

套细胞淋巴瘤诊断与治疗 中国专家共识(2016年版)

中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会、中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组、
中国抗淋巴瘤联盟

The consensus of the diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma in China (2016 version)

Hematology Oncology Committee of China Anti-Cancer Association; Leukemia & Lymphoma Group Society of Hematology at Chinese Medical Association; Union for China Lymphoma Investigators

Corresponding author: Qiu Lugui, Institute of Hematology & Blood Disease Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China, Email: qiulg@ihcams.ac.cn; Ma Jun, Harbin Institute of Hematology & Oncology, Harbin 150010, China, Email: majun0322@126.com

套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)是一种B细胞淋巴瘤亚类,占非霍奇金淋巴瘤(NHL)的6%~8%^[1]。由于其独特的组织形态学、免疫表型及细胞遗传学特征而广受关注。随着研究的深入,MCL的生物学行为、诊断标准、治疗原则等均已较成熟。由于临床少见,国内对MCL的研究尚处于初期阶段,对其诊断和治疗存在认识的不统一性和不规范性,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会、中华医学会血液学分会以及中国抗淋巴瘤联盟组织国内相关的血液肿瘤与血液病理学专家经过多次讨论,制订本版中国MCL诊断与治疗专家共识,供相关医务工作者临床应用参考。

一、定义

MCL是起源于淋巴结套区的B细胞淋巴瘤,细胞遗传学t(11;14)(q13;q32)异常导致Cyclin D1核内高表达是其特征性标志;患者以老年男性为主,

结外侵犯常见,兼具侵袭性淋巴瘤的侵袭性和惰性淋巴瘤的不可治愈性特点。

二、诊断、鉴别诊断、分期和预后

(一)诊断

1. MCL的临床特征:中位发病年龄约60岁,男、女比例为2~4:1。80%以上的患者诊断时处于疾病晚期(Ann Arbor III~IV期),表现为淋巴结肿大、肝脾肿大及骨髓受累,其他常见的结外受累部位为胃肠道和韦氏环,部分患者有明显的淋巴细胞增多,类似于慢性(或幼)淋巴细胞白血病。应用流式细胞术检测则几乎所有患者均有外周血/骨髓受累。

2. 组织形态学特征:MCL主要发生于淋巴结或脾脏滤泡的套细胞区。典型的MCL常由形态单一、小到中等大小淋巴细胞构成,核不规则,染色质浓聚、核仁不明显,胞质较少。10%~15%的MCL细胞形态呈“母细胞样变”,母细胞变异型又可分为经典性母细胞变异型和多形性母细胞变异型,这些患者临床侵袭性较高,预后差。

组织病理学表现为淋巴结呈弥漫性、结节状、套区型或少数滤泡性生长模式。少部分患者仅仅侵犯淋巴结套区的内套层内或仅表现为套区变窄,称之为原位套细胞肿瘤(ISMCN)。

3. 免疫表型特征:瘤细胞为单克隆性B淋巴细胞,表达成熟B细胞相关抗原。典型的免疫表型为CD5、CD19、CD20阳性,CD23和CD200^[2]阴性或弱阳性,CD43阳性,强表达sIgM或IgD,但CD10、CD11c和BCL6常阴性。我国MCL患者CD23阳性率近50%,高于国外报道,而sIgM阳性率仅50%,低于国外报道^[3]。免疫组化染色几乎所有患者均Cyclin D1和BCL2阳性(包括少数CD5阴性MCL)。Cyclin D1核内强阳性是MCL特异性的免疫标志,少部分患者Cyclin D1阴性,但Cyclin D2或Cyclin D3阳性,SOX11阳性。

值得注意的是Cyclin D2、Cyclin D3在其他B细

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.09.002

基金项目:国家科技支撑计划(2014BAI09B12)

通信作者:邱录贵,中国医学科学院北京协和医学院血液学研究所、血液病医院 300020, Email: qiulg@ihcams.ac.cn; 马军,哈尔滨血液病肿瘤研究所 150010, Email: majun0322@126.com

