

· 指南与共识 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.22.001

重庆市弥漫大 B 细胞淋巴瘤临床诊疗路径*

国家卫生健康委员会淋巴瘤专科建设项目重庆专家组,重庆市中西医结合学会细胞治疗专委会,
重庆市医学会血液学分会淋巴瘤学组

[摘要] 淋巴瘤是血液系统第一高发肿瘤,其中弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是最常见的淋巴瘤亚型,临床表现和预后呈高度异质性。受国家卫生健康委员会淋巴瘤专科建设项目-重庆试点委托,为规范重庆市淋巴瘤诊治,根据目前国内外指南共识,并结合重庆市医疗卫生现况,特撰写重庆市 DLBCL 诊疗路径。该文从临床问诊查体、病理检查、分期、治疗、疗效评判和随访等方面全程化规范,以提高重庆市淋巴瘤诊疗水平。

[关键词] 弥漫大 B 细胞淋巴瘤;诊断;治疗;预后;临床路径

[中图分类号] R733.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)22-3361-07

Clinical pathway for the diagnosis and treatment of diffuse large B-cell lymphoma in Chongqing*

Chongqing Expert Group of Lymphoma Specialized Project of National Health Commission;
Cell Therapy Committee of Chongqing Association of Integrative Medicine;
Lymphoma Group, Chongqing Society of Hematology, Chongqing Medical Association

[Abstract] Lymphoma is the first high incidence of hematological malignancies in the world. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common subtype of lymphoma, with highly heterogeneous clinical manifestations and prognosis. Entrusted by the National Health Commission's lymphoma specialty construction project-Chongqing pilot project, based on the current consensus of domestic and international guidelines, and in combination with the current medical and health situation in Chongqing, a diagnostic and treatment pathway for DLBCL in Chongqing was hereby formulated. In order to improve the level of diagnosis and treatment of lymphoma, this article provided a set of comprehensive standardized methods from clinical consultation, physical examination, pathological examination, staging, treatment, curative effect evaluation and follow-up.

[Key words] diffuse large B cell lymphoma; diagnosis; therapeutic; prognosis; clinical pathway

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)是一种来源于成熟 B 淋巴细胞的侵袭性肿瘤,是最常见的非霍奇金淋巴瘤,占全部非霍奇金淋巴瘤的 25%~50%。DLBCL 临床异质性大,2022 年世界卫生组织血液肿瘤分类(第 5 版)中共列出了 18 种大 B 细胞淋巴瘤亚型^[1]。受国家卫生健康委员会淋巴瘤专科建设项目-重庆试点委托,为规范重庆市淋巴瘤诊治,提高重庆市淋巴瘤诊疗水平,结合重庆市患者、医疗条件等具体情况,特此制订 DLBCL (以非特指型为主)诊疗路径。

1 DLBCL 的诊断

1.1 临床表现

常以无痛性、进行性淋巴结肿大为主要表现,可

侵犯鼻腔、甲状腺、胃肠道、肺、骨骼、中枢及皮肤等结外器官,引起相应组织器官受损。因此,病史采集时需完整,注意相应组织器官损伤表现。患者可伴有 B 症状,包括:不明原因发热($>38\text{ }^{\circ}\text{C}$);不明原因的体重减轻 $>10\%$ (诊断前 6 个月内);盗汗(夜间大量出汗,需更换衣服及被褥)。

1.2 体格检查

(1)注意皮肤、鼻腔、浅表淋巴结、韦氏环、肝、脾等受累部位查体,如累及皮肤出现皮肤肿块、结节、溃疡、结节性红斑等;(2)睾丸淋巴瘤出现睾丸无痛性肿块;(3)乳腺淋巴瘤常表现为单侧乳腺肿块,以右侧侵犯多见。

1.3 病理检查

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研重点项目(2022ZDXM025);重庆市自然科学基金面上项目(CSTB2022NSCQ-MSX0841);陆军军医大学第二附属医院学科人才建设专项项目揭榜挂帅项目(2022XKRC001)。通信作者:高力, E-mail: gaotiantiantiger@163.com; 张曦, E-mail: zhangxxi@sina.com。

