

中国老年淋巴瘤诊疗指南

中国老年保健医学研究会肿瘤防治分会

关键词:老年人;淋巴瘤;临床指南

中图分类号:R733 文献标识码:A 文章编号:1673-5269(2024)24-1475-29

1 总 则

淋巴瘤是一类起源于淋巴系统的恶性肿瘤,包括霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL),是中国常见的恶性肿瘤之一^[1]。

1.1 老年淋巴瘤的定义

淋巴瘤的发病时间具有一定的年龄阶段性,大约 1/2 淋巴瘤发生于 65 岁以上人群,1/3 发生于 75 岁以上人群。近年来随着 65 岁以上人群的增加,淋巴瘤在老年人群中的发病率逐步增加^[2]。世界范围内,将 65 岁以上人群定义为老年人,80 或 85 岁以上人群定义为高龄老年人。本指南将 65 岁及以上人群发生的淋巴瘤称为老年淋巴瘤。

1.2 老年淋巴瘤的特点

相对于年轻患者,老年淋巴瘤患者虽然具有类似的病理学特征,但是随着年龄的增长,淋巴结外受累的特点逐渐突出^[3]。另外,相对于年轻患者,老年淋巴瘤患者在诊断时往往具有更多的并存疾病、更低的器官功能和代偿能力、更多的潜在并发症,引起较差的体能状态、更多的与体质虚弱相关的问题,因此对强化疗的耐受性减低,最终导致更低的治疗反应、更短的无进展生存(progress-free survival, PFS)时间和更低的总体生存率(overall survival, OS)^[4-7]。总之,老年淋巴瘤患者的治疗面临诸多特有的挑战,因此对于老年淋巴瘤患者除了采用常规的诊断、分期、预后评估和治疗外,有必要根据老年人的自身特点,结合患者心理与家庭情况,采取更为个体化的治疗方案,以使之达到最大获益。

1.3 老年淋巴瘤临床表现、分期及诊断

1.3.1 临床症状 老年淋巴瘤的临床症状与年轻淋巴瘤患者相似,但也有其自身特点。老年患者由于患淋巴瘤前并存疾病较多,导致淋巴瘤的症状特征不典

型,多数在早期易被认为累及部位的炎症或实体肿瘤,导致误诊率高,诊断时间较晚。因此在诊断时进展期(Ⅲ/Ⅳ期)患者多见,治疗时机贻误。治疗相关死亡及非淋巴瘤原因死亡均增加。

老年 HL 绝大多数仍以无痛性、进行性浅表淋巴结肿大为首发症状,多为膈上分布,大多数无明显症状,少数可出现发热和盗汗;而 NHL 在老年人群中随年龄增长而增加,男性较女性多,具有更高的原发于结外淋巴组织或器官的比例^[1,8]。除了肿大的淋巴结或结外病灶造成的占位症状,老年淋巴瘤患者常有全身症状^[1]。当有下列症状之一,即诊断为伴有 B 症状:(1)排除感染等明确病因后,体温 $>38^{\circ}\text{C}$,持续 $>3\text{d}$;(2)夜间盗汗,特别是打湿睡衣或床单;(3)在诊断前的 6 个月内,体质量下降 $>10\%$ ^[8]。

1.3.2 体格检查 除了注意浅表淋巴结、Willis 环、肝、脾和可触及肿块的检查外,老年淋巴瘤患者更强调全面的系统性体格检查,以明确并存疾病和评价体能状态^[9-11]。

1.3.3 辅助检查 (1)实验室检查:老年淋巴瘤患者治疗前应行血常规、生化常规[包括肝肾功能、血糖、血脂、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(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, 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检测和确证实验]、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(cytomegalovirus, CMV)和骨髓涂片、活检、流式细胞术(flow cytometry, FCM)等,若存在中枢神经系统(central nervous system, CNS)受侵的危险因素或相关神经症状,需要进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[白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-10]检查。对于胃淋巴瘤,应进行幽门螺杆菌(*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。另外,考虑到隐匿性肾脏功能不全在老年人中较为普遍^[12],应该以精确计算的内生肌酐清除率

DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2024.24.01

通信作者:赵平,男,河北昌黎人,博士,主任医师。

E-mail: dr.zhaoping@263.net

来评价肾脏功能。

(2)影像学及其他辅助检查:与年轻患者相同,影像学检查对于老年淋巴瘤患者疾病分期非常重要,主要包括CT、MRI、PET-CT和超声检查。对于高侵袭性淋巴瘤或者疑似转化的惰性淋巴瘤,更推荐用PET-CT评估。而对于惰性淋巴瘤,更推荐增强的全身CT(颈部、胸部、全腹部)进行分期和疗效评价^[13]。滤泡淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)虽然属于惰性淋巴瘤,仍然一线推荐PET-CT评估^[14]。对于胃肠道受累的患者,可能需要进行内镜和(或)内镜超声的检查。另外,对于老年淋巴瘤患者更强调心电图、超声心动图、肺功能等检查以评估心肺功能。

(3)病理检查:淋巴瘤诊断的金标准是病理学检查。组织活检取材时的注意事项为取样应选择增大速度快、饱满、短径>1.5 cm的淋巴结;尽可能完整切除,如因包块大、部位深在或粘连血管等原因只能部分取样时,可选用粗针穿刺活检2~3针,但应避免细针穿刺;部分疑难病例同时取样送FCM,用组织的涮洗液或一针新鲜组织送检;取材时应避免钳夹挤压组织,并使用10%中性甲醛水溶液充分固定,较大包块(横径>1 cm)应切成(纵轴)厚0.2~0.3 cm片块,保证组织得到充分固定^[15];取材部位来讲,应首选颈部、锁骨上和腋窝淋巴结,避免腹股沟等易受炎症反应干扰部位的淋巴结。

病理组织检查应包括形态学、免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC),必要时进行荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)、FCM、淋巴细胞抗原受体基因重排和其他分子病理学检测。目前,淋巴瘤的病理分型更多采用2022年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发布的第5版造血淋巴瘤分类(表1)^[16-22]。

1.3.4 诊断 老年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同样是老年淋巴瘤诊断的金标准,是决定治疗原则和判断预后的重要依据。

1.3.5 病理学分类 淋巴瘤的病理分类较为复杂,随着新的研究证据出现,在不断调整和完善。大家比较熟悉修订的欧美淋巴瘤(revised European-American lymphoma classification, REAL)分类,包括HL、NHL和淋巴细胞白血病,并将NHL按照细胞来源分为T、B细胞淋巴瘤和T/NK细胞淋巴瘤。2001年WHO在REAL分类基础上提出了造血和淋巴组织肿瘤分类方案,得到广泛的认可和应用。2016年第4版分类标准的修订版本被广泛应用。2022年WHO又公布了第5版造血淋巴瘤分类(5th edition of the WHO classification of hematolymphoid tumors, WHO-

HAEM5),首次引入了瘤样病变的概念,并进一步加强了分子生物学特征在分类依据中的权重(表1)^[16]。

1.3.6 分期 老年淋巴瘤患者采取与年轻患者相同的疾病分期方法。依据疾病侵犯的范围采用Ann Arbor-Cotswolds分期系统,并根据患者的全身症状(有无B症状)分为A组(无)和B组(有)^[23]。Lugano分期标准对Ann Arbor-Cotswolds分期系统进行了改良,主要用于侵袭性淋巴瘤的分期^[24]。对于特殊部位的淋巴瘤往往采取专门的分期系统,如原发于胃肠道的淋巴瘤采用原发胃肠道淋巴瘤Lugano分期系统^[25]。而慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)采用Binet分期^[26]或Rai分期^[27],皮肤蕈样肉芽肿(mycosis fungoides, MF)和Sézary综合征(Sézary syndrome, SS)采用欧洲癌症研究与治疗组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)的TNMB(tumor, node, metastasis, blood)分期^[28],其他原发皮肤的淋巴瘤采用TNM分期标准^[29]。

1.4 老年淋巴瘤患者的综合评估

除了年龄之外,还有其他因素也会影响老年淋巴瘤患者的预期寿命及诊疗方案的确定,因而需要通过老年综合评估(comprehensive geriatric assessment, CGA)更全面地了解老年人的健康状况,帮助权衡老年淋巴瘤治疗的风险和获益,指导治疗决策。

1.4.1 体能状态的评估 Karnofsky功能状态(Karnofsky performance scores, KPS)量表和东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状态量表通常用于评估肿瘤学患者的功能状态,体能状态的衰退被认为是癌症和癌症相关症状的继发现象。老年人群基线功能水平是淋巴瘤患者发病率和死亡率的独立预测因素,对功能状态的评估包括日常生活活动(activities of daily living, ADL)和工具性日常生活活动能力(instrumental activities of daily living, IADL)的评估。ADL是维持家庭独立性所需的基本自我护理技能,例如洗澡、穿衣、上厕所、移动、保持节制和自己进食的能力。IADL是维持社区独立性所需的技能,例如乘坐交通工具、准备饭菜、使用电话、理财、服药、购物、旅行和洗衣服的能力。

1.4.2 合并症的评估 随着年龄的增长,老年淋巴瘤患者合并症的数量也会增加,这可能会影响患者的发病率、死亡率和对癌症治疗的耐受性。合并症可能会影响患者是否能够完成规定的化疗疗程。目前没有专门针对老年淋巴瘤患者的合并症评估的工具,通常选择Charlson合并症指数(Charlson risk index)或改良老年疾病累计评分表(modified cumulative illness rating score for geriatrics, MCIRS-G)。

表 1 2022 年第 5 版和 2017 年第 4 版修订 WHO 造血淋巴肿瘤分类

第 5 版	第 4 修订版
B 细胞淋巴增殖性疾病和肿瘤	
B 细胞为主的瘤样病变	
1. 淋巴瘤样富于反应性 B 细胞淋巴增生	以前不包括在内
2. IgG4 相关疾病	以前不包括在内
3. 单中心 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
前体 B 细胞肿瘤	
B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤	
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 BCR::ABL1 融合	B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤, 伴 t(9;22)(q34;q11.2);BCR-ABL1
6. B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤, 伴 BCR::ABL1 样特征	B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤, BCR-ABL1 样
7. B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤, 伴 KMT2A 重排	B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤, 伴 t(v;11q23.3);KMT2A 重排
8. B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤, 伴 ETV6::RUNX1 融合	B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤, 伴 t(12;21)(p13.2;q22.1);ETV6-RUNX1
9. B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤, 伴 ETV6::RUNX1 样特征	以前不包括在内
10. B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤, 伴 TCF3::PBX1 融合	B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤, 伴 t(1;19)(q23;p13.3);TCF3-PBX1
11. B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤, 伴 IGH::IL3 融合	B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤, 伴 t(5;14)(q31.1;q32.1);IGH/IL3
12. B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤, 伴 TCF3::HLF 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)
成熟 B 细胞肿瘤	
肿瘤前期和肿瘤性小淋巴细胞增殖	
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	(相同)
(已删除)	B 细胞幼淋巴细胞白血病
脾 B 细胞淋巴瘤和白血病	
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(包括毛细胞白血病变异型和一些 B 细胞幼淋巴细胞白血病)
淋巴浆细胞淋巴瘤	
1. 淋巴浆细胞淋巴瘤	(相同)
边缘区淋巴瘤	
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. 儿童边缘区淋巴瘤	(相同)
滤泡淋巴瘤	
1. 原位滤泡 B 细胞肿瘤	原位滤泡瘤变
2. 滤泡淋巴瘤	(相同)
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. 白血病型非淋巴结性套细胞淋巴瘤	(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 MYC 和 BCL2 重排	高级别 B 细胞淋巴瘤, 伴 MYC 和 BCL2 和(或)BCL6 重排
4. ALK 阳性大 B 细胞淋巴瘤	(相同)
5. 大 B 细胞淋巴瘤, 伴 IRF4 重排	(相同)