胞淋巴瘤中也表达,不具有特异性,SOX11在其他类型的惰性B细胞淋巴瘤中不表达,故其阳性对MCL具有一定特异性,是Cyclin D1/t(11;14)阴性MCL患者的重要诊断性标记^[4]。

4. 细胞及分子遗传学特征:染色体t(11;14)(q13;q32)异常导致CCND1基因与免疫球蛋白重链(IGH)基因易位被认为是MCL的遗传学基础,见于95%以上的MCL患者。该遗传学异常导致细胞周期蛋白Cyclin D1高表达,引起细胞周期紊乱,从而导致发病。<5%的MCL患者可无t(11;14)异常,但常伴有Cyclin D2或Cyclin D3过表达^[5],55%可伴有CCND2基因重排,主要与免疫球蛋白轻链基因发生易位^[4]。

80%以上的MCL继发其他遗传学异常,包括获得性异常:3q26(31%~50%)、7p22(16%~34%)和8q24(17%~19%,MYC);以及缺失性异常:1p21-p22(29%~50%)、6q23-q27(23%~36%)、9p21(10%~36%)、11q22(21%~57%)、13q12-q13(43%~54%)、13q14-q34(25%~55%)和17p13-pter(22%~45%)^[6]。12三体也可见于25%的患者。荧光原位杂交技术(FISH)检测1/3的MCL患者可出现MYC基因获得/扩增和(或)TP53基因缺失^[7]。

5. 诊断与分型:

(1)诊断:主要依据典型的组织形态学特征、B细胞免疫组化Cyclin D1核内阳性和(或)t(11;14)(q13;q34)异常。如因各种原因无法进行组织学检查,而肿瘤细胞免疫表型符合典型MCL、常规染色体核型分析或FISH检出t(11;14)(q13;q32)异常亦可诊断MCL。

如果组织形态学特征符合典型MCL表现,但Cyclin D1和t(11;14)(q13;q32)均阴性,则应该加做SOX11,如果SOX11阳性,在两位有经验的病理学家一致同意的情况下亦可诊断MCL。

(2)分型^[8-10]:MCL诊断后应进行分型:①经典型MCL,即呈侵袭性过程的MCL,占MCL的绝大部分。②白血病样非淋巴结性MCL,即所谓惰性MCL,评判可参考如下标准:a.临床上惰性起病,白血病性表现,脾大而淋巴结不大;b.生物学特点:非复杂核型,免疫球蛋白重链可变区(IGHV)基因突变,无TP53基因突变或缺失,不表达或低表达SOX11。③ISMEN,指Cyclin D1阳性的B细胞局限于滤泡套区的内套层,并未达到MCL的诊断标准。ISMEN常常偶然被发现,有时与其他淋巴瘤共存,可呈播散性表现,但很少出现进展。

(二)鉴别诊断

主要和其他的B细胞淋巴增殖性疾病进行鉴别,尤其是慢性淋巴细胞白血病,具体请参考《中国B细胞慢性淋巴增殖性疾病诊断专家共识(2014年版)》^[11]。

(三)分期

按照Ann Arbor分期系统分为I、II、III、IV期。

(四)预后

广泛应用于侵袭性淋巴瘤的国际预后指数(IPI)对MCL预后判断效能较差。目前临床上普遍采用简易套细胞淋巴瘤国际预后评分系统(MIPI)对MCL进行预后分层(表1)^[10]。

表1 简易套细胞淋巴瘤国际预后评分系统(MIPI)

分数	年龄(岁)	ECOG评分(分)	LDH值/正常值	WBC($\times 10^9/L$)
0	<50	0~1	<0.67	<6.70
1	50~59		0.67~0.99	6.70~9.99
2	60~69	2~4	1.00~1.49	10.00~14.99
3	≥ 70		≥ 1.50	≥ 15.00