若高度怀疑淋巴瘤的患者,应尽快完善病理学检查。对于有浅表淋巴结病灶者建议尽量完整切除,对于深部病灶可进行粗针穿刺,细针穿刺活检标本不足以进行病理学评估。除形态学特征之外,对淋巴瘤的准确分类需要特殊检查,包括免疫组织化学、流式细胞术、荧光原位杂交和分子检测。粗针穿刺活检标本临床常用,但该标本常不足以进行完整的病理评估,只有在切除活检不可行的情况下,才应进行粗针穿刺活检。病理学检查是 DLBCL 诊断和分型的金标准,依据国内外淋巴瘤诊疗指南推荐^[2-3],免疫组织化学标记如下:(1) I 级推荐,CD20、CD3、CD5、CD10、CD21、CD45、BCL-2、BCL6、Ki-67、干扰素调节因子 4/多发性骨髓瘤基因 1(interferon regulatory factor 4/multiple myeloma oncogene 1, IRF4/MUM1)、MYC。(2) II 级推荐, cyclinD1、kappa/lambda、CD30、CD138、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)、疱疹病毒 8(human herpesvirus 8, HHV8)、SOX11;EB 病毒编码的小 RNA(Epstein-Barr virus-encoded small RNA, EBER)分子病理检测。

临床常用 Hans 系统根据免疫组织化学进行分类:通过检测生发中心 B 淋巴细胞(germinal center B cell, GCB)标志物(CD10、BCL6)和非 GCB(Non-GCB)标志物(IRF4/MUM1),将 DLBCL 分为 GCB 型和 Non-GCB 型(图 1)。根据免疫组织化学表达 MYC \geq 40%和 BCL-2 \geq 50%,定义为双表达淋巴瘤。通过荧光原位杂交检测伴有 MYC 和 BCL-2 基因重排称为双打击淋巴瘤。采用第二代测序技术(second generation sequencing techniques, NGS)测序 DLBCL 可分为 7 个亚型:MCD、BN2、N1、ST2、A53、EZB(MYC+)、EZB(MYC-)^[4],可检测患者是否含有 TP53 突变。

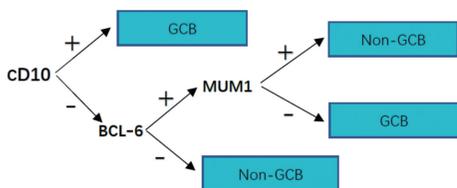


图 1 Hans 模型区分细胞起源

1.4 淋巴瘤分期相关检查

(1) 推荐正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography and computed tomography, PET/CT),建议患者在治疗前、中期和治疗结束行 PET/CT 检查评估分期及疗效。若不具备条件,可采用颈、胸、腹部及盆腔增强 CT 检查。根据淋巴结肿大部位可考虑浅表淋巴结和腹部 B 超检查,但不作为 DLBCL 疗效评判依据,仅供参考。(2) 骨髓检查包括骨髓细胞学和活检(骨髓活检标本至少应在 1.6 cm 以上)、骨髓免疫分型,以明确是否存在 DLBCL 累及。(3) 其他检查:疑似中枢神经系统(central nervous system, CNS)受累患者,基线推荐选择头颅 MRI 平扫+增强和弥散检查;并在无禁忌的情况下进行腰椎穿刺,留取脑脊液送检形态及流式细胞学检查,有条件者可行脑脊液 NGS 检测;而对于怀疑有眼及附属器受累的患者需进行全面的眼科检查,包括裂隙灯、眼底等相关检查。考虑淋巴瘤累及胃肠道的患者行胃镜或超声胃镜、电子纤维结肠镜检查。

1.5 淋巴瘤治疗前重要脏器评估相关检查

(1) 血液指标:血常规、肝肾功能、心肌酶谱及血糖等。(2) 病毒指标:乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、梅毒,异常者需完善病毒 DNA 或者 RNA 载量或行确证试验。EB 病毒抗体及核酸根据患者情况选做(EB 病毒阳性大 B 细胞淋巴瘤及免疫组织化学 EBER 检测阳性必做)。(3) 心功能评估:心电图和心脏彩超。根据患者既往心血管病史选做动态心电图或计算机体层血管成像(CT angiography, CTA)检查等。(4) 感染的评估:患者若有发热等疑似感染的症状,根据情况进行肺部 CT 检查、病原微生物 NGS 测序、血培养及炎症指标、降钙素原检测,注意与淋巴瘤发热相鉴别。

2 DLBCL 的分期和预后评估

2.1 分期

DLBCL 分期参照 2014 版 Lugano 分期标准^[5];胃肠道淋巴瘤分期参照原发胃肠道淋巴瘤 Lugano 分期标准^[6],见表 1、2。

表 1 2014 版淋巴瘤 Lugano 分期标准(CT、MRI 或 PET/CT 作为分期检查方法)