续表 1

第 5 版	第 4 修订版
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. 免疫豁免部位原发大 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瘤增殖性疾病	HHV8 阳性嗜生发中心淋巴瘤增殖性疾病
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, 包括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、HIV 感染相关淋巴瘤等等
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
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	
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. 有肾脏意义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. μ 重链病	(相同)
2. γ 重链病	(相同)
3. α 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	以前不包括在内
2. 惰性 T 淋巴瘤母细胞增生	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 淋巴瘤母细胞白血病/淋巴瘤	
1. T 淋巴瘤母细胞白血病/淋巴瘤, 非特指型	T 淋巴瘤母细胞白血病/淋巴瘤
2. 早期 T 前体淋巴细胞白血病/淋巴瘤	早期 T 前体淋巴细胞白血病
(已删除)	NK 淋巴瘤母细胞白血病/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)

续表 1

第 5 版	第 4 修订版
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 细胞淋巴瘤增生性疾病	(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. 蕁样肉芽肿	(相同)
4. 原发性皮肤 CD30 阳性 T 细胞淋巴瘤增生性疾病;淋巴瘤样丘疹病	(相同)
5. 原发性皮肤 CD30 阳性 T 细胞淋巴瘤增生性疾病;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)
7. 原发性皮肤 γ/δ 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 细胞淋巴瘤样增生和淋巴瘤	
1. 胃肠道惰性 T 细胞淋巴瘤	胃肠道惰性 T 细胞淋巴瘤增生性疾病
2. 胃肠道惰性 NK 细胞淋巴瘤增殖性疾病	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. ALK 阳性间变大细胞淋巴瘤	间变大细胞淋巴瘤,ALK 阳性
2. ALK 阴性间变大细胞淋巴瘤	间变大细胞淋巴瘤,ALK 阴性
3. 乳房植入物相关间变大细胞淋巴瘤	(相同)
淋巴结滤泡辅助 T 细胞淋巴瘤	
1. 淋巴结滤泡辅助 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 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 细胞淋巴瘤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 细胞型慢性活动性 EBV 感染,系统形式
4. 儿童系统性 EBV 阳性 T 细胞淋巴瘤	(相同)
淋巴组织基质源性肿瘤	
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-基质肿瘤	
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)、促红细胞生成素升高和红细胞增多(elevated erythropoietin and erythrocytosis)、单克隆丙种球蛋白病(monoclonal gammopathy)、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)。

1.4.3 营养状况 体质量减轻和营养不良在淋巴瘤患者中很常见,诊断或治疗前的体质量减轻与体能状态下降、生活质量下降、化疗反应率降低和中位生存期缩短等不良预后相关。对老年淋巴瘤患者进行营养评估必不可少,同时要关注是否存在与体质量减轻相关的可逆因素,包括由于假牙不合适或黏膜炎导致咀嚼困难、不能购物或做饭,或药物毒副作用等。常用的营养状态评估方法包括营养风险筛查 2002(nutritional risk screening 2002, NRS2002),微型营养评定简表(mini nutritional assessment-short form, MNA-SF),身体质量指数(body mass index, BMI),白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白水平等。干预措施包括评估和治疗可逆性病因、饮食咨询、口服补充剂、肠内或全肠外营养等。营养干预应根据患者的临床状况和营养状况针对个体患者进行量身定制。

1.4.4 心理状态与社会支持 老年人的抑郁症与功能衰退、非正式护理需求增加以及医疗资源利用率增加有关。患有情感障碍、精神疾病、接受抗抑郁药治疗和阿片类止痛药治疗的老年人淋巴瘤患者死亡风险也会增加。社会隔离及孤独感可能会进一步加剧老年淋巴瘤患者死亡风险。缺乏社会支持会影响患者的心理状态,也会影响患者对药物的依从性。

1.4.5 诊治中综合评估 CGA 是一种整体评估老年患者的评分系统,包括对躯体状况、体能状态、合并症、认知功能、心理状态和社会支持的全面评估;同时还需要审查患者的用药清单,以评估是否存在药物相互作用或可能具有高毒副作用风险的药物;还应当考虑治疗的花费及患者家庭的承受能力。对于老年淋巴瘤患者,仅在一个时间点评估功能状态只能提供部分信息。建议在治疗前及治疗过程中多个时间点进行功能状态评估。目前较成熟的 CGA 体系包括:意大利淋巴瘤基金会的老年综合评估(Foundation Italian Lymphoma-comprehensive geriatric assessment, FIL-CGA)和简化 CGA 体系(sGA),以年龄、ADL、IADL 和 MCIRS-G 为评估参数;日本淋巴瘤治疗学会的 ACA 指数(age, comorbidities, and albumin index),以年龄、血清白蛋白、Charlson 并发症指数(comprehensive complication index, CCI)为评估参数;北京医院的 IA-CA 指数,评估参数包括 IADL、年龄(age)、CCI、血清白蛋白(albumin)。还有其他老年评估的体系包括老年评估 8 项(G8)、虚弱老年人筛查(VES-13)等,但相关临床数据较少。

1.5 老年淋巴瘤治疗概述

老年淋巴瘤患者治疗方案选择的一般考虑:对于 ≥ 65 岁的 NHL 患者,如果计划接受标准 CHOP(环磷酰胺+多柔比星/表柔比星+长春新碱+泼尼松)为基础的化疗方案,推荐使用粒细胞集落刺激因子

(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF),以确保患者能够按计划接受全剂量的潜在治愈性化疗^[30]。G-CSF 的使用时机,也就是一级预防和二级预防相比的成本效果尚存争议,但是 ≥ 65 岁患者属于治疗相关骨髓抑制的高危人群,应是考虑使用的关键。复发性老年 NHL 患者的治疗往往更为困难,即使最积极的支持治疗,也不能满足患者对治疗耐受性的需要。因此往往采用减低常规剂量、避免使用较大毒性药物、非化疗的靶向或免疫治疗,甚至姑息性支持治疗等。惰性 NHL 的自然病程长,往往诊断时缺乏启动治疗的指征,除了具有年龄相关的高侵袭性行为的病理亚型外,推荐以密切观察作为初始治疗手段。另外,还应考虑具体药物毒性在年轻人和老年人中的差异性,例如对于老年 HL 患者,虽然接受标准剂量 ABVD(多柔比星+博来霉素+长春花碱+达卡巴嗪)仍能够获益,但是 > 65 岁的老年人尤其容易发生博来霉素的毒副作用,并可能较为严重。因此,应密切观察或者不使用博来霉素。

1.6 老年淋巴瘤疗效评价

老年淋巴瘤患者与年轻淋巴瘤患者的疗效评价并无区别,主要采用 Lugano 淋巴瘤治疗疗效评价标准^[24, 31-32]。考虑到评价工具的不同,疗效标准分为基于 CT 和(或)MRI 评价的影像学缓解,以及基于 PET-CT 评价的代谢缓解(metabolic remission, MR)。PET-CT 评价 MR 的依据是 Deauville 标准的 PET 5 分法(five-point scale, 5PS)。

1.7 老年淋巴瘤预后和随访

1.7.1 预后 大多数情况下,病理类型是判断预后最关键的因素。同一病理类型还可依据多项基线数据进一步判断预后,如国际预后指数(international prognostic index, IPI)评分为侵袭性淋巴瘤最常用预后评估体系。部分病理类型尚有特有的评分体系,如滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)等。

1.7.2 随访 采用 Lugano 标准,随访内容包括病史、体格检查、常规实验室检查、影像学检查。随访超过 1 年的患者,尽量减少 CT 或 MRI 检查,而以胸片和超声代替。通常不推荐 PET/CT 作为随访检查手段。

随访频率:①可治愈的类型〔如弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)、HL〕,治疗结束后的前 2 年,每 3 个月复查 1 次,以后每 6 个月复查 1 次至 5 年。此后每年复查 1 次。②不可治愈的类型(如滤泡性淋巴瘤、MCL),建议每 3~6 个月复查 1 次。

2 常见淋巴瘤各论

2.1 HL

HL 发病率占淋巴瘤的 5%~10%,男性高于女

性。65 岁以上患者占 HL 的 10%~20%^[7]。老年人更多见的是经典型霍奇金淋巴瘤(classic Hodgkin lymphoma, cHL),以结节硬化型(nodular sclerosis cHL, NSCHL)和混合细胞型(mixed cellularity cHL, MCCHL)多见^[1,16]。

2.1.1 临床表现 大多数 HL 以无痛性淋巴结肿大或胸片发现肿块而就诊,约 40% 的患者可伴有 B 症状、乏力、皮肤瘙痒等全身症状。超过 2/3 的 cHL 患者就诊时可见淋巴结肿大,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。50%~60% 的患者纵隔淋巴结受累,30% 的患者腹膜后淋巴结受累,多以淋巴结肿大引起的压迫症状就诊。单纯膈下淋巴结受累较少见,不足 10%。随着病情进展通常由单一淋巴结区域经淋巴管扩散至邻近淋巴结,较少出现淋巴结跳跃性受累。HL 也可以累及脾、肝、骨等淋巴结外部位。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^[1]。老年 HL 患者具有更高比例的 B 症状、血沉增快和低下的体能状态,纵隔大肿块和大包块疾病也较年轻患者要少见^[33]。

结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤(nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma, NLPHL),在诊断时以 I~II 期病变多见,大肿块、纵隔淋巴结受累及 B 症状等较为少见。90% 以上的 I~II 期 NLPHL 患者可长期生存,III~IV 期患者预后相对较差。

2.1.2 诊断 HL 患者受累淋巴结结构破坏,在炎症细胞和反应性细胞所构成的微环境背景中散在分布少量里-施(Reed-Sternberg, R-S)细胞及其变异细胞。典型的 R-S 细胞为双核或多核巨细胞,染色质淡染,2 个以上的嗜酸性核仁,核仁外周空晕,大而明显,胞浆丰富,弱嗜碱性,若细胞表现为对称的双核时则称为“镜影细胞”。诊断 cHL 应常规检测的 IHC 标志物及结果为 BOB1(-)、CD3(-)、CD15(+/-)、CD20(-/弱+)、CD30(+)、CD45(-)、MUM1(+)、OCT2(-/+),PAX5(弱+),部分患者 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)、DLBCL 等^[1,15]。