注:MIPI分组:低危组:0~3分;中危组:4~5分;高危组:6~11分

生物学指标:代表细胞增殖指数的Ki-67阳性率被认为是MCL的最主要生物学预后指标,并独立于MIPI之外。其他的生物学指标包括细胞遗传学异常如del 17p或TP53突变、MYC基因获得/扩增等,但这些指标均与Ki-67相关以及母细胞变异型细胞形态等相关。故Ki-67是MCL最重要的生物学预后指标,Ki-67目前较为公认的有预后意义的阳性标准为>30%^[10,12]。

结合Ki-67指数和MIPI评分系统能将MCL患者进一步分为不同预后的四组,这种联合评分系统(MIPI-c,表2)在年龄 ≥ 65 岁、<65岁以及是否接受大剂量阿糖胞苷治疗患者中均具有良好的区分度,值得推荐^[12]。

三、治疗

(一)治疗指征

ISMEN不需要治疗。惰性白血病样非淋巴结性MCL,如果没有治疗指征[参见中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南(2015年版)]^[13]可以先采取观察等待的策略。经典型MCL绝大部分应在诊断后即开始治疗。

(二)治疗前评估

表2 结合Ki-67指数的联合MIPI预后评分系统(MIPI-c)

MIPI-c 分组	MIPI 分组	Ki-67 指数	患者比例 (%)	5年总生存率 (%)
低危	低危	<30%	32~44	85
低中危	低危	≥30%	5~9	72
	中危	<30%	25~29	
高中危	中危	≥30%	6~10	43
	高危	<30%	10~13	
高危	高危	≥30%	5~11	17

治疗前(包括复发患者治疗前)应对患者进行全面评估,应至少包括:

1. 病史和体格检查(特别是浅表淋巴结和肝脾大小)。
2. 体能状态评分: ECOG。
3. B症状: 盗汗、发热、体重减轻。
4. 实验室检查: 三大常规, 肝肾功能, 血LDH、β₂-微球蛋白。
5. HBV、HIV 检测。
6. 病理检查: ①淋巴结病理+免疫组化; ②骨髓活检+免疫组化+流式细胞术分析免疫表型; ③染色体核型和FISH技术检测t(11;14)(q13;q32)。

7. 影像学检查: ①推荐全身PET-CT检查或颈、胸、全腹部增强CT检查; ②胃肠道受累时进行胃肠内镜检测, I~II期患者建议常规进行胃肠内镜检查; ③母细胞型或考虑中枢神经系统受累时进行腰椎穿刺及磁共振成像(MRI)检查; ④心脏彩超(左室射血分数)或多门控探测(MUGA)扫描: 考虑应用蒽环类方案化疗时。