分期	标准
局限期	I 期:仅侵及单一的区域淋巴结(I),或侵及单一结外器官不伴有淋巴结受累(IE) II 期:侵及 \geq 2 个淋巴结区域,但均在膈肌同侧(II),可伴有同侧淋巴结区域相关局限性结外器官受累(II E),如甲状腺受累伴颈部淋巴结受累,或纵隔淋巴结受累直接延伸至肺脏受累 II 期大包块:II 期伴有大包块者
进展期	III 期:侵及膈肌上下淋巴结区域,或侵及膈上淋巴结+脾受累(III S) IV 期:侵及淋巴结引流区域之外的结外器官(IV)

2.2 预后

临床分期不是决定淋巴瘤患者预后的最关键因素。DLBCL 预后评估是选择临床治疗方案的决定因素之一。国际预后指数 (international prognostic index, IPI) 是 DLBCL 患者预后的经典评价系统。对于年龄 ≤ 60 岁的患者, 可以采用年龄调整的 IPI (age-adjusted IPI, aaIPI)。另外, 在 IPI 基础上将年龄和乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 进一步细化形成的美国国立综合癌症网络-IPI (National Comprehensive Cancer Network-IPI, NCCN-IPI), 能更准确地预测患者预后, 见表 3^[7-8]。由 IPI 中的 5 个危险因素和肾脏/肾上腺累及组成的 CNS-IPI (表 4)^[9], 将患者分为低危 (0~1 分)、中危 (2~3 分)、高危 (4~6 分), 用于预测患者中枢神经系统淋巴瘤 (central nervous system lymphoma, CNSL) 复发风险。

表 2 原发胃肠道淋巴瘤 Lugano 分期

分期	侵犯范围
I 期	局限于胃肠道; 单个原发灶或多发非连续病灶
II 期	扩散到腹腔
	II 1: 局部淋巴结受累
	II 2: 远处淋巴结受累
	II E: 突破浆膜层累及邻近器官或组织
IV 期	弥漫性受累或伴有膈上淋巴结受累, 或累及远处结外器官

3 DLBCL 的规范治疗

3.1 初治 DLBCL

利妥昔单抗联合 CHOP 方案的免疫化疗可使 70%~85% 的 IPI 评分低危患者获得长期生存及临床治愈。而 IPI 评分 ≥ 3 分或一些特殊类型的高危 DLBCL 患者接受 R-CHOP 方案治疗 5 年总生存率低于 50%。因而初诊的 DLBCL 根据患者年龄、身体状况、分期和 IPI, 以及肿瘤的免疫和分子表型、分子分型等特征采用分层的治疗方案。根据国内外文献和指南, 依据分期对初诊 DLBCL 患者可采用以下整体治疗策略。

(1) I~II 期非大肿块 (< 7.5 cm) DLBCL: 一线治疗包括 R-CHOP 方案 $\times 3$ 个疗程, 并对受累部位/淋巴结进行放疗; 或 R-CHOP 方案 $\times 4$ 个疗程 + 2 个疗程利妥昔单抗治疗 (IPI 评分 = 0 分); 或 R-CHOP 方案 $\times 6$ 个疗程 \pm 受累部位/淋巴结放疗。(2) I~II 期伴大肿块 (≥ 7.5 cm): 一线治疗 R-CHOP 方案 $\times 6$ 个疗程, 对部分患者受累部位/淋巴结进行放疗; 初始大肿块 (> 7.5 cm) 部位放疗。(3) III~IV 期: 推荐临床研究; 一线治疗包括使用 R-CHOP 方案或 R-DA-EPOCH 方案或 Pola + R-CHP 方案进行化疗 (化疗方案见表 5); 初始大肿块 (> 7.5 cm) 部位放疗。(4) 对

