生与 Hp 感染有关，为了判定诊断时是否具有 Hp 依赖性，可以通过 FISH 或 PCR 法检测 t (11; 18) 易位，以了解抗生素治疗的耐药情况。免疫组化抗体选择包括 CD3 ε、CD5、CD10、CD19、CD20、PAX5 或 CD79a。

③ 治疗原则：I 和 II 期：Hp 阳性患者首选抗 Hp 治疗；对于抗 Hp 治疗无效或 Hp 阴性患者，首选局部放疗；不适合接受放疗的患者，可考虑单药利妥昔单抗治疗。III 和 IV 期：无治疗指征者可选择观察等待，有治疗指征的患者可参考晚期 FL 的治疗原则，手术治疗仅限于大出血和穿孔等特殊情况。

### 2) 非胃原发 MALT 淋巴瘤

① 临床特点：非胃 MALT 淋巴瘤呈现惰性进程，远期预后与原发胃 MALT 淋巴瘤近似。常见非胃部位包括唾液腺、肺、头颈部、眼附属器、皮肤、甲状腺和乳腺等。

② 治疗原则：I 和 II 期首选局部放疗或手术，因治疗可能产生严重并发症者也可观察等待或单药利妥昔单抗治疗；III 和 IV 期参考晚期 FL 的治疗。

## （2）淋巴结 MZL

① 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 MZL 合并淋巴结受累的患者。

② 病理诊断：结构特点与脾 MZL 相近，免疫表型无特异性，与其他 MZL 亚型近似。

③ 治疗原则：参考 FL 的治疗原则。

④ 预后因素：5 年生存率为 60% ~ 80%，预后判断可参考 FLIPI。

## （3）脾 MZL

① 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。实验室检查必须包括丙型肝炎病毒的检测。

② 病理诊断：组织结构与淋巴结 MZL 相似，免疫表型无特异性。可通过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，排除了 CLL / SLL、MCL、FL 等而诊断。

③ 治疗原则：对于无症状、无进行性血细胞减少、无脾肿大的患者可先观察等待。对伴有脾肿大且丙型肝炎病毒阳性的患者，如不存在丙肝治疗禁忌证，可给予抗丙肝治疗。对伴有脾肿大、丙型肝炎病毒阴性患者，如无症状也可先观察等待；对有症状的患者，首选单纯脾切除或单药利妥昔单抗治疗。对于以上治疗后进展的患者，可参考晚期 FL 的治疗方案。

④ 预后因素：伴有肿块及一般状况差者预后差。

4. 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, SLL 通常无白血病样表现, CLL 则以骨髓和外周血受累为主。国际慢性淋巴细胞白血病工作组 (International Workshop on Chronic Lymphoma Leukemia, IWCLL) 对 SLL 的定义为: 有淋巴结肿大, 无因骨髓受侵导致的血细胞减少和外周血 B 细胞数  $<5 \times 10^9 /L$ 。CLL / SLL 在欧美国家约占 NHL 的 7% ~ 10%, 是西方国家最常见的白血病类型, 而亚洲及我国则发病率较低, 约占 NHL 的 1% ~ 3%。中位发病年龄 65 岁, 男女比例 1.5 ~ 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, 细胞核染色质颗粒状是其特点。免疫组化表型: CD5 (+)、CD23 (+)、CD43 (+) 或 (-)、CD10 (-)、CD19 (+)、CD20 弱 (+)、sIg 弱 (+)。需要鉴别诊断时可以针对性增加其他标记物, 如 cyclin D1 和 Bcl-6 等。增殖灶的出现易导致误诊为反应性增生。

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

#### (4) 治疗

① SLL: 按照 Ann Arbor 分期, I 期患者采用局部放疗; II ~ IV 期患者, 如无治疗指征, 可以观察等待, 有治疗指征, 参考 CLL 的治疗原则。

② CLL: Rai 0 ~ II 期患者, 如无治疗指征, 可以观察等待; 有治疗指征, 按照患者一般状态、合并症情况, 选择相应化疗方案。III ~ IV 期的治疗按照患者一般状态、合并症情况, 选择相应化疗方案。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, 并参照相应指南执行。

