

中国淋巴瘤诊治专家共识

(2016 年版)

中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会 编著

专家组组长 石远凯

EXPERTS CONSENSUS ON
DIAGNOSIS AND TREATMENT OF
LYMPHOMA IN CHINA (2016 version)



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

中国淋巴瘤诊治专家共识

(2016 年版)

中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会 编著

专家组组长 石远凯

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

中国淋巴瘤诊治专家共识 : 2016 年版 / 中国抗癌协会肿瘤
临床化疗专业委员会编著 . —北京 : 人民卫生出版社 , 2016
ISBN 978-7-117-22705-6

I. ①中… II. ①中… III. ①淋巴瘤 - 诊疗 IV. ①R733.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 112698 号

人卫智网 www.ipmph.com 医学教育、学术、考试、健康,
购书智慧智能综合服务平台
人卫官网 www.pmph.com 人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

中国淋巴瘤诊治专家共识 (2016 年版)

编 著: 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)
地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮 编: 100021
E - mail: pmph@pmph.com
购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830
印 刷: 三河市潮河印业有限公司
经 销: 新华书店
开 本: 787×1092 1/16 印张: 4
字 数: 70 千字
版 次: 2016 年 6 月第 1 版 2016 年 6 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 978-7-117-22705-6/R · 22706
定 价: 29.00 元
打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com
(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

《中国淋巴瘤诊治专家共识(2016 年版)》

专家组成员

顾问

孙 燕 中国医学科学院肿瘤医院内科
刘彤华 北京协和医院病理科
管忠震 中山大学肿瘤防治中心内科

组长

石远凯 中国医学科学院肿瘤医院内科

委员 (按姓氏笔画排序)

马 军 哈尔滨血液病肿瘤研究所血液科
王 昭 首都医科大学附属北京友谊医院血液科
王宁菊 宁夏医科大学总医院肿瘤内科
王华庆 天津市人民医院肿瘤内科
王秀丽 吉林大学第二医院肿瘤内科
王晋芬 山西省肿瘤医院病理科
牛作兴 山东省肿瘤医院内科
石远凯 中国医学科学院肿瘤医院内科
田 野 苏州大学第二附属医院放疗科
冯继锋 江苏省肿瘤医院内科
朱 军 北京大学肿瘤医院淋巴瘤科
朱宏丽 中国人民解放军总医院血液科
朱雄增 复旦大学附属肿瘤医院病理科
伍 钢 华中科技大学附属协和医院肿瘤放疗科
刘 霆 四川大学华西医院血液科
刘卫平 四川大学华西医院病理科

刘启发	南方医科大学南方医院血液科
刘艳辉	广东省人民医院病理科
江 滨	北京大学人民医院血液科
孙自敏	安徽省立医院血液科
杜 欣	广东省人民医院血液科
李 艳	中国医科大学附属第一医院血液科
李 薇	吉林大学第一医院血液肿瘤科
李小秋	复旦大学附属肿瘤医院病理科
李甘地	四川大学华西医院病理科
李玉富	河南省肿瘤医院血液科
李建勇	江苏省人民医院血液科
李晓玲	辽宁省肿瘤医院肿瘤内科
杨 瑜	福建省肿瘤医院内科
杨顺娥	新疆医科大学肿瘤医院内科
吴 宁	中国医学科学院肿瘤医院放射诊断科
吴密璐	青海大学附属医院肿瘤内科
吴德沛	苏州大学附属第一医院血液科
邱录贵	中国医学科学院血液病医院淋巴瘤诊疗中心
何小慧	中国医学科学院肿瘤医院内科
宋永平	河南省肿瘤医院血液科
张伟京	中国人民解放军第 307 医院淋巴瘤科
张明智	郑州大学第一附属医院肿瘤科
张清媛	哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内科
陈 强	福建医科大学附属协和医院内科
林桐榆	中山大学肿瘤防治中心内科
金 洁	浙江大学医学院附属第一医院血液科
周晓鸽	首都医科大学附属北京友谊医院病理科
周道斌	北京协和医院血液科
姜文奇	中山大学肿瘤防治中心内科
洪小南	复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科
高子芬	北京大学第三医院病理科
高玉环	河北医科大学第四医院血液科