于老龄或不适合标准化疗的患者, 注意化疗剂量减量及避免心脏毒性药物, 可以考虑 R-GemOx、R-mini-CHOP、R-CDOP、R-CEPP、R-GCVP 等或靶向治疗为主的无化疗方案, 如 R2、BTKi + R2。(5) 其他治疗: ①根据基因和免疫表型等, 部分患者可考虑联合靶向药物治疗, 如 BTKi、免疫调节剂、表观遗传学药物等; ②维持治疗, 60~80 岁初治患者经 R-CHOP 方案治疗后完全缓解 (complete response, CR) 或部分缓解 (partial response, PR), 可以考虑来那度胺维持^[10]。③CNSL 预防, 建议对 CNS-IPI 高危、HIV 感染、DLBCL/高级别 B 细胞淋巴瘤 MYC 和 BCL-2 重排, 以及存在淋巴瘤累及睾丸、乳腺、子宫、副鼻窦、硬膜外、骨、骨髓的患者进行 CNS 预防。推荐这些患者进行内注射氨甲蝶呤 (methotrexate, MTX)、阿糖胞苷 (cytosine arabinoside, Ara-C) 或大剂量 (high-dose, HD)-MTX (≥ 3.0 g/m²) 静脉滴注作为预防, 若患者同时存在 CNS 实质受累, 应考虑将 HD-MTX (≥ 3.0 g/m²) 加入治疗方案。(6) 自体造血干细胞移植: 高危弥漫大 B 细胞淋巴瘤 IPI 评分 3~5 分或 aaIPI 评分 2~3 分^[11-12]; DLBCL/高级别 B 细胞淋巴瘤, 伴 MYC 和 BCL-2 重排的患者可考虑一线采用自体造血干细胞移植进行巩固。

表 3 推荐预后因素评估

预后模型	危险因素	分值 (分)	危险分层	分值 (分)
IPI	年龄 > 60 岁	1	低危组	0~1
	LDH $>$ 正常值	1	低中危组	2
	ECOG-PS 评分 2~4 分	1	中高危组	3
	III~IV 期	1	高危组	4~5
	结外累及部位 > 1 个	1		
aaIPI	年龄 ≤ 60 岁		低危组	0
	LDH $>$ 正常值	1	低中危组	1
	ECOG-PS 评分 2~4 分	1	中高危组	2
	III~IV 期	1	高危组	3
NCCN-IPI	年龄			
	$> 40 \sim \leq 60$ 岁	1	低危组	0~1
	$> 60 \sim < 75$ 岁	2	低中危组	2~3
	≥ 75 岁	3	中高危组	4~5
	LDH		高危组	6~8
	$> 1 \sim \leq 3$ 倍正常值	1		
	> 3 倍正常值上限	2		
	ECOG-PS 评分 ≥ 2 分	1		
III~IV 期	1			
结外累及重要脏器*	1			

ECOG: 美国东部肿瘤协作组; PS: 体能状态; *: 包括骨髓、CNS、肝脏/胃肠道、肺。

3.2 复发/难治患者

(1)定义:指经过标准或常规一线方案治疗 2 个周期后病情进展,或者 4 个周期后未能达到完全缓解,或者经过治疗后达到完全缓解但治疗结束后 1 年内出现复发。对于复发患者,1 年内复发属于早期复发,1 年后复发属于晚期复发。早期复发特别是半年内复发的患者,预后较差。(2)复发/难治患者强调再次活检的必要性,推荐病理组织 NGS 测序检查。(3)治疗方案:最佳挽救性方案尚未明确,推荐选择与 CHOP 方案无交叉耐药的二线方案化疗、新药联合或者参加临床试验的个体化方案。二线方案中可以应用 R-ICE、R-DHAP、R-GDP、R-MINE、BR 或 R-GemOx 等方案,见表 5。维泊妥珠单抗(Pola)、塞利尼索、BCL-2 抑制剂、磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase,PI3k)抑制剂、Tafasitamab 等新药单用或联合治疗^[13]。针对原发难治或 1 年内复发患者推

荐嵌合抗原受体 T 细胞治疗(chimeric antigen receptor T cell therapy,CAR-T 细胞治疗)^[14]。化疗敏感疗效到达部分缓解以上且具备移植条件的患者则行自体造血干细胞移植。若患者不具备移植条件或治疗后仍为疾病稳定(stable disease,SD)或疾病进展(progressive disease,PD),则进入临床试验、CAR-T 细胞治疗或最佳支持治疗。

表 4 CNS-IPI 评分

项目	分值(分)	危险分层	0 分
年龄>60 岁	1	低危	0~1
分期Ⅲ~Ⅳ期	1	中危	2~3
ECOG-PS 评分≥2 分	1	高危	4~6
结外病变≥2 个	1		
LDH>正常值	1		
肾脏/肾上腺累及	1		