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; 威胁器官功能; 持续

增大的大肿块（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下降。

④ 初治患者治疗方案的选择：年龄 < 70 岁或 ≥70 岁无严重合并疾病患者，可选择 FCR 方案（氟达拉滨+环磷酰胺+利妥昔单抗）和 FR 方案（氟达拉滨+利妥昔单抗）等治疗；年龄 ≥70 岁或 < 70 岁有合并疾病患者，可选择苯丁酸氮芥+利妥昔单抗、环磷酰胺+泼尼松+利妥昔单抗、氟达拉滨+利妥昔单抗、单药利妥昔单抗和来那度胺等方案治疗；体弱伴严重合并疾病者不能耐受嘌呤类药物，可选择苯丁酸氮芥+利妥昔单抗、单药利妥昔单抗和皮质醇激素冲击治疗；存在 del(17p) 基因改变的患者，对以上化疗方案疗效均欠佳，建议参加临床试验。

⑤ 复发耐药患者治疗方案的选择：如治疗后缓解时间长，可继续使用前一治疗方案；如治疗后缓解期短，可根据患者年龄及合并疾病情况，选择前一线治疗方案中未曾应用的药物组合。

⑥ 异基因造血干细胞移植：对于年轻、一般状态良好、无严重伴随疾病的难治患者，如存在 del(17p) 改变或初治后缓解期短的患者，可考虑异基因造血干细胞移植作为巩固治疗。

（5）预后因素：SLL/CLL 患者的生存时间为 2 ~ 15 年，与预后差有关的因素包括分期晚、存在 del(11q) 和 del(17p) 改变、流式细胞学检测 CD38 阳性肿瘤细胞比例 ≥30% 或 ZAP70 阳性细胞比例 ≥20% 或免疫球蛋白重链可变区 (IGHV) 突变率 ≤2% 等。

5. MCL: MCL 约占 NHL 的 5% ~ 10%，男女之比为 2:1 ~ 3:1，中位发病年龄约 65 岁。自然病程可以表现为侵袭性和惰性。对治疗的反应类似惰性淋巴瘤，目前属不可治愈疾病，多药联合化疗的生存时间约为 3 ~ 5 年。

（1）临床特点：最常累及淋巴结、骨髓、消化道、脾脏和韦氏环，70% 为 IV 期，骨髓受侵率可达 50% ~ 100%，下消化道受侵率为 80% ~ 90%，上消化道受侵率约为 40%，消化道受侵在内镜下常表现为多发性息肉样。



(2) 病理诊断: MCL 的肿瘤细胞为形态一致的小至中等淋巴细胞, 生长方式有多种, 包括套带性、结节性和弥漫性。需要与 CLL / SLL、FL 和 MZL 鉴别。由于其预后差, 所以鉴别诊断非常重要。除了在高质量的 HE 切片细胞核表面略不规则的特点外, 大多数患者免疫表型有 CD5 (+)、Cyclin D1 (+) 的表达, 而在 Cyclin D1 (-) 时确诊困难, 需要寻找其他证据, 如可以采用 FISH 方法分析 t (11; 14) 易位, 这对诊断 MCL 的敏感性和特异性都很高。免疫组化抗体选择包括 CD20、PAX5 或 CD79a、CD3 ε、CD10、CD23、MUM-1 和 CD138。

(3) 治疗: 对 MCL 患者应进行全面检查, 准确分期, 发生母细胞改变或有中枢神经系统症状者应进行脑脊液检查, 对于拟诊为 I ~ 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 ~ II 期患者采用化疗+利妥昔单抗+放疗, 或单纯放疗; II x、III ~ IV 期患者采用化疗+利妥昔单抗治疗; 部分进展缓慢, 呈明显惰性特征的患者, 可观察等待。

② 初治患者的化疗方案: 尚无标准治疗方案, 推荐患者参加临床试验。对于肿瘤负荷低, 进展慢, 耐受性差的患者, 可以采用低强度化疗作为初始治疗, 推荐方案包括 COP 方案、CHOP 方案、R-CHOP 方案、剂量调整的 R- EPOCH 方案和降低剂量的 R-HyperCVAD 方案等。对于年轻患者可以采用高强度化疗方案, 推荐方案包括 R-Hyper-CVAD / 高剂量 交替方案、R-CHOP / R-ICE 交替方案、R-CHOP / R-DHAP 交替方案等。可以选择 AHSCT 作为一线巩固治疗或利妥昔单抗维持治疗 2 年。