2.1.3 治疗

2.1.3.1 一线治疗 老年 HL 患者中由于合并症、治疗耐受性以及疾病特点等因素,针对这一人群的治疗需要仔细考虑,以权衡疗效和毒性。老年 HL 患者的治疗原则与年轻患者类似,但需要考虑对治疗强度耐受性的下降导致的获益受限,一般不推荐比标准 ABVD 更强的方案。对于早期 cHL 患者,推荐化疗联合放疗的综合治疗,单纯化疗的局部复发率高,但放化疗

综合治疗与单纯化疗患者的 OS 相似。晚期 cHL 患者采用化疗为主的综合治疗。

对于早期 cHL 患者,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^[34]。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,但单纯化疗组与化疗联合放疗组的 OS 相似^[35-37]。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。

对于晚期 cHL,推荐 6 个周期 ABVD 方案化疗,对残留病变给予放疗。并根据中期 PET-CT 结果调整后续治疗强度。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;而中期 PET-CT 阳性的年轻患者后续需要选择高强度方案化疗^[38-42]。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(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),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。

提高化疗强度在老年患者中存在困难,新药的出现提供了更多选择,例如维布妥昔单抗(brentuximab vedotin, BV)+AVD 方案可用于 CD30 阳性 IV 期 HL 成人患者^[43],并已经被批准用于复发或难治的 cHL。

NLPHL 推荐采用以化疗士利妥昔单抗(rituximab, R)为主的综合治疗策略^[1]。无大肿块的 IA 或病灶连续的 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 IA 期患者可以选择观察等待;早期 NLPHL 行单纯化疗的研究数据较少,除了参加临床试验,不推荐单纯化疗;由于复发率高,不推荐单独使用 R 单药治疗^[44-45]。对于 IA 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 患者,推荐短程化疗(2~4 个月)+R+IRST,化疗方案包括:ABVD 方案、CHOP 方案、mini-CHOP[减低剂量的 CHOP 方案(剂量减低为标准剂量的 1/3~1/2)]方案和 CVP 方案(环磷酰胺+长春花碱+泼

尼松)等^[46-48]。而对于Ⅲ~Ⅳ期 NLP HL 患者,可选择化疗+R±ISRT,化疗方案包括:ABVD 方案、CHOP 方案、mini-CHOP 方案和 CVP 方案等^[46-48];也可选择 R 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,也可以选择观察等待^[1]。

含有蒽环类药物的方案尽管增加了白细胞减少、血小板减少和感染并发症的风险,但与老年侵袭性淋巴瘤患者的生存期略长有关^[49],因此推荐在患者耐受范围内尽可能包含蒽环类药物的方案。剂量增强的 BEACOPP 方案^[50]不适合老年患者,足量 CHOP 方案在老年患者中也不能获益,需要减低剂量。标准 ABVD 化疗方案虽然也是部分老年人的一线治疗方案,但肺毒性的发生率和严重性都更高,推荐限制或去除博来霉素^[51],特别是对于具有危险因素及高龄(如>80 岁)的患者。

推荐各阶段的老年 HL 患者在多药化疗后进行局部放疗,并根据合并症和衰弱程度进行调整^[52]。对于预后不良的早期老年 HL 患者,更推荐化疗后进行受累野放疗(involved-field radiotherapy, IF-RT)而不是扩大野放疗(extended-field radiotherapy, EF-RT),因为 EF-RT 与更高的急性毒性和更差的生存结局相关^[53]。另外,以新型药物如 BV 为基础的新方案,可能为老年 HL 患者提供疗效和毒性较为优化的治疗^[54]。

总之,老年 HL 患者的治疗策略应个性化,综合患者的整体健康、合并症和功能状态,重点是优化早期 PET-CT 评估^[55],并以此调整后续治疗方案^[11],避免过度治疗。另外,老年 HL 患者具有更大的化疗急性毒性,能够耐受标准剂量强度化疗的老年患者比例更低^[33],因此需要更为积极的细胞因子等支持治疗。

2.1.3.2 复发或难治 HL 患者的治疗 对于复发或难治的老年 HL 患者,对化疗的耐受性往往更差,预后不良。新型药物如 BV 和程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)抗体类药物,可能提供有效的治疗选择^[52]。

对于适合移植的复发或难治老年 cHL 患者(具有良好脏器功能^[56]),仍推荐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,对达到移植条件的患者依然进行 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 BV 维持治疗^[57]。IA 期或ⅡA 期患者,若一线治疗时没有放疗,复发时间距离治疗结束>12 个月,且为原位复发时,也可以单纯放疗^[1]。

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^[58-59]。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 超过 61%,保证了 AHSCT 的进行^[60-66]。这些方案包括 BV+苯达莫司汀、BV+纳武利尤单抗(nivolumab)、BV+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 方案等。

AHSCT 后再复发的患者预后不佳。BV 也可用于治疗 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。帕博利珠单抗可被用于复发或难治 cHL 的治疗^[67]。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)被中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准用于治疗二线系统化疗后复发或难治 cHL^[68-72]。在复发或难治 HL 的 KEYNOTE-204 研究中,帕博利珠单抗中位 PFS 显著长于 BV^[73]。中国 NMPA 批准 BV 用于治疗复发或难治 CD30 阳性 HL 或 ALCL。纳武利尤单抗用于治疗 AHSCT 和 BV 治疗后复发或难治 cHL^[74]。

复发或难治 NLP HL 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、R 单药治疗,或 R+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^[75]、DHAP 方案^[76]、ICE 方案^[77]、IGEV 方案^[78]、ABVD 方案(若一线未使用)、CHOP 方案(若一线未使用)、CVP 方案(若一线未使用)等^[79]。应注意,接受过纵隔放疗的患者,使用 ABVD 方案时心脏和肺的毒性增加^[11]。

一、二线治疗时已应用过 PD-1 单抗或者 BV 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)^[66]、依维莫司(everolimus)^[65]、苯达莫司汀^[80],或卡瑞利珠单抗联合去甲基化药物地西他滨^[81-83]。对于不适合移植的老年患者,推荐参加临床研究,也可选择低强度、含有新药的治疗方案。经正规治疗的老年 HL 患者 I、II 期 5、10 和 25 年生存率分别为 85%~90%、80%和 45%,Ⅲ、Ⅳ期分别为 77%、64%和 41%^[11]。

2.2 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^[84-86]。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%^[1]。同期美国监测、流行病学和最终结果(surveillance, epidemiology, and end results, 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%^[87]。可见美国 DLBCL 患者中老年人比例更高。不过，随着我国老龄化进程，老年 DLBCL 患者比例可能逐步增加。

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

2.2.2 诊断及分类 诊断 DLBCL 常规 IHC 标志物包括 CD3、CD5、CD19、CD20、CD79α、PAX5、CyclinD1、Ki-67 等；通常表现为 CD3(-)、CD19(+)、CD20(+)、PAX5(+); 对具体亚型的诊断应遵循 WHO-HAEM5^[16]。根据细胞起源的不同将 DLBCL 分为生发中心 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)3 类^[88]。临床上通常采用 Hans 分型^[89]，将 DLBCL 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 特征为：(1)CD10(+)、不论 BCL6 和 MUM1 表达如何；(2)CD10(-)、BCL6(+)、MUM1(-)。其他情况均为 non-GCB 型。明确诊断及分型后，则需要 IHC 检测 MYC 和 BCL2 表达，MYC 蛋白表达 ≥40%，BCL2 蛋白表达 ≥50%，定义为双表达淋巴瘤，提示预后不良^[17,90]。也需要 FISH 检测 BCL2、BCL6、MYC 基因重排，如存在 MYC 和 BCL2 的基因重排归入双打击高级别 B 细胞淋巴瘤/DLBCL，不同亚型的 DLBCL 对治疗和预后均有提示。近年来二代基因测序(next generation sequence, NGS)检测发现，MYD88 和 CD79b 双突变、TP53 突变、NOTCH1 突变也提示预后不良^[91]。

2.2.3 预后指标 IPI 是经典的 DLBCL 患者预后评价系统，年龄调整的 IPI(age adjusted IPI, aaIPI)去掉年龄因素后仅适合 ≤60 岁的患者^[92]。IPI 和 aaIPI 中的每个危险因素计为 1 分。R 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 积分 0 分为预后非常好组，1~2 分为预后好组，3~5 分为预后差

组^[93]。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^[94]。目前，对于老年 DLBCL 患者的评估还明确强调 CGA 的实施，以评估治疗耐受性^[95]。目标人群包括多种慢性疾病、多种老年问题或老年综合征、伴有不同程度的功能损害，能从中获益的老年患者^[96]。针对老年 DLBCL，CGA 评价体系主要有 3 个，分别是意大利淋巴瘤基金会(Lymphoma Italian Foundatio, FIL)提出的简化的老年评估模型^[22]、日本淋巴瘤治疗学会提出的 ACA(包括年龄、Charlson 指数和血清白蛋白)指数和中国学者提出的 IACA(ACA + IADL)^[96-97]。IACA 将 IADL 得分 8、7~6 和 ≤5 分别记为 0、1 和 2 分，而将年龄 >75 岁、CCI ≥3 和血清白蛋白 <34 g/L 各计 1 分，4 项相加，0 分为健康组、1~2 分为不健康组、≥3 分为衰弱组^[97]。对于预后评估，推荐老年预后指数模型(EPI)，包括 sGA、IPI 和血红蛋白水平。sGA 为健康组计 0 分，不健康组计 3 分，衰弱组计 4 分；IPI 1 分计 0 分、2 分计 1 分、3~5 分计 3 分；血红蛋白 <120 g/L 计 1 分。在根据 sGA 调整治疗剂量的基础上，3 项总分 0~1 分、2~5 分和 6~8 分患者的 3 年生存率分别为 87%、69% 和 42%^[22,95-96]。

2.2.4 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。老年 DLBCL 患者推荐根据 CGA 评估的耐受性调整治疗策略^[11,96]。一般对于肿瘤负荷较高的患者，建议采取预防措施，给予充分水化、碱化尿液，必要时可以给予激素及小量化疗进行预处理，以避免发生肿瘤溶解综合征^[95-96]。

2.2.4.1 一线治疗 (1)对于 sGA 评估为健康组的老年患者，仍以治愈为目的，可以预防性应用 G-CSF 以尽可能避免中性粒细胞减少症的发生^[32]。虽然增加了毒性，含有蒽环类药物的方案依然在老年 NHL 患者中显示出更长的生存获益^[98]，R-CHOP 方案对健康状况良好的非高龄老年(<80 岁)DLBCL 患者仍然显著提高生存获益，而没有显著增加治疗毒性^[20,99-101]，因此，健康组患者仍推荐以标准剂量 R-CHOP 为基础的治疗，但应加强监测和支持治疗。

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 方案化疗后序贯 2 个周期 R 单药^[102]，或 4~6 个周期 R-CHOP 方案 ± ISRT^[103]。I~II 期伴有大肿块(肿块最大径 ≥7.5 cm)的 DLBCL 患者选择 6 个周期 R-CHOP 方案 ± ISRT^[104-105]。II 期伴广泛肠系膜累及的患者推荐按照 III~IV 期患者进行治疗^[1]。