ECOG:美国东部肿瘤协作组;PS:体能状态。

表 5 化疗方案及剂量

化疗方案	周期	药物与剂量
一线方案		
R-CHOP 方案	每 21 天重复	利妥昔单抗 375 mg/m ² ,第 0 天;环磷酰胺 750 mg/m ² ,第 1 天;多柔比星 40~50 mg/m ² ,第 1 天;长春新碱 1.4 mg/m ² ,第 1 天(最大剂量 2 mg);泼尼松 100 mg,第 1~5 天
R-CHOEP 方案	每 21 天重复	利妥昔单抗 375 mg/m ² ,第 0 天;环磷酰胺 750 mg/m ² ,第 1 天;多柔比星 40~50 mg/m ² ,第 1 天;长春新碱 1.4 mg/m ² ,第 1 天;依托泊苷 100 mg/m ² ,第 1~3 天;泼尼松 100 mg,第 1~5 天
R-miniCHOP 方案	每 21 天重复	利妥昔单抗 375 mg/m ² ,第 0 天;环磷酰胺 400 mg/m ² ,第 1 天;多柔比星 25 mg/m ² ,第 1 天;长春新碱 1 mg,第 1 天;泼尼松 40 mg/m ² ,第 1~5 天
R-DA-EPOCH 方案	每 21 天重复	利妥昔单抗 375 mg/m ² ,第 0 天;依托泊苷 50 mg/(m ² ·d),第 1~4 天,96 h 连续输注;长春新碱 0.4 mg/(m ² ·d),第 1~4 天,96 h 连续输注;多柔比星 10 mg/(m ² ·d),第 1~4 天,96 h 连续输注;环磷酰胺 750 mg/m ² ,第 5 天;泼尼松 60 mg/(m ² ·d),第 1~5 天
Pola-R-CHP 方案	每 21 天重复	利妥昔单抗 375 mg/m ² ,第 1 天;维泊妥珠单抗 1.8 mg/kg,第 1 天;环磷酰胺 750 mg/m ² ,第 1 天;多柔比星 50 mg/m ² ,第 1 天;泼尼松 100 mg,第 1~5 天
二线方案		
R-DHAP 方案	每 21 天重复	利妥昔单抗 375 mg/m ² ,第 0 天;地塞米松 40 mg/d,第 1~4 天(酌情调整);顺铂 100 mg/m ² ,24 h 连续输注,第 1 天;阿糖胞苷 2 g/m ² ,每 12 小时 1 次,第 2 天
R-ICE 方案	每 21 天重复	利妥昔单抗 375 mg/m ² ,第 0 天;异环磷酰胺 5 g/m ² ,第 2 天(100%剂量美司钠解救);卡铂(按照 AUC=5 计算,单次剂量≤800 mg),第 2 天;依托泊苷 100 mg/m ² ,第 1~3 天
R-GDP 方案	每 21 天重复	利妥昔单抗 375 mg/m ² ,第 0 天;吉西他滨 1 000 mg/m ² ,第 1,8 天;顺铂 75 mg/m ² ,第 1 天;地塞米松 40 mg/d,第 1~4 天
R-ESHAP 方案	每 21 天重复	利妥昔单抗 375 mg/m ² ,第 0 天;依托泊苷 60 mg/m ² ,第 1~4 天;甲泼尼龙 500 mg,第 1~4 天;顺铂 25 mg/m ² ,每 6 小时 1 次,连续输注,第 1~4 天;阿糖胞苷 2 g/m ² ,第 5 天
R-GemOx 方案	每 14 天重复	利妥昔单抗 375 mg/m ² ,第 0 天;吉西他滨 1 000 mg/m ² ,第 1 天;奥沙利铂 100 mg/m ² ,第 1 天
R-MINE 方案	每 21 天重复	利妥昔单抗 375 mg/m ² ,第 0 天;异环磷酰胺 1.33 g/m ² ,第 1~3 天(100%剂量美司钠解救);米托蒽醌 8 mg/m ² ,第 1 天;依托泊苷 65 mg/m ² ,第 1~3 天
R2 方案	每 28 天重复	利妥昔单抗 375 mg/m ² ,第 0 天;来那度胺 20~25 mg,第 1~21 天

续表 5 化疗方案及剂量

化疗方案	周期	药物与剂量
iR2 方案	每 28 天重复	利妥昔单抗 375 mg/m ² , 第 0 天; 伊布替尼 560 mg, 第 1~21 天; 来那度胺 25 mg, 第 1~21 天
Pola-BR 方案	每 21 天重复	利妥昔单抗 375 mg/m ² , 第 1 天; 维泊妥珠单抗 1.8 mg/kg, 第 1 天; 苯达莫司汀 90 mg/m ² , 第 1~2 天
BR 方案	每 21 天重复	利妥昔单抗 375 mg/m ² , 第 1 天; 苯达莫司汀 90 mg/m ² , 第 1~2 天
Tafasitamab+R 方案	每 28 天重复	Tafasitamab 12 mg/kg(第 1 个周期: 第 1、4、8、15、22 天; 第 2、3 个周期: 第 1、8、15、22 天; 第 4 个周期及后续每个周期: 第 1、15 天); 来那度胺 25 mg, 第 1~21 天
Loncastuximab 方案	每 21 天重复	第 1~2 个周期: 0.15 mg/kg, 第 1 天; 第 3 个周期及后续每个周期: 0.075 mg/kg, 第 1 天