(4) 预后因素: MCL 的中位生存时间为 3 ~ 5 年。IPI 可以作为 MCL 的预后指标, 另外 MIPI 也是 MCL 的预后评分系统。其他不良预后因素包括 Ki-67 阳性细胞数高和细胞向母细胞形态转化等。

6. 伯基特淋巴瘤 (burkitt lymphoma, BL): BL 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等 3 个变异型。BL 约占 NHL 的 3% ~ 5%, 占儿童 NHL 的 40%。

(1) 临床特点：流行型 BL 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，EBV 阳性率 >95%。散发型 BL 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，EBV 阳性率 <30%。免疫缺陷相关型 BL 多发生于艾滋病患者，常累及淋巴结和骨髓。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最常受累及的部位。

(2) 病理诊断：经典型 BL 呈现弥漫浸润的、较单一的、中等大小的肿瘤性 B 细胞，细胞核分裂象及凋亡都很明显，常见星空现象。其形态上酷似 BL 的 DLBCL 或其他类型的淋巴瘤，但这些形态学变型仍具有典型 BL 的基因表达谱。肿瘤细胞起源于生发中心，免疫组化显示，sIgM (+)、单一轻链 (+)、CD19 (+)、CD20 (+)、CD22 (+)、CD10 (+)、Bcl-6 (+)、Bcl-2 (-)、CD5 (-)、CD23 (-) 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 BL，也要采用 FISH 方法检测 MYC 易位，其中 t (8;14) 占约 80%，t (2;8) 和 t (8;22) 占 15%。EBV-EBER 检测是必须的，但国内更多的是散发性的，EBV-EBER (-) 多见。

(3) 治疗：以化疗为主，但 CHOP 方案疗效不理想，高剂量强化治疗可提高疗效。联合利妥昔单抗可以改善患者长期生存率，特别是对 60 岁以上的患者获益更大。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。BL 可选择的化疗方案包括：CALGB10002 方案、CODOX-M / IVAC 方案、剂量调整的 EPOCH 或 HyperCVAD 方案。

(4) 预后因素：散发型、成人、分期晚、LDH 高、骨髓受侵和 HIV 阳性为 BL 不良预后因素。

7. 淋巴母细胞淋巴瘤 (lymphoblastic lymphoma, LBL) : LBL 发病率占成人 NHL 的 3% ~ 4%，占儿童 NHL 的 40% 左右，属于高度侵袭性淋巴瘤。LBL 可以分为 T 细胞 LBL (T-LBL) 和 B 细胞 LBL (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, WHO 分型将骨髓中原始和幼稚淋巴细胞比率  $< 25\%$  定义为 LBL,  $\geq 25\%$  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, 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, 细胞质少, 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、CD10 检测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 (+)、PAX5 (+); T-LBL 的免疫表型为 CD3  $\epsilon$  (+) 或 (-)、CD2 (+)、CD4 (+)、CD8 (+)、CD1a (+) 或 (-) 和 CD7 (+)。尤其在纵隔肿物时, 需要鉴别胸腺瘤, 其标记物的选择非常重要。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 检测, 以鉴别急性粒细胞白血病。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, 时有误诊病例, 尤应注意。

(3) 治疗: 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。初治高危和复发难治的患者, 可以选择异基因造血干细胞移植。对无骨髓受侵的患者, 可以考虑 AHSCT。

(4) 预后因素: 儿童 LBL 预后明显优于成人。其他不良预后因素包括白细胞计数高、中枢神经系统受累、获得完全缓解的时间长和诱导化疗结束后有残存病变等。某些基因异常与预后不良相关, 如 t (9; 22)、t (4; 11)、t (8; 14)、复杂核型、亚二倍体或近 3 倍体等, 而 t (12; 21) 易位患者预后较好。