对于Ⅲ~Ⅳ期患者推荐 R-CHOP 方案治疗 3 个周期后全面复查以评估疗效,如果无效,建议再次活检,并参考复发或难治 DLBCL 的方案治疗;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 方案化疗至共 6 个周期。60~80 岁的老年患者在使用一线 R-CHOP 方案治疗达到 CR 或 PR 后,可以从 2 年的来那度胺维持治疗中获益^[106]。pola-R-CHOP 方案[维泊妥单抗(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 ≥ 2 分初治患者的 2 年 PFS,但 2 年 OS 差异无统计学意义^[107]。

对于伴有 CNS 受累的患者,若为脑实质受累,需加用静脉高剂量甲氨蝶呤($\geq 3 \text{ g/m}^2$);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 方案化疗的基础上静脉滴入 $3.0 \sim 3.5 \text{ g/m}^2$ 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入甲氨蝶呤作为巩固治疗。对于 CNS 受累风险高的患者,如果 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、ECOG 体能状态(performance status, PS) >1 分、结外病变 >1 个、肾或肾上腺受累]^[108]、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 E 期乳腺 DLBCL 等,应进行 CNS 预防治疗。预防治疗的有效方法存在争议,可在全身治疗中/治疗后采用鞘内注射甲氨蝶呤或阿糖胞苷 4~8 次,或者在全身治疗过程中/结束后静脉滴入 $3.0 \sim 3.5 \text{ g/m}^2$ 甲氨蝶呤 2~4 个周期^[1]。

原发睾丸 DLBCL 患者无论分期,CNS 和对侧睾丸复发风险均较高,推荐在完成一线治疗后进行 CNS 预防以及对侧睾丸局部放疗($25 \sim 30 \text{ Gy}$)^[109]。

原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤的最佳一线治疗尚存在争议,推荐治疗方案包括 DA-EPOCH-R 方案(利妥昔单抗+依托泊苷+泼尼松+长春新碱+环磷酰胺+多柔比星)^[110]、R-CHOP 方案±ISRT 等。治疗后残存纵隔肿块常见,推荐化疗结束时采用 PET-CT 进行评估^[1]。

伴 MYC 和 BCL2 基因重排的高级别 B 细胞淋巴瘤预后不良,无合适的标准治疗,首先推荐参加合适的临床试验,年轻患者也可采用强化治疗方案^[111],但是在老年患者中尤其需要考虑药物不良反应,需要仔细权衡。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+替尼泊司+泼尼松)等^[112]。老年患者依然能够耐受高剂量甲氨蝶呤和获益,但需要注意评估和支持治疗^[113]。

(2)对于不健康组,足剂量的 R-CHOP 方案的毒性显著增加^[2],可选择 R-mini-CHOP 方案(利妥昔单抗+mini-CHOP 方案)^[114]。左心室功能不全的患者可选择 R-CEOP 方案(利妥昔单抗+环磷酰胺+依托泊苷+长春新碱+强的松)^[115]、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)^[116]、R-GCVP 方案(利妥昔单抗+吉西他滨+环磷酰胺+长春新碱+泼尼松)^[117]或 R-GemOx 方案(利妥昔单抗+吉西他滨+奥沙利铂)^[118]等治疗。并推荐根据患者治疗后的恢复状态调整治疗强度^[119]。

(3)对于衰弱组的老年患者,可能不能耐受任何含化疗的方案^[119],新型药物和免疫治疗的加入可能改善这类患者的结局^[120-122]。I/ZR2 方案(伊布替尼/泽布替尼+利妥昔单抗+来那度胺)在不健康组及衰弱组患者中表现出较好的疗效和安全性^[123-124],但是 Bruton 酪氨酸激酶(bruton tyrosine kinase, BTK)抑制剂目前尚未批准 DLBCL 的适应证。新型的双特异性抗体药物如格非妥单抗(Glofitmab,高罗华®)^[125]、莫妥珠单抗(mosunetuzumab)^[126]等提示了较好的应用前景,其中格非妥单抗已经在中国上市。

(4)所有 HBV 感染的老年患者应密切监测外周血 HBV DNA 含量,并对 DNA 阳性和 HBSAg 阳性的患者均给予抗 HBV 药物预防 HBV 再激活,并至少持续至治疗结束后的 6 个月^[127]。

对于初治患者,根据治疗中期 PET-CT 疗效评价结果调整治疗方案仍有争议,但治疗结束后 PET-CT 阴性患者较阳性患者 2 年 PFS 明显增高^[128]。

2.2.4.2 复发或难治患者的治疗 复发或难治老年 DLBCL 除了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,在任何情况下,如果条件允许,推荐参加临床试验。同样推荐 CGA 评估个体化治疗,对于适合的患者,根据缓解时间和是否具备移植条件治疗^[95]。

(1)缓解时间 >12 个月且符合移植条件的 DLBCL 患者(对于年龄 >65 岁但脏器功能良好、既往化疗耐受性好者,需充分评估 AHSCT 的风险,权衡 AHSCT 后生存获益及 AHSCT 期间风险后,慎重选择接受 AHSCT^[56])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^[129-133]。若达 CR,可选择 AHSCT±ISRT^[134]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^[135]和 JULIE 研究^[136],美国 FDA 分别于 2017-10-18 和 2018-05-01 批准阿基仑赛(axicabtagene ciloleucel, Yescarta)和替沙仑赛(tisagenlecleucel, Kymriah)用于治疗至少接受过二线治疗的复发或难治 DLBCL。基于 TRANSCEND 研究^[137],美国 FDA 于 2021-02-05 批准利基迈仑赛(lisocabtagene mrauleucel, 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)。2021-06-23 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 FL 转化的 DLBCL)。2021-09-01 中国 NMPA 批准瑞基奥仑赛(relmacabtagene autoleucel, Carteyva)上市,用于治疗经过二线或以上系统性治疗后成人复发或难治大 B 细胞淋巴瘤^[138-139]。

(2)不符合移植条件的 DLBCL 患者,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^[140]、pola±R 方案^[141]、CEPP±R 方案^[142]、坦昔妥单抗(tafasitamab)十来那度胺方案^[143]、CEOP±R 方案、DA-EPOCH±R 方案^[144]、GDP±R 方案、吉西他滨十长春瑞滨±R 方案、R 单药方案。特殊情况下可选择的治疗包括:BR 方案(苯达莫司汀十利妥昔单抗,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)^[145]、伊布替尼(ibrutinib, 适用于 non-GCB 型 DLBCL)^[146]、R2 方案(来那度胺十利妥昔单抗,适用于 non-GCB 型 DLBCL)^[147]等。另外,基于 GO29365 研究结果^[148],维泊妥珠单抗于 2019-06-10 获美国 FDA 批准上市,于 2023-01-13 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^[145],坦昔妥单抗于 2020-07-31 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^[149],朗妥昔单抗(loncastuximab)于 2021-04-23 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^[150],塞利尼索(selinexor)于 2022-06-22 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、FL 转化的 DLBCL)。

而对于衰弱的老年患者,新型药物和免疫治疗的加入可能改善预后^[120-122]。新型的双特异性抗体药物如格菲妥单抗^[125]、莫妥珠单抗^[126]等显示了较好的应用前景。姑息性治疗有时可能是唯一可行的方案,其中格菲妥单抗已经被我国批准用于三线及以上复发/难治成人 DLBCL 的治疗。

2.2.5 老年 DLBCL 患者的随访 若患者治疗结束后疗效评价为 CR,则进入随诊阶段,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。随访内容主要为淋巴瘤疾病状态的检测和治疗相关并发症的监测,以及并存疾病的随访和治疗。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^[1]。

2.3 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%^[86],在中国占 NHL 患者的 2.5%~6.6%^[151-152],中位发病年龄为 49(18~78)岁^[153]。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、Willis 环、胃肠道和软组织等,原发结外者少见。<80 岁的老年 FL 患者的诊断和治疗仍然遵循年轻患者的原则,>80 岁的老年 FL 约占 FL 患者的 8%^[154],具有更高的侵袭性,对免疫化疗的耐受性也更差^[155]。

2.3.1 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,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(目镜 18 mm 的情况下),并进一步将其中仍保留少数中心细胞的分为 3a 级,而将中心母细胞呈片状分布、不见中心细胞者分为 3b 级^[15]。1~3a 级 FL 临床表现为惰性病程,3b 级 FL 患者的治

疗原则按照 DLBCL 进行。任何分级 FL 中出现 DL-BC 成分,应诊断为 DLBCL,并按照 DLBCL 进行治疗^[1]。WHO-HAEM5 将 FL 进一步分为原位滤泡 B 细胞肿瘤、FL、儿童型 FL、十二指肠型 FL、原发皮肤滤泡中心淋巴瘤(表 1)^[16],均少见于老年人。FL 典型的免疫表型为 BCL2(+),BCL6(+),CD5(-),CD10(+),CD20(+),CD23(显示滤泡结构),CD43(-),CCND1(-),部分病例可以出现 BCL2(-)或 CD10(-)。同时应该检查 Ki-67。85% 的 FL 存在 t(14;18)及其相关的 IGH-BCL2 融合基因^[15]。

2.3.2 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。

2.3.2.1 一线治疗 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。

(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、R 单药治疗或者 R + 化疗)的 PFS 优于单纯放疗,但 OS 差异无统计学意义^[156]。对于 I 期伴有腹腔内大包块者,可考虑 R ± 化疗。对于非局限 II 期的 FL,可选择 R ± 化疗 ± ISRT,若毒副作用大于治疗获益,也可考虑观察等待^[1]。

(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,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)、疾病持续进展或可以参加合适的临床试验。无治疗指征的 III ~ IV 期 FL 推荐观察等待,应每 3 ~ 6 个月复查 1 次。出现治疗指征的 III ~ IV 期 FL 患者,推荐抗 R 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。用于治疗 FL 的多药联合方案主要有 R 或奥妥珠单抗(G)^[157] + 苯达莫司汀、R/G-CHOP 方案、R/G-miniCHOP 方案、R/G-CVP 方案(环磷酰胺 + 长春新碱 + 泼尼松)、R/G + 来那度胺^[158-159]等。低肿瘤负荷的患者可考虑 R 单药治疗。老年患者无明确合并症时一般可耐受上述方案,对于高龄老年患者、体能状态差等无法耐受较强化疗的患者可选择 R 单药、苯丁酸氮芥 ± R 方案或环磷酰胺 ± R 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 R 375 mg/m²,每 8 周 1 次,维持 2 年^[160],或者 G 1 000 mg/次,每 8 周 1 次,维持 2 年。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^[161]。>80 岁的老年 FL 具有更高的侵袭性,但是对化疗的耐受性更差,更能从 R 单药治疗中获益^[155]。