黄慧强 中山大学肿瘤医院内科

秘书组 (按姓氏笔画排序)

刘 鹏 中国医学科学院肿瘤医院内科

杨 晟 中国医学科学院肿瘤医院内科

杨建良 中国医学科学院肿瘤医院内科

张长弓 中国医学科学院肿瘤医院内科

周生余 中国医学科学院肿瘤医院内科

秦 燕 中国医学科学院肿瘤医院内科

桂 琳 中国医学科学院肿瘤医院内科

通讯作者

石远凯 中国医学科学院肿瘤医院

电子邮箱: syuankai@cicams.ac.cn

淋巴瘤是全球常见的恶性肿瘤,随着人类对淋巴瘤疾病本质认识的不断深入,近年来临床诊断和治疗也有了很大的进步,特别是分子生物学技术和靶向治疗使淋巴瘤的分类更精细,治疗方案的选择更有针对性。

美国和欧洲的权威学术组织分别制定了淋巴瘤诊疗规范和指南,并且根据最新的研究结果适时更新,对淋巴瘤的规范化诊断和治疗起到了积极的作用。然而,由于东西方淋巴瘤患者在疾病类型、特点等方面存在差异,欧美国家制定的淋巴瘤诊疗指南和规范的依据又是欧美国家患者的研究结果,所以制定符合我国患者实际需求的诊疗指南和规范,以提高我国淋巴瘤患者的规范化诊断和治疗水平,具有广泛和迫切的临床需求,并且受到人们普遍关注。可喜的是,随着我国淋巴瘤临床研究水平的不断提高,基于我国患者的研究结果也越来越多。正是在这样的背景下,国家卫生和计划生育委员会医政医管局委托中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会组织全国的淋巴瘤专家,共同编写了《中国恶性淋巴瘤诊疗规范(2015年版)》,并且发表在《中华肿瘤杂志》2015年第二期上,国家卫生和计划生育委员会医政医管局下发文件(国卫医医护便函〔2015〕292号文件),要求全国医疗机构遵照执行。为了适应国内外淋巴瘤诊断和治疗技术快速发展的需要,中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会再次组织专家,在《中国恶性淋巴瘤诊疗规范(2015年版)》的基础上,编写了《中国淋巴瘤诊治专家共识(2016年版)》,力求全面反映这一年来国内外该领域的最新进展,特别是我国学者的研究成果。相信这些努力会对提高我国淋巴瘤规范化、正规化的诊断治疗水平起到积极的推动作用。

衷心感谢各位专家和中国医学科学院肿瘤医院内科淋巴瘤专业组的同道们为专家共识的编写付出的辛勤工作。

石远凯

国家癌症中心副主任

中国医学科学院肿瘤医院副院长

《中国淋巴瘤诊治专家共识(2016年版)》专家组组长

中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会主任委员

2016年5月28日

目 录

一、概述	1
二、淋巴瘤的诊断	2
三、淋巴瘤的分期	5
四、常见淋巴瘤病理类型的临床特点、诊断与治疗	6
(一) 霍奇金淋巴瘤	6
(二) 非霍奇金淋巴瘤	8
1. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤	8
2. 滤泡性淋巴瘤	13
3. 边缘区淋巴瘤	15
4. 慢性淋巴细胞白血病 / 小淋巴细胞淋巴瘤	17
5. 套细胞淋巴瘤	19
6. 伯基特淋巴瘤	21
7. 淋巴母细胞淋巴瘤	22
8. 外周 T 细胞淋巴瘤, 非特指型	23
9. 蕈样肉芽肿和 Sézary 综合征	24
10. 结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型	26
参考文献	28
附录 1 2008 年 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类	37
附录 2 淋巴瘤分期系统	40
附录 2.1 Ann-Arbor (Cotswolds 修订) 分期系统	40
附录 2.2 慢性淋巴细胞白血病 Rai 分期和 Binet 分期系统	40
附录 2.3 蕈样霉菌病和 Sézary 综合征分期	41