8. 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) 是 PTCL 中最常见的一种类型。在西方国家, PTCL-NOS 占有 NHL 的 7% ~ 10%, 亚洲国家发病率明显高于欧美, 占有 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: 发病常见于中老年人, 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、肠道、甲状腺及骨髓等。诊断时多为 III ~ 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血管增生、上皮样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。免疫表型检测常表达 T 细胞相关抗原 CD3 $\epsilon$  和 CD2, 而成熟 T 细胞的一种或多种抗原(CD5 或 CD7) 常丢失, 免疫表型为 CD3(+), CD4(+), CD5(+), CD45RO(+), CD7(-), CD8(-), 存在 T 细胞克隆性增殖的证据。早期诊断常有淋巴结结构的残存。需注意鉴别的是生发中心辅助 T 细胞来源的血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤。此外, 在 DLBCL 的细胞多形明显时, 酷似 T 细胞特点, 也需要进行鉴别, 所以 B 细胞标记物不可缺少。在伴有多量浆细胞增生时, 需注意浆细胞的克隆性。

### (3) 治疗

① 治疗策略: 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存在争议。对经年龄调整的 IPI (age adjusted IPI, aaIPI) 低危或低中危的 I、II 期患者, 首先推荐参加临床试验或 6 ~ 8 个周期的联合化疗 + 局部 30 ~ 40 Gy 的放疗。对于 aaIPI 高危或高中危的 I ~ IV 期患者, 首先推荐参加临床试验, 或者 6 ~ 8 个周期的联合化疗 + 局部放疗。对于复发难治的 PTCL-NOS 患者, 则推荐参加临床试验、二线治疗方案或姑息性放疗。

② 初治患者化疗方案的选择：可供选择的一线治疗方案包括 CHOP 方案、CHOEP 方案、剂量调整的 EPOCH 方案和 HyperCVAD / MTX-AraC 方案等。对于不能耐受蒽环类药物治疗的患者，也可考虑含吉西他滨的方案。对年轻患者，除 ALK（+）的间变性大细胞淋巴瘤外，可以考虑自体或异基因造血干细胞移植。

③ 二线化疗方案选择：可供选择的二线治疗方案包括 DHAP 方案、ESHAP 方案、剂量调整的 EPOCH 方案、GDP 方案、GemOx 方案、ICE 方案、MINE 方案和西达苯胺等。

（4）预后：PTCL-NOS 总体预后差于侵袭性 B 细胞淋巴瘤患者，5 年生存率为 30% 左右。临床预后因素包括 IPI 和 PTCL-NOS 预后指数（prognostic index for PTCL-NOS, PIT），不良预后因素包括年龄 > 60 岁、LDH 增高、ECOG 体能状态评分  $\geq 2$  和骨髓受侵。

9. 蕈样肉芽肿和 Sézary 综合征（mycosis fungoides / Sézary syndrome, MF / SS）：为最常见的皮肤 T 细胞淋巴瘤（cutaneous T CELL lymphoma, CTCL），占有 NHL 的 2% ~ 3%。MF 占 CTCL 的 60%，而 SS 则仅占 5%。MF 是一种以惰性表现为特征的原发皮肤的成熟 T 细胞淋巴瘤。SS 是一种以侵袭性为特征的红皮病性白血病 MF 变异型，以明显的血液受侵和淋巴结肿大为其特征。

（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、甚至几十年，在疾病晚期可发生淋巴结和内脏受侵。约 10% MF 的皮损是广泛性红皮病。SS 表现为广泛性红皮病伴外周血受侵（循环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 Sézary 细胞。诊断 SS 应符合以下条件：Sézary 细胞计数绝对值  $\geq 1 \times 10^9 / L$ ，CD4<sup>+</sup> / CD8<sup>+</sup> 细胞的比值  $\geq 10$ ，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，可能需要几年的观察、需要多次活检才能确诊。小的、多形核淋巴细胞聚集在表皮或表真皮交界处，有向表皮浸润性，形成 Pautrier 微脓肿是特点。SS 最主

要的特征与 MF 类似。MF 免疫表型通常为成熟 T 记忆细胞型表型，为 CD3 $\epsilon$ （+）、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：参考皮肤 T 细胞淋巴瘤分期标准。