推荐有条件的单位进行IGHV突变检测以及FISH检测TP53和MYC异常。

(三)一线治疗

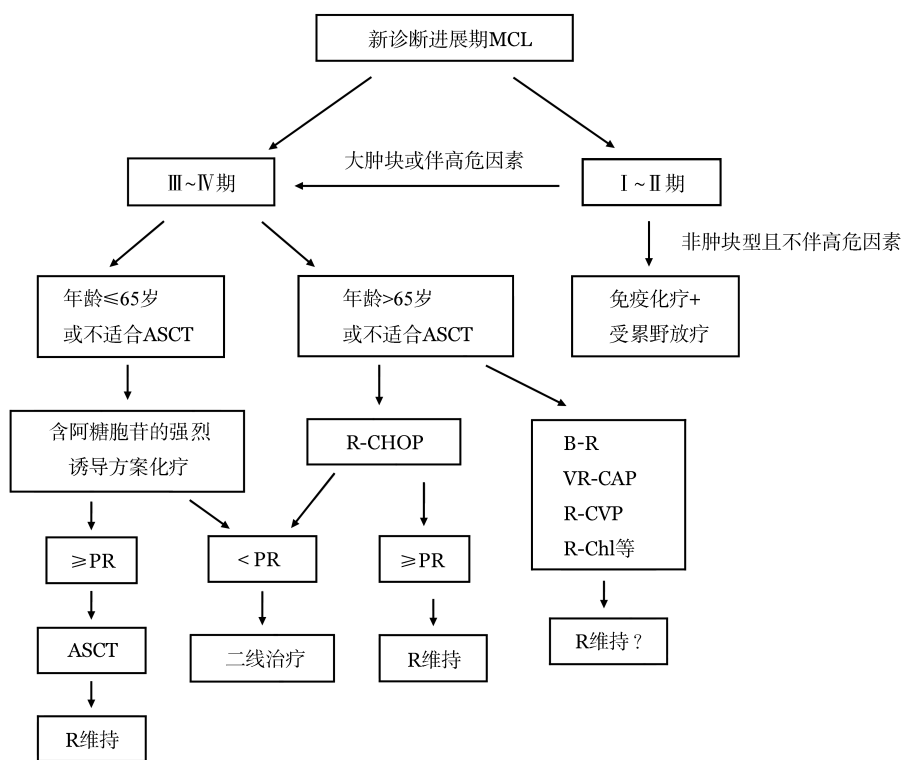
流程如图1。

1. Ann Arbor I~II期: 对于少部分非肿块型且不伴不良预后因素的早期患者, 可采取类似于滤泡淋巴瘤的治疗策略, 先行免疫化疗后进行受累野放疗(30~36 Gy), 患者有望长期生存。

对于伴有巨大肿块(≥10 cm)/高肿瘤负荷或伴不良预后因素(如Ki-67阳性率>30%)的患者, 建议按照晚期(III~IV期)进行治疗。

2. Ann Arbor III~IV期: 晚期患者的治疗需要依据患者的年龄、一般状况或并发症情况进行分层治疗(表3)。

对于年龄≤65岁或一般状况较好、适合自体造



注: ASCT: 自体造血干细胞移植; PR: 部分缓解; R: 利妥昔单抗; CHOP: 环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松; B-R: 苯达莫司汀+利妥昔单抗; VR-CAP: 硼替佐米+利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+泼尼松; CVP: 环磷酰胺+长春新碱+泼尼松; Chl: 苯丁酸氮芥