附录 2.4 Lugano 胃肠淋巴瘤分期系统	42
附录 3 淋巴瘤预后评分系统	43
附录 3.1 霍奇金淋巴瘤预后评分	43
附录 3.2 弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后评分	44
附录 3.3 滤泡性淋巴瘤预后评分	45
附录 3.4 套细胞淋巴瘤预后评分	46
附录 3.5 外周 T 细胞淋巴瘤(非特指型)预后评分	47
附录 4 淋巴瘤的 Cheson 疗效判定标准	48
附录 5 我国未批准上市、美国 FDA 批准上市用于治疗 淋巴瘤的主要新药及其适应证	49

一、概 述

淋巴瘤是我国常见的恶性肿瘤之一,2003 年至 2012 年,我国淋巴瘤的发病率约为 5/10 万^[1,2]。由于淋巴瘤病理类型复杂,治疗原则各有不同,为进一步规范我国淋巴瘤的诊疗行为,提高诊疗水平,改善患者预后,保障医疗质量和医疗安全,国家卫生和计划生育委员会医政医管局委托中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会,制定了《中国恶性淋巴瘤诊疗规范(2015 年版)》^[3],为了将国内外淋巴瘤诊断治疗研究的新进展应用到中国的临床诊疗工作中,中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会在《中国恶性淋巴瘤诊疗规范(2015 年版)》的基础上编写了本专家共识。

二、淋巴瘤的诊断

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

【临床表现】

淋巴瘤的症状包括全身症状和局部症状。全身症状主要有不明原因的发热、盗汗、体重下降、皮肤瘙痒和乏力等。局部症状取决于不同的受侵部位,最常见的表现为无痛性、进行性的淋巴结肿大。

【体格检查】

应特别注意全身浅表淋巴结及扁桃体肿大、肝脾肿大、皮肤病变、伴随体征和一般状态等。

【实验室检查】

应完成的实验室检查包括血常规、肝肾功能、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、 β_2 微球蛋白、血沉、乙型肝炎和丙型肝炎以及 HIV 等病毒检测、骨髓穿刺细胞学和(或)活检等。存在中枢神经系统受侵危险的患者应进行腰椎穿刺,予以脑脊液生化、常规和细胞学等检查。NK/T 细胞淋巴瘤患者,应进行外周血 EB 病毒 DNA 滴度检测。

【影像学检查】

常用的影像检查方法:计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)、超声和内镜等。

(1) CT:目前仍作为淋巴瘤分期、再分期、疗效评价和随诊的最常用影像学检查方法,对于无碘对比剂禁忌证的患者,应尽可能采用增强 CT。

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

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

(4) 超声: 一般不用于淋巴瘤的分期。对于浅表淋巴结和浅表器官(如睾丸、乳腺)病变的诊断和治疗后随访, 具有优势, 可以常规使用; 对于腹部、盆腔淋巴结可以选择性使用; 对于肝、脾、肾、子宫等腹盆腔实质性器官的评估, 可以作为 CT 和 MRI 的补充, 尤其是不能进行 CT 增强扫描时。超声可用于引导穿刺活检, 胸腔积液和腹水抽液及引流。

【病理学检查】

病理学检查是淋巴瘤诊断的主要手段。病理学检查的组织样本应首选切除病变或切取部分病变组织。对于淋巴结病灶, 应尽可能切除完整淋巴结。如病变位于浅表淋巴结, 应尽量选择颈部、锁骨上和腋窝淋巴结。粗针穿刺仅用于无法有效、安全地获得切除或切取病变组织的患者。初次诊断时, 最好是切除或切取病变组织, 对于复发患者, 如果无法获得切除或切取的病变组织标本, 可以通过粗针或细针穿刺获取的病变组织进行诊断。

淋巴瘤的病理诊断需综合应用形态学、免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)、遗传学和分子生物学技术以及流式细胞术等, 尚无一种方法可以单独定义为“金标准”。