2.3.2.2 复发或难治患者的治疗 对于复发或难治

的老年 FL 患者,应重新进行活检,明确是否存在组织学转化。对于病理确认的复发或难治 FL,重新评估并仍按照初治 FL 患者的治疗指征决定是否治疗。需要治疗的患者,根据既往治疗方案的疗效、缓解持续时间、患者年龄、体能状态等情况进行综合考虑,选择二线治疗方案或者参加合适的临床试验。可选择的二线治疗方案包括:R + 苯达莫司汀或 G + 苯达莫司汀方案^[162]、R-CHOP 或 G-CHOP 方案、R-CVP 或 G-CVP 方案、R^[163]或 G^[164] + 来那度胺方案、R 单药或 G 单药或来那度胺单药等,替伊莫单抗(ibrutinib)可能即将在国内上市。可选择的三线及后线方案包括:库潘尼西(copanlisib)^[165-166]、度维利塞(duvelisib)^[167]、艾德拉尼(idelalisib)^[168]、林普利塞(linplisib)^[169]、他泽司他(tazemetostat)^[170]、莫妥珠单抗^[171]或 CAR-T 治疗^[172-173],其中库潘尼西和艾德拉尼、莫妥珠单抗尚未在我国上市。高龄或体弱的 FL 患者可选择的二线方案包括:R、苯丁酸氮芥 ± R、环磷酰胺 ± R、他泽司他或替伊莫单抗。二线及后线治疗取得缓解的患者,R 维持治疗仍能延长患者的 PFS^[174]。对于应用 R 治疗后复发的患者,后续巩固治疗可以选择 G。

2.3.3 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^[175],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 分别为 71%、51%和 36%。

FLIPI2 为 R 时代 FL 的预后模型^[176],包括:(1)年龄 ≥ 60 岁;(2)淋巴结长径 > 6 cm;(3)骨髓侵犯;(4)β₂ 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 分别为 98%、88%和 77%,5 年 PFS 分别为 79%、51%和 20%。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 R 维持治疗或观察的 5 年 PFS 分别为 83.3%和 52.7%,5 年 OS 分别为 97.8%和 84.1%^[153]。>80 岁的老年 FL 患者 5 年 OS 为 59%^[154]。

2.4 边缘区淋巴瘤

边缘区淋巴瘤(marginal zone lymphoma,MZL)是一组异质性肿瘤,包括黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissues,MALT)结外 MZL、淋巴结 MZL 及脾边缘区淋巴瘤(splenic marginal zone lymphoma,SMZL)3 类,以 MALT 淋巴瘤最常见,在形态学、免疫表型和基因表型方面相似,但其临床表现

各异。WHO-HAEM5 将原属于 MALT 淋巴瘤的原发皮肤 MZL 单独归为一类^[16]。

2.4.1 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 MZL^[177] 和非胃 MALT 淋巴瘤^[178] 患者同时存在 HCV 感染。(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、甲状腺和皮肤等。大部分 MALT 淋巴瘤为局限性疾病,约 1/3 的患者为播散性疾病^[179],15%~20% 的患者存在骨髓受累。淋巴结 MZL 以淋巴结受累为主要表现,脾 MZL 以明显的脾脏肿大和骨髓受累为特点。

2.4.2 诊断 MZL 的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,单一性淋巴样细胞增生浸润,体积较小,胞浆少,淡染,核圆形。典型的免疫表型为 CD5(-)、CD10(-)、CD20(+),CD21(-/+),CD23(-/+),CD43(-/+)以及 CyclinD1(-)。t(11;18)、t(1;14)、t(14;18)和 t(3;14)是 MALT 淋巴瘤中比较常见的染色体异常。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* 治疗反应差^[1]。

2.4.3 分期 非胃或结内 MZL 使用 Lugano 分期系统,胃肠 MZL 常可使用胃肠 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^[25,180-181]。

2.4.4 治疗 一般来讲,老年患者多能够耐受 MZL 的治疗强度^[182],治疗策略与年轻患者类似,按原发部位、有无明确的病因、疾病范围、患者耐受性等分层治疗。

2.4.4.1 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。① I~II 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。*Hp* 阳性的 I~II 期患者均应首先进行抗 *Hp* 治疗。*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 R 治疗^[183]。*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。*Hp* 阴性的患者首先推荐 ISRT,如存在 ISRT 禁忌,可选择 R 治疗。初治患者在治疗 3 个月后可复查内镜和活检以评价疗效。如肿瘤无残留且 *Hp* 为阴性,可定期复查;如肿瘤残留且 *Hp* 阴性,患者无症状可再观察 3 个月后可复查或接受 ISRT,有症状者应接受

ISRT;对于肿瘤无残留而 *Hp* 阳性的患者,应接受二线抗 *Hp* 治疗;如肿瘤残留且 *Hp* 阳性,疾病无进展亦可考虑二线抗 *Hp* 治疗。疾病较治疗前进展,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,对于无症状、无治疗指征的患者可以观察,有治疗指征的患者可接受 R 联合化疗。② II E、II 2 和 IV 期患者:无治疗指征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 R 联合化疗(BR 方案、R-CHOP 方案、R-miniCHOP 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。对于高龄或器官功能差的患者,不宜接受 R-CHOP 等较高强度方案,可选择 R 单药、苯丁酸氮芥±R、环磷酰胺±R 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^[184-185],R 也可以作为治疗选择^[183];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,如术后病理显示切缘阳性,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复发难治淋巴结 MZL 的治疗^[1]。

2.4.4.2 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+R±化疗或来那度胺,I 期伴有腹腔内大包块者可以考虑 R±化疗或来那度胺;广泛 II 期的患者推荐 R±化疗或来那度胺±ISRT,无症状者也可选择观察等待。

(2) III~IV 期患者:无治疗指征的 III~IV 期患者推荐观察等待。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。具有治疗指征的患者推荐根据耐受性选择 R 联合其他药物(BR 方案、R-CHOP 方案、R-miniCHOP 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。一线治疗后达到 CR 或 PR 的患者可以选择观察随诊或 R 维持治疗 2 年。

(3)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参照一线治疗指征。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 接受免疫放疗^[186]、库潘尼西(copanlisib)^[187]、BTK 抑制剂^[188](奥布替尼已被批准用于二线及以上的 MZL 治疗)以及含来那度胺的方案^[189]。

2.4.4.3 SMZL (1)无脾大者: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:如无症状,可观察随诊。有症状的患者可以采取单药治疗,后续可选择维持或不维持治疗。R 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、以 R 为基础的联合治疗方案或参考淋巴结 MZL 的二线及后线治疗。

2.5 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

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)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%^[190]。中国 CLL/SLL 的发病率较低,占 NHL 的 6%~7%,随着老龄化的到来,发病率有明显增加。中位发病年龄 65 岁,男女比例(1.5~2.0):1^[190],CLL/SLL 是典型的老年性疾病。

2.5.1 诊断和分期^[191] 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 通常以淋巴结受累为主。

(1)诊断:CLL 的诊断标准主要包括 3 项。①外周血单克隆 B 淋巴细胞(CD19 阳性细胞)计数 $\geq 5 \times 10^9/L$,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 $\leq 55\%$ 。③典型流式细胞免疫表型为 CD5(+),CD10(-),CD19(+),CD23(+),CD43(+),CD200(+),FMC7(-);sIg、CD20 及 CD79b 弱表达。SLL 的确诊必须依赖组织病理学和 IHC。对于仅存在淋巴结肿大的病例,肿块活检的形态学为淋巴结结构破坏可见浅染的增殖灶。典型的小的淋巴细胞样密集增生,核圆形,染色质颗粒状。蛋白水平检测为 CD3(-),CD5(+),CD10(-),CD20(+),CD23(+),CyclinD1(-),PAX5(+),Ki67(+散在)。

(2)临床特征: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 $< 5 \times 10^9/L$ 。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^[1]。

(3)分期:由于 CLL 患者普遍存在骨髓和外周血受累,多采用 Binet 分期或 Rai 分期^[26-27]。SLL 则采取 Lugano 分期。

2.5.2 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,如无治疗指征推荐观察等待;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、无明显原因体质量下降(6 个月内下降 $\geq 10\%$)和非感染性发热;CLL 相关的脏器功能受损;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 $> 30 \times 10^9/L$ 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 患者首先推荐泽布替尼(zanubrutinib)^[192]或维奈克拉(venetoclax, Ven)^[193]联合 G(VenG)。其他一线治疗方案包括伊布替尼、苯达莫司汀+CD20 单抗^[194]、苯丁酸氮芥+G、G、高剂量甲强龙+CD20 单抗^[195-196]、伊布替尼+CD20 单抗^[197]、伊布替尼+Ven^[198]等。对于 IGHV 有突变且年龄 < 65 岁、体能状态良好的患者,可选择 FCR 方案(氟达拉滨+环磷酰胺+利妥昔单抗)^[199]。②具有 del(17p)或 TP53 突变的 CLL/SLL 患者首先推荐泽布替尼^[200-201]或 Ven 联合 G。其他可选择的一线方案包括高剂量甲强龙+CD20 单抗、G、伊布替尼+Ven、伊布替尼^[202-204]、阿卡替尼(acalabrutinib)单药^[205]。

(3)BTK 抑制剂和 Ven 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:BTK 抑制剂(非 BTK 抑制剂治疗后进展)奥布替尼、Ven(非

Ven 治疗后进展)、PI3K 抑制剂、FCR、苯达莫司汀+G、来那度胺±R、高剂量甲强龙+CD20 单抗等。需要注意的是,目前我国批准的 G 的适应证仅有滤泡细胞淋巴瘤,Ven 也没有获批 CLL/SLL 的适应证。

2.5.3 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 CLL 国际预后指数(international prognostic index, CLL-IPI)评估预后,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^[206]。CLL-IPI 低危、中危、高危、极高危者 5 年 OS 分别为 93.2%、79.3%、63.3% 和 23.3%^[206]。对于中国 CLL/SLL 患者,CLL-IPI 低危、中危、高危、极高危者 5 年 OS 分别为 97.6%、83.7%、67.8% 和 55.2%^[207]。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,特别对于有限疗程治疗方案意义更大^[208-209]。

2.6 MCL

MCL 是一种好发于老年人,具有独特生物学特性的 B 细胞 NHL^[11],在美国和欧洲约占成人 NHL 的 7%^[210-211],在中国约占有 NHL 的 5%^[212]。中国老年 MCL 患者中男性较为常见(78.4%),中位年龄为 69(65~88)岁,且多数患者在初诊时已处于晚期(88.6%)。治疗的总有效率为 77.3%,其中完全缓解率为 33.3%。3 年 OS 为 42.0%,3 年 PFS 为 21.2%。老年 MCL 患者相较于年轻患者更易合并高血压等慢性基础疾病^[213]。

2.6.1 诊断 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。如果切片质量好的话,可以看到瘤细胞核表面不光滑,似纸皮核桃样外观。MCL 多为经典型,可见母细胞型和多形性型。分子遗传学改变包括 CCND1、ATM、TP53 等基因突变。Ki-67 指数影响疾病预后^[214]。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^[215]。WHO-HAEM5 将 MCL 进一步分为经典型 MCL、白血病型非淋巴结性 MCL 和原位套细胞瘤变^[16]。