图1 初治套细胞淋巴瘤(MCL)的治疗流程

表3 初治套细胞淋巴瘤诱导治疗方案

方案	研究性质	推荐药物剂量	ORR(CR率,%)	有效终点	OS
年龄≤65岁、体能状态良好适合ASCT者					
R-HyperCVAD/R-MA ^[14] ; 第1、3、5、7疗程: R-Hyper CVAD;第2、4、6、8 疗程:R-MA	II期单中心 (97例)	R-HyperCVAD: R 375 mg/m ² ,第1天; CTX 300 mg/m ² ,每12 h 1次,第2~4天; ADR 50 mg/m ² ,第4天;VCR 1.4 mg/m ^{2b} ,第5、12天;Dex 40 mg/d,第2~5,12~15天。R-MA: R 375 mg/m ² ,第1天;MTX 1 000 mg/m ² ,第2天;Ara-C 3.0 g/m ² ,每12 h 1次,第3~4天	97(87)	中位PFS期4.6年	3年OS率82%,随访10年未到达中位OS期
北欧MCL2方案:高剂量CHOP与Ara-C交替联合利妥昔单抗+ASCT ^[15]	II期多中心 (160例)	CTX 1 200 mg/m ² ,第1天;ADR 75 mg/m ² ,第1天;VCR 2 mg/d,第1天;Pred 100 mg/d,第1~5天。Ara-C 2~3 g/m ² ,每12 h 1次×2 d。R 375 mg/m ² ,每疗程第1天	96(54)	6年EFS率56%; 6年PFS率66%	6年OS率70%
R-CHOP/R-DHAP序贯ASCT ^[16]	II期多中心 (60例)	CTX 750 mg/m ² ,第1天;ADR 50 mg/m ² ,第1天;VCR 1.4 mg/m ^{2b} ,Pred 40 mg/m ² ,第1~5天。Dex 40 mg/d,第1~4天;Ara-C 2.0 g/m ² ,每12 h 1次,第2天;顺铂 100 mg/m ² ,持续输注24 h,第1天。R 375 mg/m ² ,每疗程第1天	87(57)	中位DFS期78个月; 中位EFS期83.9个月; 中位PFS期84个月	中位OS期未到达,5年OS率75%
CALGB方案 ^[17] ;第1、2、2.5疗程: R+MTX+增强型CHOP方案;第3疗程: EAR(Vp16+Ara-C+R);第4疗程: CBV(卡莫司汀+Vp16+CTX)+ASCT	II期多中心 (78例)	R 375 mg/m ² ,第1天;MTX 300 mg/m ² ,第2天;CTX 2 000 mg/m ² ,第3天;ADR 50 mg/m ² ,第3天;VCR 1.4 mg/m ^{2b} ,第3天;Pred 100 mg/m ² ,第3~7天。Vp16 40 mg/kg,第1~4天;Ara-C 2 000 mg/m ² ,第1~4天。卡莫司汀 15 mg/kg-6 d;Vp16 60 mg/kg-4 d;CTX 100 mg/kg-2 d	88(69)	5年PFS率56%	5年OS率64%
年龄>65岁或年龄≤65岁但体能状态不适合ASCT者					
R-CHOP ^[18]	III期多中心 (239例)	CTX 750 mg/m ² ,第1天;ADR 50 mg/m ² ,第1天;VCR 1.4 mg/m ^{2b} ,第1天;Pred 100 mg/d,第1~5天	86(34)	中位TTF期28个月; 中位DOR 36个月	4年OS率62%
B-R ^[19]	III期多中心 (239例)	苯达莫司汀 90 mg/m ² ,第2~3天;R 375 mg/m ² ,第1天	93(40)	中位PFS期69.5个月	
VR-CAP ^[20]	III期多中心 (243例)	硼替佐米 1.3 mg/m ² ,第1、4、8、11天;R 375 mg/m ² ,第1天;CTX 750 mg/m ² ,第1天;ADR 50 mg/m ² ,第1天;Pred 100 mg/m ² ,第1~5天	92(53)	中位PFS期30.7个月	4年OS率64%
Chl-R+R维持 ^{a[21]}	20例	苯丁酸氮芥 10 mg/d,第1~10天;R 375 mg/m ² ,第1天	95(90)	3年PFS率89%	3年OS率95%
CDA-R ^[22]	31例	克拉屈滨 5 mg/m ² ,第1~5天;R 375 mg/m ² ,第1天	87(61)	中位PFS期37.5个月	2年OS率77%
改良R-HyperCVAD+R维持 ^[23]	II期单中心 (22例)	R 375 mg/m ² ,第1天;CTX 300 mg/m ² 每12 h 1次,第1~3天; ADR 25 mg/m ² ,第1~2天;VCR 2 mg/d,第3天;Dex 40 mg/d,第1~4天	77(64)	中位PFS期37个月	2年OS率77%
来那度胺+R ^[24] (LR)	II期单中心 (38例)	诱导:来那度胺 20 mg/d×21 d,28 d 1个疗程;R 375 mg/m ² ,第1、8、15、22天,第1疗程,以后每疗程1次,共12个疗程。 维持:来那度胺 15 mg/d×21 d,28 d 1个疗程;R 375 mg/m ² ,每2个疗程1次(8周);共36个疗程或至不能耐受/疾病进展。	87(61)	2年PFS率85%	2年OS率97%

注: ^a13例(65%)为MIPI低危组, ^b单次最大剂量2 mg/d。ASCT:自体造血干细胞移植;ORR:总反应率;CR:完全缓解;DOR:缓解持续时间;PFS:无进展生存;EFS:无事件生存;DFS:无疾病生存;TTF:至治疗失败时间;OS:总生存;R:利妥昔单抗;CTX:环磷酰胺;VCR:长春新碱;Dex:地塞米松;MTX:甲氨蝶呤;Ara-C:阿糖胞苷;ADR:多柔比星;Pred:泼尼松;Vp16:依托泊苷