(1) 形态学: 非常重要, 不同类型的淋巴瘤具有特征性、诊断性的形态学特点。

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

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

(4) 淋巴细胞抗原受体基因重排技术: 淋巴细胞受体基因单克隆性重排是淋巴瘤细胞的主要特征, 可用于协助鉴别淋巴细胞增殖的单克隆性与多克隆性, 以

及无法通过 IHC 诊断的淋巴瘤,是对形态学和 IHC 检查的重要补充。

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

(6) 流式细胞技术:对于发现新鲜组织、血液、骨髓或其他体液中的肿瘤细胞克隆有帮助,是其他病理学诊断方法的补充。

三、淋巴瘤的分期

Ann-Arbor 分期(Cotswolds 会议修订)是目前通用的霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma,HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma,NHL)的分期系统(见附录 2.1),更适用于 HL 和原发淋巴结的 NHL,而对于某些原发淋巴结外的 NHL,如慢性淋巴细胞白血病(见附录 2.2)、蕈样霉菌病和 Sézary 综合征(见附录 2.3)和原发胃肠道(见附录 2.4)的 NHL,有其专属的分期系统^[4,5]。

四、常见淋巴瘤病理类型的临床特点、诊断与治疗

(一) 霍奇金淋巴瘤

霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)是一种独特的淋巴系统恶性疾病,男性多于女性,男女之比为1.3:1~1.4:1。其发病年龄在欧美发达国家呈较典型的双峰分布^[6],分别在15~39岁和50岁以后;而包括中国在内的东亚地区,发病年龄多在30~40岁之间,呈单峰分布^[7]。

【临床表现】

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

【病理分类及诊断】

根据2008年版世界卫生组织(World Health Organization, WHO)造血与淋巴组织肿瘤分类^[8],HL分为经典型和结节性淋巴细胞为主型两大类型,经典型可分为4种组织学亚型,即富于淋巴细胞型、结节硬化型、混合细胞型和淋巴细胞消减型;结节性淋巴细胞为主型少见,约占HL的5%。

HL的形态学特征为正常组织结构破坏,在炎症细胞背景中散在异型大细胞。HL是起源于生发中心的B淋巴细胞肿瘤,Reed-Sternberg(R-S)细胞及变异型R-S细胞被认为是HL的肿瘤细胞。典型R-S细胞为双核或多核巨细胞,核仁嗜酸性,大而明显,细胞质丰富;若细胞表现为对称的双核则称为“镜影细胞”。结节性淋巴细胞为主型HL中的肿瘤细胞为淋巴细胞为主型(lymphocyte predominant, LP)细胞,过去称为淋巴细胞和组织细胞(lymphocytic-histocytic cell,

L-H 细胞),细胞核大、折叠,似“爆米花样”,故又称为爆米花(popcorn)细胞,其核仁小、多个、嗜碱性。诊断 HL 应常规检测的 IHC 标记物包括 CD45、CD20、CD15、CD30、PAX5、CD3 和 EBER。经典 HL 常表现为 CD15(+)或(-)、CD30(+),PAX5 弱(+),CD45(-)、CD20(-)或弱(+),CD3(-),多数病例 EBER(+). 结节性淋巴细胞为主型 HL 为 CD20(+),CD79a(+),BCL6(+),CD45(+),CD3(-),CD15(-),CD30(-),EBER(-)。在进行鉴别诊断时,需增加相应的标记物,如与间变大细胞淋巴瘤或弥漫大 B 细胞淋巴瘤等进行鉴别诊断。

【治疗原则】

(1) 结节性淋巴细胞为主型 HL:①ⅠA/ⅡA 期(无大肿块):观察或局部放疗;②ⅠB/ⅡB 期和ⅠA/ⅡA 期(有大肿块):化疗+局部放疗±利妥昔单抗治疗;③ⅢA 和ⅣA 期:化疗±利妥昔单抗±局部放疗,或局部放疗、利妥昔单抗单药治疗;④ⅢB 和ⅣB 期:化疗±利妥昔单抗±局部放疗^[9-11]。