2.6.2 治疗 MCL 目前尚无标准治疗方案,对于>65 岁患者,推荐温和、低毒的治疗策略,而对于高龄、肿瘤负荷低、无临床症状的患者,也可以采用观察等待的策略^[11]。复发/难治的高龄 MCL 患者治疗经验少,预后差,新的小分子靶向药物和 CAR-T 治疗显著提高了疗效^[11]。

2.6.2.1 一线治疗 (1) I 期或不伴有大包块的 II 期患者:推荐采用 ISRT,或含 R 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 R 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。

不伴有 TP53 突变的经典型 MCL 需判断是否适合 AHST。适合 AHST 的患者推荐以大剂量阿糖胞苷和 R 为基础的免疫化疗方案,序贯 AHST 巩固治疗,并以 R 维持治疗。不适合 AHST 的患者,首先推荐参加合适的临床试验,或选择苯达莫司汀+R、R-CHOP 方案^[216-217]、VR-CAP 方案(硼替佐米+利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+泼尼松)^[218]、R2 方案^[219]、RBAC500 方案(R、苯达莫司汀、阿糖胞苷)等^[1]。诱导治疗达到 CR 的患者应采用 R 维持治疗。对于 65 岁以上、不适合 AHST 也难以耐受高强度诱导治疗方案的患者,BR、VR-CAP 等方案也是合理的选择。

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

2.6.2.2 复发或难治患者的治疗 首先推荐伊布替尼^[220]±R、泽布替尼^[221-222]或奥布替尼^[223]、阿可替尼^[224]、来那度胺+R。其他可选择的方案包括:BR 方案、RBAC500 方案、硼替佐米±R、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+R、伊布替尼+Ven、Ven+来那度胺+R、Ven±R、CAR-T 治疗^[225-226]等。

2.6.3 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^[227]。相比 IPI,简易 MCL 国际预后评分系统(mantle cell lymphoma international prognostic index, MIPI)^[228-229]对 MCL 的预后分层效果更好。结合 Ki-67 和 MIPI 的联合评分系统能够更好地预测 MCL 患者的预后。其中 0~3 分为低危组,4~5 分为中危组,6~11 分为高危组^[230]。

2.7 外周 T 细胞淋巴瘤,非特指型

2.7.1 临床表现 外周 T 细胞淋巴瘤,非特指型(peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified, PTCL, NOS)多表现为浅表淋巴结肿大,半数患者诊断时伴有 B 症状。结外受累常见,常累及皮肤及皮下组织、肝脾、消化道、甲状腺和骨髓等。初诊时分期较晚,多为 III~IV 期。

2.7.2 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,才能做出 PTCL-NOS 的诊断。组织病理学表现为多形性的淋巴细胞分布于副皮质区或弥漫分布,背景血管增生明显,并有数量不等的组织细胞。总之成分比较复杂,与 B 细胞淋巴瘤形成比较明显的差异。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),克隆性 T 细胞受体(T-cell receptor,TCR)多为 α 或 β 型,一般不表达 B 细胞相关抗原。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^[231]。需注意鉴别滤泡辅助 T 细胞来源的淋巴瘤,除了表达 CD4 外,需免疫组化检测 CD10、PD-1、BCL6、CXCL13、ICOS,至少表达其中的 2 种标志物。有条件的可以进行 *RHOA*、*TET2*、*DNMT3A*、*IDH2* 基因突变检测。此外,DL-BCL 细胞多形性明显时,酷似 T 细胞特点,但是 PTCL 细胞 B 细胞标志物(如 CD20 和 PAX5 等)阴性可资鉴别。在伴有多量浆细胞增生时,还应注意浆细胞的克隆性。

2.7.3 治疗 PTCL 最佳治疗方案和治疗策略仍不明确,首先推荐参加合适的临床试验。无临床试验时,如果适合 AHSCT 移植条件,对 IPI 低危或低中危的 I~II 期患者推荐给予 4~6 个周期联合化疗±局部放疗±AHSCT。对于 IPI 高危或高中危的 I~IV 期患者,推荐给予 6~8 个周期化疗±局部放疗±AHSCT。对于复发或难治 PTCL 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。老年患者,多不适合 AHSCT,如能耐受,仍以联合化疗为主要治疗手段。

(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、BV+CHP 方案(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)、Hyper-CVAD 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对照的前瞻性临床研究证实,基于单臂的前瞻性或回顾性临床研究结果^[232-236],推荐满足移植条件的患者进行 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^[237]。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,或者接受二线治疗(包括局部放疗)。二线

治疗方案的选择要结合是否计划移植、患者体能状态和药物不良反应等因素综合考虑。

对于高龄或健康状况不良的老年患者,单药方案较为适合^[238],包括西达本胺(chidamide)^[239-240]、贝利司他(belinostat)^[241]、罗米地辛(romidepsin)^[242-243]、普拉曲沙(pralatrexate)^[244-245]、BV(针对 CD30 阳性 PTCL)^[246]、克唑替尼(crizotinib,针对 ALK 阳性 PTCL)^[247]、吉西他滨^[248]、PD-1 单抗^[249]、苯达莫司汀^[250]、来那度胺^[251]、硼替佐米^[252]、度维利塞^[253]。基于前期临床研究结果^[254-255],米托蒽醌脂质体(mitoxantrone hydrochloride liposome)可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。

2.7.4 预后 PTCL-NOS 总体预后比侵袭性 B 细胞淋巴瘤要差,国外数据显示 PTCL-NOS 患者的 5 年 OS 约为 30%^[256]。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 和 OS 分别为 30.4%和 48.8%^[257],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 分别为 65.0%、83.3%和 100%^[258]。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;②LDH 增高(>正常参考范围);③ ECOG 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 分别为 62.3%、52.9%、32.9%和 18.3%^[259]。

2.8 结外 NK/T 细胞淋巴瘤,鼻型

结外 NK/T 细胞淋巴瘤,鼻型(extranodal NK/T-cell lymphoma,nasal type,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。

2.8.1 临床表现 ENKTL 多见于男性,虽中位年龄 54 岁^[260],仍发生于部分老年人,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。ENKTL 分期推荐采用 CA 分期系统[Chinese Southwest Oncology Group and Asia Lymphoma Study Group ENKTL (CA) system],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^[261]。

2.8.2 诊断 ENKTL 病理学特征为弥漫性淋巴瘤细胞呈血管中心性浸润,血管破坏性生长,导致组织缺血坏死及溃疡形成^[1,15]。坏死在肿瘤组织中很常见,是导致 ENKTL 漏诊的主要原因。ENKTL 诊断所需 IHC 标志物包括 CD3 ϵ 、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 EBV-EBER(约 70%+)。EBV-EBER 阴性时诊断 ENKTL 要谨慎,在典型部位,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。

2.8.3 治疗 (1)一线治疗:对于所有的 ENKTL 患者,参加合适的临床试验都是最佳选择。无危险因素的 I 期 ENKTL 患者(年龄<60 岁、ECOG PS 0~1 分、LDH 不高、I 期且无局部广泛侵犯)可接受单纯放疗^[262]。

有危险因素的 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^[263-267] 3 种不同的放化疗联合策略。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)^[268]、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)^[269] 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^[270]。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^[271]。

(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、BV(用于 CD30 阳性的患者)、普拉曲沙、PD-1 单抗等。对于一线未使用门冬酰胺酶的患者,仍可使用含门冬酰胺酶的联合化疗方案,对于使用门冬酰胺酶后复发或难治者,可选择 DHAP 方案、DHAX 方案、ESHAP 方案、GDP 方案、GemOx 方案和 ICE 方案等,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^[272-273] 有可能提高疗效。对于化疗敏感的患者,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。

无论初诊还是复发患者,老年 ENKTL 的预后均更差^[274]。对于>60 岁的老年患者,评估健康状况良好者尽可能接受标准的一线治疗。对于病灶局限的老年患者,可以单纯使用放疗。对于不能耐受化疗的高龄患者,可以接受 PD-1 单抗^[275]、西达本胺等非化疗

药物的治疗。

2.8.4 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;③ III~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^[276]。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)、极高危(≥4 分)患者 5 年 OS 分别为 85.4%、78.7%、68.4%、52.5% 和 33.2%^[277]。

2.9 MF 和 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%^[278]。MF 起源于 CD4⁺ 的记忆性辅助 T 细胞,好发于中老年男性,平均发病年龄为 50~60 岁,男女发病比约 2:1^[11],多有家族病史,发病率随年龄增长而升高^[279],多呈偏惰性病程。SS 发病率较低,呈侵袭性,有人认为是 MF 的白血病期,但存在争议^[11]。

2.9.1 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侵。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。

2.9.2 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^[280]。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。SS 组织学酷似 MF,但细胞更单一,表皮浸润没有 MF 明显^[11]。

2.9.3 分期 MF 和 SS 的分期见 EORT 的 TNMB 分期系统^[28]。

2.9.4 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(mechlorethamine)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、BV(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^[281]。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^[281]、氮芥软膏^[282]、卡莫司汀^[283]或窄谱中波紫外线^[284]。局限的难治性病变可局部应用贝沙罗汀^[285]、咪喹莫特^[286-287]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^[288]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治疗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^[289]、罗米地辛^[290]、贝沙罗汀^[291]、BV(针对CD30阳性的患者)^[292]、莫格利单抗(mogamulizumab)^[293]、帕博利珠单抗^[294]、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MAVORIC研究结果^[286,293],C-C趋化因子受体4(C-C chemokine receptor 4,CCR4)抑制剂莫格利单抗于2022-10-27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SS或晚期(III期或IV期)MF成人患者。

2.9.5 预后 MF患者预后较好,5年OS约为90%,IA期患者生存期可同正常人,有内脏受累者中位OS为2.5年^[11];SS患者预后通常不佳,中位OS为2~4年,5年OS<20%^[11]。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:(1)IV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分别为68%、44%和28%^[295]。

结 语

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,以期提高诊断和治疗水平,改善患者预后^[1]。而对于老年淋巴瘤患者,具有更加复杂的疾病和基础健康状况,需要更加系统、全面地评估和多学科协作,以采取个体化分层的治疗策略,制定合理的治疗目标和治疗方案,使患者达到最大获益。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专家组水平有限,本指南仅供参考。

专家组成员名单

伍学强	北京航天总医院
李子坚	兰州大学第一医院
马 军	哈尔滨血液病肿瘤研究所
朱 军	北京大学肿瘤医院
高子芬	北京大学第三医院
羊裔明	四川大学华西医院
刘艳荣	北京大学人民医院
郭 梅	解放军总医院第五医学中心
贾永前	四川大学华西医院
朱 平	北京大学第一医院
席亚明	兰州大学第一医院
冯 茹	北京医院
王茫桔	北京大学第一医院
于吉峰	郑州大学第一附属医院
翟亚萍	河南省人民医院
常炳庆	北京航天总医院
喻春钊	南京医科大学附属逸夫医院
吴稚冰	浙江大学医学院附属浙江医院

秦 慧 安徽医科大学第二附属医院
鲁 翔 南京医科大学附属逸夫医院
曹伟杰 郑州大学第一附属医院
徐立宇 浙江大学医学院附属浙江医院
赵 平 中国医学科学院肿瘤医院