血干细胞移植(ASCT)的患者,应选择含中大剂量阿糖胞苷的方案诱导治疗,缓解后进行ASCT巩固。联合利妥昔单抗(R)治疗可进一步获益。表3中的4个方案推荐等级相同,其中HyperCVAD/MA和MCL2方案不良反应较明显,耐受性较差,对年龄较大患者应慎重选择并加强支持治疗;R-CHOP/R-DHAP序贯ASCT的治疗方案是近年来临床研究采用较多的方案。

而对于年龄>65岁或一般状况较差、不适合ASCT的患者,则应选择不良反应较小、耐受性较好的方案进行联合化疗,联合利妥昔单抗化疗可提高患者长期生存率。其中VR-CAP、B-R和CHOP-R是较常用的方案(表3),有临床研究表明B-R方案优于R-CHOP方案,且不良反应较小^[19]。由于苯达莫司汀尚未在国内上市,克拉屈滨联合利妥昔单抗可以作为一个替代选择。

3. 维持治疗:对于年龄>65岁的患者,R-CHOP治疗缓解后予以R维持治疗(375 mg/m²,每2~3个月1次维持2年或至疾病进展)可进一步改善总生存^[18],但来自StiLNHL7-2008研究的初步结果提示,对于接受B-R方案诱导化疗的老年初治患者,R维持治疗并不能进一步获益。而对于年轻患者移植后予以R维持(375 mg/m²,每2个月1次,共3年)可显著延长无进展生存(PFS)期^[25],因此MCL患者治疗缓解后建议予以利妥昔单抗维持治疗。目前正在探索BTK抑制剂依鲁替尼(Ibrutinib)、来那度胺等的维持治疗效果。

(四)挽救治疗

复发患者尚无统一的治疗推荐,需要结合患者之前的化疗方案、治疗反应、反应持续时间以及患者的一般状况等综合考虑。一般选择与之前治疗方案非交叉耐药的方案,条件允许的情况下可考虑新药联合化疗(已被美国FDA批准应用的新药见表4,截至2016年6月)。年轻患者在治疗缓解后视具体情况考虑是否选择减低剂量预处理的异基因造

血干细胞移植。ASCT在复发/难治MCL中疗效欠佳,初诊治疗未应用ASCT,且二线治疗获得完全缓解(CR)的患者可考虑。

硼替佐米是最早被批准应用于复发/难治MCL的新药,可以单药或联合利妥昔单抗或化疗应用。单药治疗有效率达33%,CR/CRu为8%,中位缓解持续时间(DOR)9.2个月,中位PFS期6.5个月^[27]。硼替佐米治疗失败的患者可选择来那度胺^[28,30-31]或依鲁替尼治疗^[26]。新药的联合治疗处于探索阶段,来那度胺联合利妥昔单抗治疗复发/难治MCL的总反应率(ORR)达57%,CR率达36%,中位DOR达18.9个月,而PFS期为11.1个月^[22]。B-R方案治疗复发MCL患者的ORR达到92%,CR/CRu率达59%,中位DOR达19个月^[32]。R-BAC方案(利妥昔单抗+苯达莫司汀+阿糖胞苷)治疗复发/难治MCL患者的ORR达80%,CR率达70%,2年的PFS率达70%^[33]。另外,部分老年体弱及较惰性的患者,沙利度胺单药或联合利妥昔单抗治疗,有不错的疗效与性价比。

必须强调的是:本共识中推荐的任何方案中的药物剂量,需要根据患者的具体情况进行个体化调整,以避免严重的不良反应。

四、疗效评价

MCL的疗效评价标准参照最近更新的Cheson评价标准(Lugano 2014)进行^[34]。有条件的患者首先考虑进行含PET-CT的疗效评价。治疗期间每2个疗程进行1次疗效评价。由于MCL常侵犯外周血或骨髓,有条件的单位可考虑进行微小残留病监测^[35]。

五、随访

完成治疗后的前2年应每3个月进行一次随访,包括病史、查体、血细胞计数及生化检查,每3~6个月进行一次增强CT检查(包括颈部、胸部及全腹部)。完成治疗后第3~5年每半年进行一次随访,每6~12个月进行一次增强CT检查。5年后每1年进