一线化疗方案可选择 ABVD 方案(多柔比星+博来霉素+长春碱+达卡巴嗪)、CHOP 方案(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)、CVP 方案(环磷酰胺+长春新碱+泼尼松)、EPOCH 方案(依托泊苷+长春新碱+环磷酰胺+多柔比星+泼尼松)等±利妥昔单抗治疗。

(2) 经典型霍奇金淋巴瘤:①Ⅰ和Ⅱ期:化疗 2~6 周期+局部放疗。其中预后良好的早期 HL,ABVD 方案化疗 2~4 周期,联合局部放疗,未达完全缓解(complete response,CR)的患者可适当提高照射剂量。具有纵隔巨块、淋巴结直径>10cm 或存在 B 症状的早期预后不良的 HL,ABVD 方案化疗 4~6 周期,联合局部放疗,未达 CR 的患者可适当提高照射剂量。②Ⅲ和Ⅳ期:可以选择 ABVD 方案化疗 6~8 周期,未达 CR 或有大肿块的患者,联合局部放疗^[12-16]。

如果采用 PET-CT 评估疗效,化疗后 PET-CT 为阴性的患者,无论是否有大肿块,可以考虑不进行局部放疗。

初治患者的一线化疗方案包括 ABVD 方案、Stanford V 方案(多柔比星+长春碱+氮芥+长春新碱+博来霉素+依托泊苷+泼尼松)或增量 BEACOPP 方案(依托泊苷+多柔比星+环磷酰胺+长春新碱+博来霉素+泼尼松+丙卡巴肼)方案。复发难治的患者二线治疗方案包括 DHAP 方案(地塞米松+高剂量阿糖胞苷+顺铂)、DICE 方案(地塞米松+异环磷酰胺+顺铂+依托泊苷)、ESHAP 方案(依托泊苷+甲泼尼龙+高剂量阿糖胞苷+顺铂)、GDP 方案(吉西他滨+顺铂+地塞米松)、GVD 方案(吉西他滨+长春瑞滨+脂质体多柔比星)、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 + 长春瑞滨)、miniBEAM 方案(卡莫司汀 + 依托泊苷 + 阿糖胞苷 + 马法兰)和 MINE 方案(美司那 + 异环磷酰胺 + 米托蒽醌 + 依托泊苷)等。对于一般状态好的年轻患者,解救治疗缓解后,应该选择高剂量化疗联合自体造血干细胞移植(high dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation, HDC/AHSCT)作为巩固治疗,对于初治时未曾放疗的部位,也可局部放疗。

【预后因素】

见附录 3.1。

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

(2) 晚期 HL 的不良预后因素:国际预后评分(international prognostic score, IPS):①白蛋白 $<40\text{g/L}$;②血红蛋白 $<105\text{g/L}$;③男性;④年龄 ≥ 45 岁;⑤IV 期病变;⑥白细胞增多, $\geq 15 \times 10^9/\text{L}$;⑦淋巴细胞减少,占白细胞比例 $<8\%$ 和 / 或计数 $< 0.6 \times 10^9/\text{L}$ [17]。

(3) 早期 PET-CT 评估结果:无论诊断时分期早晚,化疗 2~3 周期后进行 PET-CT 评估,结果为阴性的患者,预后明显优于阳性患者 [18-20]。

(二) 非霍奇金淋巴瘤

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)是一组异质性的淋巴细胞增殖性疾病,起源于 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞或自然杀伤(natural killer, NK)细胞。下面介绍几种主要病理类型的 NHL。

1. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是 NHL 中最常见的类型,在欧美地区占成人 NHL 的 30%~40%,我国约占 35%~50% [12]。DLBCL 中位发病年龄为 50~70 岁,男性略多于女性。

【临床表现】

DLBCL 临床表现多样,依据原发部位和病变严重程度而不同,初起时多表现为无痛性淋巴结肿大,但淋巴结外的病变比例可达 40%~60%,可以原发于任