执笔人

伍学强 北京航天总医院
李子坚 兰州大学第一医院

利益冲突 无

参考文献

- [1] 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. 中国淋巴瘤治疗指南(2023 年版)[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2023, 30(1): 2-39.
- [2] Thieblemont C, Bernard S, Molina T. Management of aggressive lymphoma in very elderly patients[J]. Hematol Oncol, 2017, 35 (Suppl 1): 49-53.
- [3] Carbone A, Volpe R, Gloghini A, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. I. Pathologic features at presentation[J]. Cancer, 1990, 66(9): 1991-1994.
- [4] Thieblemont C, Coiffier B. Lymphoma in older patients[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(14): 1916-1923.
- [5] Effect of age on the characteristics and clinical behavior of non-Hodgkin's lymphoma patients. The non-Hodgkin's lymphoma classification project[J]. Ann Oncol, 1997, 8(10): 973-978.
- [6] Morrison VA, Hamlin P, Soubeyran P, et al. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: impact of prognosis, comorbidities, geriatric assessment, and supportive care on clinical practice. An International Society of Geriatric Oncology (SIOG) expert position paper[J]. J Geriatr Oncol, 2015, 6(2): 141-152.
- [7] Proctor SJ, Wilkinson J, Sieniawski M. Hodgkin lymphoma in the elderly: a clinical review of treatment and outcome, past, present and future[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2009, 71(3): 222-232.
- [8] Extermann M, Aapro M, Bernabei R, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG)[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2005, 55(3): 241-252.
- [9] Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations[J]. Ann Oncol, 2015, 26(2): 288-300.
- [10] Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO guideline for geriatric oncology summary [J]. J Oncol Pract, 2018, 14(7): 442-446.
- [11] 林桐榆, 朱军, 高子芬. 恶性淋巴瘤诊断治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [12] Launay-Vacher V, Chatelut E, Lichtman S, et al. Renal insufficiency in elderly cancer patients: international society of geriatric oncology clinical practice recommendations[J]. Ann Oncol, 2007, 18(8): 1314-1321.
- [13] 李亚明, 赵晋华, 王全师, 等. 淋巴瘤 PET/CT 影像学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [14] Brady JL, Binkley MS, Hajj C, et al. Definitive radiotherapy for localized follicular lymphoma staged by 18F-FDG PET-CT: a collaborative study by ILROG[J]. Blood, 2019, 133(3): 237-245.
- [15] 朱梅刚, 林汉良. 淋巴瘤病理诊断图谱[M]. 广州: 广东科技出版社, 2010.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO guideline for geriatric oncology[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(22): 2326.
- [19] Winkelmann N, Petersen I, Kiehnopf M, et al. Results of comprehensive geriatric assessment effect survival in patients with malignant lymphoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2011, 137(4): 733-738.
- [20] Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. Blood, 2010, 116(24): 5103-5110.
- [21] Marchesi F, Cenfra N, Altomare L, et al. A retrospective study on 73 elderly patients (≥ 75 years) with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: clinical significance of treatment intensity and comprehensive geriatric assessment[J]. J Geriatr Oncol, 2013, 4(3): 242-248.
- [22] Merli F, Luminari S, Tucci A, et al. Simplified geriatric assessment in older patients with diffuse large B-cell lymphoma: the prospective elderly project of the Fondazione Italiana Linfomi [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(11): 1214-1222.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Rohatiner A, Damore 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.
- [26] 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.
- [27] Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia[J]. Blood, 1975, 46(2): 219-234.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Smith TJ, Bohlke K, Armitage JO. Recommendations for the use of white blood cell growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update[J]. *J Oncol Pract*, 2015, 11(6):511-513.
- [31] Ricard F, Barrington S, Korn R, et al. Application of the Lugano classification for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the PRoLoG consensus initiative (Part 2-Technical)[J]. *J Nucl Med*, 2023, 64(2):239-243.
- [32] Ricard F, Cheson B, Barrington S, et al. Application of the Lugano classification for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the PRoLoG consensus initiative (Part 1-Clinical)[J]. *J Nucl Med*, 2023, 64(1):102-108.
- [33] Engert A, Ballova V, Haverkamp H, et al. Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(22):5052-5060.
- [34] Sasse S, Bröckelmann 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.
- [35] André 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.
- [36] Barrington SF, Phillips EH, Counsell N, et al. Positron emission tomography score has greater prognostic significance than pre-treatment risk stratification in early-stage Hodgkin lymphoma in the UK RAPID Study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(20):1732-1741.
- [37] 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.
- [38] 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]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2):202-215.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] Straus DJ, Długosz-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.
- [44] Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, 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.
- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] Bastion Y, Blay JY, Divine M, et al. Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: disease presentation, response to treatment, and survival; a Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte study on 453 patients older than 69 years [J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(8):2945-2953.
- [50] 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/OL]. *Lancet Haematol*, 2018, 5(10):e462-e473[2024-10-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30290903/>. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30140-6.
- [51] Stamatoullas A, Brice P, Bouabdallah R, et al. Outcome of patients older than 60 years with classical Hodgkin lymphoma treated with front line ABVD chemotherapy: frequent pulmonary events suggest limiting the use of bleomycin in the elderly [J]. *Br J Haematol*, 2015, 170(2):179-184.
- [52] Borchmann S, Engert A, Böll B. Hodgkin lymphoma in elderly patients[J]. *Curr Opin Oncol*, 2018, 30(5):308-316.
- [53] Klimm B, Eich HT, Haverkamp H, et al. Poorer outcome of old-

- erly patients treated with extended-field radiotherapy compared with involved-field radiotherapy after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma; an analysis from the German Hodgkin Study Group[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(2): 357-363.
- [54] Abramson JS, Bengtson E, Redd R, et al. Brentuximab vedotin plus doxorubicin and dacarbazine in nonbulky limited-stage classical Hodgkin lymphoma[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(7): 1130-1136.
- [55] Björkholm M, Svedmyr E, Sjöberg J. How we treat elderly patients with Hodgkin lymphoma[J]. *Curr Opin Oncol*, 2011, 23(5): 421-428.
- [56] 中国临床肿瘤学会自体造血干细胞移植工作组. 淋巴瘤自体造血干细胞移植指导原则[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2023, 32(1): 1-7.
- [57] 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*, 2015, 385(9980): 1853-1862.
- [58] Voorhees TJ, Beaven AW. Therapeutic updates for relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(10): 2887.
- [59] Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(5): 704-715.
- [60] 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.
- [61] 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.
- [62] 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.
- [63] 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/OL]. *Lancet Haematol*, 2021, 8(8): e562-e571 [2024-10-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34329577/>. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00170-8.
- [64] 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.
- [65] 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.
- [66] 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.
- [67] Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(19): 2125-2132.
- [68] 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/OL]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(1): e12-e19 [2024-10-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30612710/>. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30192-3.
- [69] 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.
- [70] 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.
- [71] 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.
- [72] 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.
- [73] 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.
- [74] 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.
- [75] Prusila REI, Haapasaari KM, Marin K, et al. R-Bendamustine in the treatment of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma[J]. *Acta Oncol*, 2018, 57(9): 1265-1267.
- [76] 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.
- [77] 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.
- [78] 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.
- [79] Eichenauer DA, Engert A. How I treat nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2020, 136(26): 2987-2993.
- [80] Moskowitz AJ, Hamlin PA Jr, Perales MA, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(4): 456-460.
- [81] 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.
- [82] 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/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(4): e002347[2024-10-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33820822/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-002347.
- [83] 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.
- [84] 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.
- [85] 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.
- [86] 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.
- [87] 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*, 2023, 1(1): 3-11.
- [88] Rosenwald A, Wright G, Chan WC, 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.
- [89] 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.
- [90] 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.
- [91] 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.
- [92] 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.
- [93] 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.
- [94] 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.
- [95] 中华医学会血液学分会淋巴瘤疾病学组, 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤专家委员会. 老年弥漫大B细胞淋巴瘤诊断与治疗中国专家共识(2024年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2024, 45(4): 322-329.
- [96] 徐兵, 赵海军. 《老年弥漫大B细胞淋巴瘤诊断与治疗专家共识(2024年版)》解读[J]. *临床血液学杂志*, 2024, 37(5): 291-294.
- [97] Liu H, Zhang CL, Feng R, et al. Validation and refinement of the age, comorbidities, and albumin index in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: an effective tool for comprehensive geriatric assessment[J]. *The Oncologist*, 2018, 23(6): 722-729.
- [98] Bastion Y, Blay J, Divine M, et al. Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: disease presentation, response to treatment, and survival: a Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte study on 453 patients older than 69 years[J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(8): 2945-2953.
- [99] Thieblemont C, Coiffier B. Lymphoma in older patients[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(14): 1916-1923.
- [100] Fields P, Linch D. Treatment of the elderly patient with diffuse large B cell lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2012, 157(2): 159-170.
- [101] Doorduijn JK, Kluin-Nelemans HC. Management of mantle cell lymphoma in the elderly patient[J]. *Clin Interv Aging*, 2013, 8: 1229-1236.
- [102] 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.
- [103] 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.
- [104] 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.
- [105] Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper 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.
- [106] Thieblemont C, Tilly H, Gomes Da Silva M, 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.
- [107] Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(4): 351-363.
- [108] 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.