表4 复发/难治套细胞淋巴瘤的新药选择

药物	例数	ORR(%)	CR率(%)	中位DOR(月)	中位PFS(月)	中位OS(月)
依鲁替尼(Ibrutinib) ^[26]	111	68	21	17.5	13.9	未达到
硼替佐米(Bortezomib) ^[27]	155	33	8	9.2	6.5	23.5
来那度胺(Lenalidomide) ^[28]	134	28	8	16.6	4.0	19.0
西罗莫司(Temsirolimus) ^{a,29]}	54	22	2	7.1	4.8	12.8

注:a:仅被欧洲批准应用;ORR:总反应率;CR:完全缓解;DOR:缓解持续时间;PFS:无进展生存;OS:总生存

行一次随访,如有异常或考虑疾病进展,则进行增强CT检查等。

(执笔:易树华、徐卫)

参加共识讨论的专家:哈尔滨血液病肿瘤研究所(马军);吉林大学第一医院(白鸥);中国医科大学附属盛京医院(刘卓刚);北京大学第一医院(任汉云);解放军总医院(高春记);河北燕达陆道培医院(童春容);中国医学科学院北京协和医院(周道斌、张薇);北京大学人民医院(江滨);中国医学科学院肿瘤医院(石远凯);北京大学肿瘤医院(朱军);北京大学第三医院(克晓燕);北京大学基础医学院病理学系血液病理研究室(高子芬);中国医学科学院血液病医院(邱录贵、易树华、汝昆);天津医科大学肿瘤医院(张翼鹭);山西省肿瘤医院(苏丽萍);河北医科大学第四医院(高玉环);第四军医大学附属西京医院(陈协群);山东省立医院(王欣);山东大学齐鲁医院(纪春岩);上海交通大学医学院附属瑞金医院(李军民、赵维莅);第二军医大学长海医院(杨建民);第二军医大学长征医院(侯健);复旦大学附属中山医院(刘澎);复旦大学附属肿瘤医院(郭晔);南京医科大学第一附属医院(李建勇、徐卫);苏州大学附属第一医院(吴德沛);浙江大学医学院附属第一医院(金洁、黄河);安徽医科大学第一附属医院(曾庆曙);福建医科大学附属协和医院(胡建达);厦门大学附属第一医院(徐兵);河南省肿瘤医院(魏旭东);华中科技大学同济医学院附属同济医院(周剑峰、黄亮);中山大学附属肿瘤医院(黄慧强、夏忠军);南方医科大学南方医院(刘启发);四川大学华西医院(刘霆);第三军医大学西南医院(陈洁平);昆明医科大学第一附属医院(李惠明)