AUC: 药物浓度下的曲线下面积。

4 疗效评估及随访

4.1 疗效评估方法

疗效评估优先推荐 PET/CT, 采用 2014 版 Lugano 修订标准^[5], 分为影像学缓解(CT/MRI 评估疗效)和代谢缓解(PET/CT 评估疗效), 见表 6。

4.2 疗效评估时间

治疗期间, 每 3~4 个周期进行影像学检查和疗效评估。如采用 PET/CT 检查, 可在末次化疗后 6~8 周、或放疗结束后 8~12 周进行; 如采用 CT 或 MRI 检查, 可在全部治疗结束后 4 周进行。

表 6 2014 版 Lugano 疗效评价标准

疗效	病灶区域	PET/CT 评效(代谢缓解)	CT 评效(影像学缓解)
完全缓解	淋巴结及结外受累部位	5PS 评分 1、2、3* 分, 伴或不伴有残余病灶(注: 韦氏环、结外高代谢摄取器官如脾脏或粒细胞集落刺激因子刺激后的骨髓, 代谢可能高于纵隔/肝血池, 此时评判完全缓解应与本底水平相比)	靶病灶(淋巴结)Ldi≤1.5 cm; 无结外病灶
	不可测病灶	不适用	消失
	器官增大	不适用	恢复正常
	新发病灶	无	无
	骨髓	骨髓无 ¹⁸ F-FDG 亲和性病灶	形态学正常, 若不确定需行免疫组织化学确定阴性
部分缓解	淋巴结及结外受累部位	5PS 评分 4~5 分, 伴摄取较基线减低, 残余病灶可为任意大小; 中期评估, 上述情况提示治疗有效; 终末期评估, 上述情况提示疾病尚有残留	最多 6 个靶病灶 SPD 降低≥50%, 若病灶过小 CT 无法测量, 5 mm×5 mm 为默认值, 不可见病灶为 0 mm×0 mm
	不可测病灶	不适用	消失/正常, 残余病灶/病灶未增大
	器官增大	不适用	脾脏长径缩小>原长径增大值的 50%; 常默认脾脏正常大小 13 cm, 若原为 15 cm, 判断部分缓解需长径<14 cm
	新发病灶	无	无
	骨髓	残存摄取高于正常骨髓但较基线减低; 如果骨髓持续存在结节性局部异常改变, 需 MRI 或活检或中期评估来进一步诊断	不适用
疾病稳定	靶灶点(淋巴结/结节性肿块、结外病灶)	无代谢反应; 中期/终末期评效 5PS 评分 4~5 分、代谢与基线相比无明显改变	最多 6 个靶病灶 SPD 增大<50%, 无疾病进展证据
	不可测病灶	不适用	未达疾病进展
	器官增大	不适用	未达疾病进展
	新发病灶	无	无
	骨髓	同基线	不适用

续表 6 2014 版 Lugano 疗效评价标准

疗效	病灶区域	PET/CT 评效(代谢缓解)	CT 评效(影像学缓解)
疾病进展	单独的靶病灶(淋巴结/结节性肿块、结外病灶)	5PS 评分 4~5 分伴摄取较基线增加,和/或中期或终末期评效时出现新发摄取增高	至少 1 个靶病灶进展即可诊断,淋巴结/结外病灶需同时符合下述要求:Ldi>1.5 cm,PPD 增加 $\geq 50\%$ (较最小状态),Ldi 或 SDi 较最小状态增加 0.5 cm(≤ 2 cm 病灶)或 1.0 cm(> 2 cm 病灶);脾脏长径增长 $>$ 原长径增大值的 50%,常默认脾脏正常长径 13 cm,若原为 15 cm,判断疾病进展需长径 > 16 cm;若基线无脾大,长径需在基线基础上至少增加 2 cm;新出现或复发的脾大
	不可测病灶	无	新发病灶或原有不可测病灶明确进展
	新发病灶	出现淋巴瘤相关新发高代谢灶(排除感染、炎症等),若未明确性质需行活检或中期评估	原已缓解病灶再次增大;新发淋巴结任意径线 > 1.5 cm;新发淋巴结任意径线 > 1.0 cm,若径线 < 1.0 cm 需明确该病灶是否与淋巴瘤相关;明确与淋巴瘤相关的任意大小的病灶
	骨髓	新发或复发的高 18 F-FDG 摄取	新发或复发的骨髓受累