- [109] Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ, 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.
- [110] Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EP-OCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(15): 1408-1416.
- [111] 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.
- [112] Schaff LR, Grommes C. Primary central nervous system lymphoma[J]. *Blood*, 2022, 140(9): 971-979.
- [113] Fritsch K, Kasenda B, Schorb E, et al. High-dose methotrexate-based immuno-chemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMAIN study)[J]. *Leukemia*, 2017, 31(4): 846-852.
- [114] 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.
- [115] Moccia AA, Schaff K, Freeman C, et al. Long-term outcomes of R-CEOP show curative potential in patients with DLBCL and a contraindication to anthracyclines[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(5): 1483-1489.
- [116] 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.
- [117] 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.
- [118] Shen QD, Zhu HY, Wang L, et al. Gemcitabine-oxaliplatin plus rituximab (R-GemOx) as first-line treatment in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma; a single-arm, open-label, phase 2 trial[J/OL]. *Lancet Haematol*, 2018, 5(6): e261-e269 [2024-10-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29752199/>. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30054-1.
- [119] Lugtenburg PJ, Mutsaers PG. How I treat older patients with DLBCL in the frontline setting[J]. *Blood*, 2023, 141(21): 2566-2575.
- [120] Moccia Aa, Thieblemont C. Curing diffuse large B-cell lymphomas in elderly patients[J]. *Eur J Intern Med*, 2018, 58: 14-21.
- [121] Soubeyran P, Mertens C, Bellera C, et al. Management of unfit patients with unfavourable non-Hodgkin's lymphomas[J]. *Cancer Treat Rev*, 2009, 35(6): 528-532.
- [122] Martinez-Calle N, Isbell LK, Cwynarski K, et al. Advances in treatment of elderly primary central nervous system lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2022, 196(3): 473-487.
- [123] Xu PP, Shi ZY, Qian Y, et al. Ibrutinib, rituximab, and lenalidomide in unfit or frail patients aged 75 years or older with de novo diffuse large B-cell lymphoma; a phase 2, single-arm study[J/OL]. *Lancet Healthy Longev*, 2022, 3(7): e481-e490 [2024-10-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36102758/>. DOI: 10.1016/S2666-7568(22)00123-4.
- [124] Wang Y, Xu J, Li P, et al. Zanubrutinib-lenalidomide-rituximab (ZR2) in unfit diffuse large B-cell lymphoma; efficient and tolerable[J]. *Ann Hematol*, 2024, 103(2): 499-510.
- [125] Hutchings M, Morschhauser F, Iacoboni G, et al. Glofitamab, a novel, bivalent CD20-targeting T-cell-engaging bispecific antibody, induces durable complete remissions in relapsed or refractory B-cell lymphoma; a phase I trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(18): 1959-1970.
- [126] Budde LE, Assouline S, Sehn LH, et al. Single-agent mosunetuzumab shows durable complete responses in patients with relapsed or refractory B-cell lymphomas; phase I dose-escalation study[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(5): 481-491.
- [127] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中华医学会肝病学会. 中国淋巴瘤合并 HBV 感染患者管理专家共识[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(11): 988-993.
- [128] Pregno P, Chiappella A, Bellò 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.
- [129] 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.
- [130] 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.
- [131] 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.
- [132] 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.
- [133] 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.
- [134] 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.
- [135] 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.
- [136] 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.
- [137] 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.
- [138] 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.
- [139] 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/OL]. *Am J Hematol*, 2022, 97(12):E436-E438 [2024-10-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36053875/>. DOI: 10.1002/ajh.26711.
- [140] 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.
- [141] 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/OL]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(5):e254-e265 [2024-10-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30935953/>. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30026-2.
- [142] 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.
- [143] 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.
- [144] 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.
- [145] 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.
- [146] 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.
- [147] 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.
- [148] 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.
- [149] 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.
- [150] 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/OL]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(7):e511-e522 [2024-10-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32589977/>. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30120-4.
- [151] 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.
- [152] 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.
- [153] 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.
- [154] Nabhan C, Byrtek M, Rai A, et al. Disease characteristics, treatment patterns, prognosis, outcomes and lymphoma-related mortality in elderly follicular lymphoma in the United States[J]. *Br J Haematol*, 2015, 170(1):85-95.
- [155] Tucci A, Rossi G. Follicular lymphomas in vulnerable/older patients[J]. *Curr Opin Oncol*, 2019, 31(5):380-385.
- [156] 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.
- [157] 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.
- [158] 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.
- [159] 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.
- [160] Bachy E, Seymour JF, 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.
- [161] 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.
- [162] 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.
- [163] 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 On-*

- col, 2019, 37(14):1188-1199.
- [164] 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/OL]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(8): e429-e437 [2024-10-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31296423/>. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30089-4.
- [165] 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.
- [166] 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.
- [167] 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.
- [168] Salles G, Schuster SJ, 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/OL]. *Haematologica*, 2017, 102(4): e156-e159 [2024-10-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979923/>. DOI: 10.3324/haematol.2016.151738.
- [169] Wang T, Sun X, Qiu L, et al. The oral PI3K δ inhibitor linperlisib for the treatment of relapsed and/or refractory follicular lymphoma: a phase II, single-arm, open-label clinical trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(8): 1440-1449.
- [170] 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.
- [171] 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.
- [172] 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.
- [173] 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.
- [174] 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.
- [175] Montoto S, López-Guillermo A, Altés 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.
- [176] 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.
- [177] 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.
- [178] 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.
- [179] 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): 802-806.
- [180] Ruskoné-Fourmestreaux 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.
- [181] Ruskoné-Fourmestreaux A, Dragosics B, Morgner A, et al. Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas[J]. *Gut*, 2003, 52(6): 912-913.
- [182] Bron D, Meuleman N. Marginal zone lymphomas: second most common lymphomas in older patients[J]. *Curr opin oncol*, 2019, 31(5): 386-393.
- [183] 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.
- [184] 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.
- [185] 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.
- [186] Vanazzi A, Grana C, Crosta C, et al. Efficacy of 90Yttrium-ibritumomab tiuxetan in relapsed/refractory extranodal marginal-zone lymphoma[J]. *Hematol Oncol*, 2014, 32(1): 10-15.
- [187] 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.
- [188] 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.
- [189] 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/OL]. *Haematologica*, 2016, 101(5): e196-e199 [2024-10-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26858355/>. DOI: 10.3324/haematol.2015.139329.
- [190] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.
- [191] Wierda WG, Brown J, Abramson JS, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 2. 2024[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(3): 175-204.
- [192] 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.
- [193] 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): 1188-1200.
- [194] 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.
- [195] 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.
- [196] Castro JE, Amaya-Chanaga CI, Lujan JV, 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: 1730.
- [197] 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.
- [198] 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.
- [199] 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.
- [200] 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*, 2023, 41(5): 1035-1045.
- [201] 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.
- [202] 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.
- [203] 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.
- [204] 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.
- [205] Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2020, 395(10232): 1278-1291.
- [206] 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.
- [207] 华渊朱, 莉王, 佳乔. 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.
- [208] 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.
- [209] 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.
- [210] 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.
- [211] 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.
- [212] 李小秋, 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.
- [213] 郝晓宇, 杨萍, 张薇, 等. 老年套细胞淋巴瘤的临床特征和预后影响因素[J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(6): 495-500.
- [214] 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.
- [215] 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.
- [216] 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.
- [217] 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.
- [218] 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.
- [219] 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.
- [220] 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.
- [221] Song Y, Zhou K, Zou D, et al. Treatment of patients with re-

- lapsed or refractory mantle-cell lymphoma with zanubrutinib, a selective inhibitor of Bruton's tyrosine kinase[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(16): 4216-4224.
- [222] Li G, Liu X, Chen X. Simultaneous development of zanubrutinib in the USA and China[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(10): 589-590.
- [223] 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[J]. Blood, 2019, 134: 755.
- [224] 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.
- [225] 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.
- [226] 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, 2023, 41(3): 555-567.
- [227] Armitage JO, Longo DL. Mantle-cell lymphoma[J]. N Engl J Med, 2022, 386(26): 2495-2506.
- [228] 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.
- [229] 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.
- [230] 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.
- [231] 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.
- [232] Corradini P, Vitolo U, Rambaldi A, et al. Intensified chemo-immunotherapy with or without stem cell transplantation in newly diagnosed patients with peripheral T-cell lymphoma[J]. Leukemia, 2014, 28(9): 1885-1891.
- [233] 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.
- [234] 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.
- [235] Reimer P, Rüdiger 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.
- [236] 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.
- [237] 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.
- [238] Shustov AR, Coiffier B, Horwitz SM, et al. Romidepsin is effective and well-tolerated in patients ≥ 60 years old with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma (PTCL): analysis from phase 2 trials[J]. Blood, 2013, 122(21): 4385.
- [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.
- [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.
- [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.
- [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.
- [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.
- [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.
- [245] 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.
- [246] 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.
- [247] Gambacorti Passerini C, 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.
- [248] 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.
- [249] 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 (Gxplorer-002)[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 12.
- [250] 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.
- [251] Toumshay 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.
- [252] 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.
- [253] 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(Suppl 1):2456.
- [254] 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.
- [255] 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(Suppl 1):36-37.
- [256] Vose J, Armitage J, Weisenburger D. 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.
- [257] 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/OL]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2023, 19(5): e202-e214 [2024-10-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35821612/>. DOI: 10.1111/ajco.13831.
- [258] Jia B, Hu S, Yang J, et al. Comparison of gemcitabine, cisplatin, and dexamethasone (GDP), CHOP, and CHOPE in the first-line treatment of peripheral T-cell lymphomas[J]. *Hematology*, 2016, 21(9):536-541.
- [259] 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.
- [260] Jhuang JY, Chang ST, Weng SF, et al. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type in Taiwan: a relatively higher frequency of T-cell lineage and poor survival for extranasal tumors[J]. *Hum Pathol*, 2015, 46(2):313-321.
- [261] Au WY, Weisenburger DD, Intragumtornchai 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.
- [262] 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.
- [263] 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.
- [264] 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.
- [265] Wang L, Wang ZH, Chen XQ, et al. First-line combination of GELOX followed by radiation therapy for patients with stage I E/II E ENKTL: an updated analysis with long-term follow-up[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(2):1036-1040.
- [266] Lord SSJ, Daniels B, Kiely BE, et al. Long term risk of distant metastasis in women with non-metastatic breast cancer and survival after metastasis detection: a population-based linked health records study[J]. *Med J Aust*, 2022, 217(8):402-409.
- [267] 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.
- [268] 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.
- [269] 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]. *Cl Lymph Myelom Leuk*, 2014, 14:S143-S144.
- [270] 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.
- [271] 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.
- [272] 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(Suppl 1):9393-9394.
- [273] 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 I b/II trial (SCENT)[J]. *Blood*, 2020, 136(Suppl 1):39-40.
- [274] Wang Z, Li Y, Wang H, et al. Unfavorable prognosis of elderly patients with early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(2):390-396.
- [275] Asif S, Begemann M, Bennett J, et al. Pembrolizumab in newly diagnosed EBV-negative extranodal natural killer/T-cell lymphoma: a case report[J]. *Mol Clin Oncol*, 2019, 10(3):397-400.
- [276] 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.
- [277] 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.
- [278] Sethi TK, Montanari F, Foss F, et al. How we treat advanced stage cutaneous T-cell lymphoma-mycosis fungoides and Sézary syndrome[J]. *Br J Haematol*, 2021, 195(3): 352-364.
- [279] Weinstock MA, Horm JW. Mycosis fungoides in the United States: increasing incidence and descriptive epidemiology[J]. *JAMA*, 1988, 260(1): 42-46.
- [280] 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.
- [281] Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids[J]. *Dermatol Ther*, 2003, 16(4): 283-287.
- [282] 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.
- [283] Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) in the treatment of mycosis fungoides[J]. *Dermatol Ther*, 2003, 16(4): 299-302.
- [284] 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.
- [285] 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.
- [286] 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.
- [287] Martínez-González MC, Vereá-Hernando MM, Yebra-Pimentel MT, et al. Imiquimod in mycosis fungoides[J]. *Eur J Dermatol*, 2008, 18(2): 148-152.
- [288] Harrison C, Young J, Navi D, et al. Revisiting low-dose total skin electron beam therapy in mycosis fungoides[J/OL]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(4): e651-e657[2024-10-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21489711/>. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.01.023.
- [289] 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.
- [290] 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.
- [291] 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.
- [292] 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.
- [293] 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.
- [294] 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.
- [295] 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.

收稿日期: 2024-11-01 修回日期: 2024-11-08 本文编辑: 张勋

【本文文献著录格式】

中国老年保健医学研究会肿瘤防治分会. 中国老年淋巴瘤诊疗指南[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2024, 31(24): 1475-1503.

DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2024.24.01