参考文献

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue[M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2008: ednp194-195.
- [2] Fan L, Miao Y, Wu YJ, et al. Expression patterns of CD200 and CD148 in leukemic B-cell chronic lymphoproliferative disorders and their potential value in differential diagnosis [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(12):3329-3335. doi: 10.3109/10428194.2015.1030642.
- [3] 易树华, 李增军, 王慧君, 等. 260例CD5⁺慢性B淋巴增殖性疾病患者免疫表型分析[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(4):337-341. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.04.019.
- [4] Salaverria I, Royo C, Carvajal- Cuenca A, et al. CCND2 rearrangements are the most frequent genetic events in cyclin D1 (-) mantle cell lymphoma[J]. *Blood*, 2013, 121(8):1394-1402. doi: 10.1182/blood-2012-08-452284.
- [5] Fu K, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study based on gene expression profiling[J]. *Blood*, 2005, 106(13):4315-4321. doi: 10.1182/blood-2005-04-1753.
- [6] Royo C, Salaverria I, Hartmann EM, et al. The complex landscape of genetic alterations in mantle cell lymphoma [J]. *Semin Cancer Biol*, 2011, 21(5):322-334. doi: 10.1016/j.semcancer.2011.09.007.
- [7] Yi S, Zou D, Li C, et al. High incidence of MYC and BCL2 abnormalities in mantle cell lymphoma, although only MYC abnormality predicts poor survival[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(39):42362-42371. doi: 10.18632/oncotarget.5705.
- [8] Fernández V, Salameo O, Espinet B, et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(4):1408-1418. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3419.
- [9] Rule SA, Poplar S, Evans PA, et al. Indolent mantle-cell lymphoma: immunoglobulin variable region heavy chain sequence analysis reveals evidence of disease 10 years prior to symptomatic clinical presentation [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15):e437-439. doi: 10.1200/JCO.2010.31.8006.
- [10] 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. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- [11] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 中国B细胞慢性淋巴增殖性疾病诊断专家共识(2014年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(4):367-370. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.04.028.
- [12] 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. doi: 10.1200/JCO.2015.63.8387.
- [13] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤诊断与治疗指南[J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(10):809-813. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.10.001.
- [14] Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(28):7013-7023. doi: 10.1200/JCO.2005.01.1825.
- [15] Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group [J]. *Blood*, 2008, 112(7):2687-2693. doi: 10.1182/blood-2008-03-147025.
- [16] Delarue R, Haioun C, Ribrag V, et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte [J]. *Blood*, 2013, 121(1):48-53. doi: 10.1182/blood-2011-09-370320.
- [17] Damon LE, Johnson JL, Niedzwiecki D, et al. Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma: CALGB 59909 [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(36):6101-6108. doi: 10.1200/JCO.2009.22.2554.
- [18] Kluijn-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of

- older patients with mantle-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(6):520-531. doi: 10.1056/NEJMoa1200920.
- [19] 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. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2.
- [20] 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. doi: 10.1056/NEJMoa1412096.
- [21] Sachanas S, Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, et al. Combination of rituximab with chlorambucil as first line treatment in patients with mantle cell lymphoma: a highly effective regimen [J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52(3):387-393. doi: 10.3109/10428194.2010.534518.
- [22] Spurgeon SE, Pindyck T, Okada C, et al. Cladribine plus rituximab is an effective therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52(8):1488-1494. doi: 10.3109/10428194.2011.575489.
- [23] Kahl BS, Longo WL, Eickhoff JC, et al. Maintenance rituximab following induction chemioimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: a pilot study from the Wisconsin Oncology Network [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(9):1418-1423. doi: 10.1093/annonc/mdl127.
- [24] 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. doi: 10.1056/NEJMoa1505237.
- [25] Le Gouill S, Thiebtemont C, Oberic L, et al. Rituximab Maintenance Versus Wait and Watch after Four Courses of R-DHAP Followed By Autologous Stem Cell transplantation in Previously Untreated Young Patients with Mantle Cell Lymphoma: First Interim Analysis of the Phase III Prospective Lyra Trial, a Lysa Study [J]. *Blood (ASH meeting)*, 2014, 124:Abstract146.
- [26] 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. doi: 10.1056/NEJMoa1306220.
- [27] Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(30):4867-4874. doi: 10.1200/JCO.2006.07.9665.
- [28] Goy A, Sinha R, Williams ME, et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(29):3688-3695. doi: 10.1200/JCO.2013.49.2835.
- [29] Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(23):3822-3829. doi: 10.1200/JCO.2008.20.7977.
- [30] Trněný, Lamy T, Walewski J, et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3):319-331. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00559-8.
- [31] Habermann TM, Lossos IS, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2009, 145(3):344-349. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07626.x.
- [32] Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(27):4473-4479. doi: 10.1200/JCO.2008.17.0001.
- [33] Visco C, Finotto S, Zambello R, et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(11):1442-1449. doi: 10.1200/JCO.2012.45.9842.
- [34] Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27):3048-3058. doi: 10.1200/JCO.2013.53.5229.
- [35] Dreyling M, Geisler C, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25 Suppl 3:iii83-92. doi: 10.1093/annonc/mdu264.

(收稿日期:2016-07-01)

(本文编辑:王叶青)