5PS:5 分法标准;Ldi:病灶最长径; 18 F-FDG: 18 F-氟代脱氧葡萄糖;SDi:垂直于 Ldi 的病灶最短径;PPD:单个病灶 Ldi 与 SDi 的乘积;SPD:多个病灶 PPD 之和;* :在多数患者中提示标准治疗下预后较好,特别对于中期评估患者,但在某些阶梯治疗的临床试验中,3 分被认为治疗效果不佳,需要避免治疗不足,Deauville 的 PET 评效 5 分法:1 分,摄取 \leq 本底;2 分,摄取 \leq 纵膈血池;3 分,纵膈血池 $<$ 病灶摄取 \leq 肝血池;4 分,摄取 $>$ 肝血池(轻度);5 分,摄取 $>$ 肝血池(显著,SUV_{max} > 2 倍肝血池)或新发病灶;X 分,新发摄取异常,考虑与淋巴瘤无关。

4.3 治疗后随访

患者治疗总疗程完毕,经医生评估后可进入随访期。治疗结束后第 1~2 年每 3 个月复查 1 次,第 3~5 年每 6 个月复查 1 次,此后每年复查 1 次维持终生。随访检查内容包括体格检查、浅表淋巴结 B 超,CT 检查建议间隔 3~6 个月或可疑复发时。通常不推荐 PET/CT 作为随访检查手段,因存在一定的假阳性且不符合经济学效应。对于随诊中 CT 检查可疑复发的患者可再次进行 PET-CT 检查。

5 不良事件管理

5.1 乙型病毒性肝炎预防^[15]

(1)HBV 表面抗原(HBV antigen,HBsAg)阳性患者:进行免疫化疗后,无论其 HBV DNA 是否可以检测到,都需要进行预防性抗病毒治疗。(2)HBsAg 阴性、乙型肝炎核心抗体(hepatitis B core antibody,抗-HBc)阳性患者:在接受含糖皮质激素和利妥昔单抗的化疗方案时,仍有较高的 HBV 再激活风险,需要进行预防性抗病毒治疗。(3)HBsAg 阴性、抗-HBc 阴性患者:进行免疫化疗后发生 HBV 再激活的风险较低,故不常规进行预防性抗病毒治疗。

针对 HBV DNA 拷贝数阳性患者,待 DNA 降至 2 000 IU/mL 以下再开始利妥昔单抗治疗。慢性 HBV 携带者和非活动性 HBsAg 携带者,或 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性且采用核苷(酸)类似物预防治疗者,当化疗、靶向治疗及免疫抑制剂治疗结束后,应继续抗病毒治疗 6~12 个月;对应用 B 淋巴细胞单克隆抗体或造血干细胞移植患者,治疗结束至少 18 个月

后可考虑停用抗 HBV 药物。抗 HBV 药物停用后应随访 12 个月,其间每 1~3 个月监测 HBV DNA 及肝脏生物化学指标。

5.2 卡氏肺孢子虫肺炎预防

使用 CD20 单抗、布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase,BTK)抑制剂的患者常规使用复方磺胺甲噁唑预防,0.48 g/d,长期预防。

5.3 HD-MTX

监测 MTX 血药浓度,根据血药浓度予以四氢叶酸解救,同时予以水化碱化。

5.4 肿瘤溶解综合征(tumor lysis syndrome, TLS)

对于肿瘤负荷高的患者,需要警惕 TLS 发生,动态监测尿量、肌酐、尿酸、电解质。化疗前 24~48 h 静脉补液,持续治疗至化疗完成后 48~72 h。若患者出现了 TLS^[16]:(1)高尿酸血症,别嘌呤醇联合碱化利尿,应持续用至治疗结束后 2~3 d。(2)高磷血症,持续水化、限制磷的摄入、氢氧化铝凝胶口服,病情严重者可进行血液净化治疗。(3)低钙血症,无症状者可暂不治疗,否则加重钙磷沉积。如血钙 ≤ 1.75 mmol/L 或低于基础值的 25%、有症状者(如心律失常、手足抽搐等)予以葡萄糖酸钙静脉推注。(4)高钾血症,控制高钾防止致死性心律失常。完善心电图、血气分析,明确患者尿量,补液、静脉应用葡萄糖、胰岛素、钙剂。若高钾血症仍不能控制,应及时行透析治疗。