（4）治疗：MF 和 SS 目前尚无根治性方法，疾病分期是确定治疗方法的主要依据。早期皮损不宜采用强烈的治疗，以局部治疗为主或综合应用多种局部治疗手段；III、IV 期和难治性病变采用以全身治疗为主的综合治疗。治疗方法包括局部药物涂抹（皮质激素、氮芥、卡莫司汀等）、电子束照射、光疗法、生物治疗、全身化疗和造血干细胞移植治疗等。

（5）预后：MF 患者的预后较好，5 年生存率近 90%，其预后因素取决于 T 分期（T3 和 T4）、是否有皮肤外的病变（淋巴结和内脏）和年龄（ $\geq 65$  岁）。SS 患者预后通常不佳，中位生存时间约 2 ~ 4 年。

10. 结外 NK / T 细胞淋巴瘤（extranodal NK / T cell lymphoma, ENKL），鼻型：ENKL 系我国 T 细胞淋巴瘤之首。其病变多原发鼻腔，常局限于上呼吸道和消化道，也可完全发生或播散至鼻外部位，如皮肤、睾丸、胃肠道等。常见症状为鼻塞、鼻出血和面部肿胀，有时伴恶臭，B 症状常见。

（1）病理诊断：ENKL 组织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，导致组织缺血坏死以及黏膜溃疡。在诊断样本中，坏死很常见，是导致漏诊的主要原因。免疫组化染色包括胞质 CD3 $\epsilon$ 、CD56、CD2、CD4、CD5、CD7、CD8、CD20、PAX5、TIA-1、granzyme B、Ki-67 等和 EBV-EBER 原位杂交。典型 NK / T 细胞淋巴瘤为 CD2（+）、CD3 $\epsilon$ （+）、CD56（+）、TIA-1（+）、granzyme B（+）和 EBV-EBER（+）。由于治疗有所不同，西方病例如果 EBV-EBER（-）则不予以诊断 ENKL。我

国患者较多，诊断经验丰富，即使 EBV- EBER（一）也能诊断。本病需要与未分化癌相鉴别，常规标记会增加 CK 和 EMA 检测。

（2）分期：可以采用 Ann Arbor 和 Cotswolds 分期系统对 ENKL 患者进行分期，分为 I、II 和 IV 期，III 期病变归入 IV 期。

（3）治疗：由于 ENKL 总体发病率低，尚未建立基于随机临床试验结果的标准治疗，大部分现有数据均来源于回顾性分析和小型前瞻性研究。ENKL 对放疗较敏感，但对 CHOP 方案化疗耐药，近期的研究显示，新的化疗方案有可能提高疗效。

① 治疗策略：原发鼻腔的 I 期、无不良预后因素患者，可选择单纯放疗、序贯化放疗或同步放化疗；对原发鼻腔的 I 期、有不良预后因素和 II 期患者，可选择同步化放疗或序贯化放疗；对原发鼻腔的 IV 期和原发鼻腔外的 I、II 和 IV 期患者，可选择同步化放疗或以左旋天门冬酰胺酶（或培门冬酶）为主的联合化疗±放疗。

② 治疗方案：可以选择左旋天门冬酰胺酶联合吉西他滨、甲氨喋呤、异环磷酰胺、铂类、依托泊苷和皮质醇激素等。自体或异基因造血干细胞移植治疗可考虑用于初治高危和复发难治的患者。

（4）预后：不良预后因素包括：①年龄 $\geq 60$ 岁；②B 症状；③ ECOG 体能状态评分 $\geq 2$ 分；④区域淋巴结受侵；⑤局部组织受侵，如骨或皮肤；⑥LDH 升高；⑦高 Ki-67 指数；⑧EBV DNA 滴度 $\geq 6.1 \times 10^7$  拷贝/ml 等。

本规范的制订参考了国际上的权威指南，同时结合了我国的实际情况。部分在国外上市的新药，因在我国尚未批准临床应用，所以均未列入其中。由于临床实践中患者的具体情况存在较大的个体差异，本规范仅作参考。