5.5 心脏毒性防治

蒽环类药物是 DLBCL 一线治疗 R-CHOP 方案中最有效的单一组分,但其也与显著的心脏毒性相

关。老年患者和伴基础心脏合并症的患者为减少心脏毒性,定期监测心功能,避免使用心脏毒性较大的药物,治疗上可减低剂量(例如 R-miniCHOP);换用多柔比星脂质体制剂减少心肌药物蓄积;蒽环类药物输注(连续/缓慢静脉输注,而非静脉推注)及右丙亚胺合并给药。

5.6 消化道出血、穿孔预防

胃肠道淋巴瘤病灶为巨大溃疡的 DLBCL 患者,初始治疗时暂缓激素治疗,化疗药物拆分使用,预防溃疡出血穿孔。

执笔人:李佳丽(陆军军医大学附属新桥医院);曾东风(陆军特色医学中心);田小波(陆军军医大学西南医院);南映瑜(重庆大学附属肿瘤医院);张红宾(重庆医科大学附属第一医院)

参与路径讨论的专家(按姓氏汉语拼音排序):蔡辉(重庆市丰都县人民医院);陈建林(重庆市石柱县人民医院);方亮(重庆市第九人民医院);高力(陆军军医大学附属新桥医院);何丽(重庆医科大学附属永川医院);解小红(重庆大学附属三峡医院);李国均(重庆医科大学附属第一医院合川医院);李佳丽(陆军军医大学附属新桥医院);李云龙(江苏省人民医院重庆医院/重庆市綦江区人民医院);刘恩强(重庆大学附属黔江医院);罗青松(重庆市南川区人民医院);罗章琴(重庆医科大学附属永川医院);南映瑜(重庆大学附属肿瘤医院);彭春芳(重庆大学附属江津医院);饶军(陆军军医大学附属新桥医院);沈亚莉(重庆医科大学附属儿童医院);石蕾(重庆市铜梁区人民医院);舒华娥(重庆市开州区人民医院);田小波(陆军军医大学西南医院);王欣(重庆医科大学附属第一医院);魏霞(重庆医科大学附属第三医院);夏徐(重庆市垫江县中医院);项颖(重庆大学附属肿瘤医院);许国发(重庆大学附属涪陵医院);杨涛(重庆大学附属肿瘤医院);杨嫫(江苏省人民医院重庆医院/重庆市綦江区人民医院);杨再亮(重庆大学附属涪陵医院);张榜硕(重庆大学附属三峡医院);曾东风(陆军特色医学中心);张红宾(重庆医科大学附属第一医院);张曦(陆军军医大学附属新桥医院);张扬(重庆医科大学附属璧山医院);赵瑜(重庆市第九人民医院);周慷(重庆医科大学附属第二医院)

参考文献

[1] 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.

[2] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in B-Cell lym-

phomas (Version 6. 2023)[EB/OL]. (2023-07-07)[2023-10-12]. https://www.nccn.org/guidelines/category_1.

- [3] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤诊疗指南 2023[M]. 北京:人民卫生出版社,2023.
- [4] WRIGHT G W, HUANG D W, PHELAN J D, 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.
- [5] CHESON B D, FISHER R I, BARRINGTON S F, 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.
- [6] JUÁREZ-SALCEDO L M, SOKOL L, CHAVEZ J C, et al. Primary gastric lymphoma, epidemiology, clinical diagnosis, and treatment[J]. *Cancer Control*, 2018, 25(1):1073274818778256.
- [7] JELICIC J, JUUL-JENSEN K, BUKUMIRIC Z, et al. Prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a population-based comparison and validation study of multiple models [J]. *Blood Cancer J*, 2023, 13(1):157.
- [8] WARNNISSORN N, KANITSAP N, NIPARUCK P, et al. External validation and comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP to predict 2-year progression-free survival[J]. *Hematology*, 2022, 27(1):1237-1245.
- [9] FISCHER T, ZING N P, FORTIER S C, et al. Application of the Central Nervous System International Prognostic Index (CNS-IPI) score in daily practice: a retrospective analysis apart from the clinical trial at two centers in Brazil[J/OL]. *Hematol Transfus Cell Ther.* (2023-03-21)[2023-10-12]. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.02.003>.
- [10] THIEBLEMONT C, TILLY H, GOMES DASILVA 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. (下转第 3375 页)