

套细胞淋巴瘤诊断与治疗中国指南(2022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 中国临床肿瘤学会淋巴瘤专家委员会

通信作者:邱录贵,中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),实验血液学国家重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,细胞生态海河实验室,天津 300020,Email:qiulg@ihcams.ac.cn;李建勇,南京医科大学第一附属医院、江苏省人民医院血液科,南京 210029,Email:lijianyonglm@126.com;朱军,北京大学肿瘤医院淋巴瘤科,北京 100142,Email:zhujun@csc.org.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.07.001

The guideline of the diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma in China (2022)

Hematology Oncology Committee of China Anti-Cancer Association, The Society of Hematology at Chinese Medical Association, Union for China Lymphoma Investigator at Chinese Society of Clinical Oncology

Corresponding author: Qiu Lugu, State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China. Email: qiulg@ihcams.ac.cn; Li Jianyong, Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China. Email: lijianyonglm@126.com; Zhu Jun, Department of Lymphoma, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142. Email: zhujun@csc.org.cn

套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)是一种起源于成熟B细胞的非霍奇金淋巴瘤亚类,占非霍奇金淋巴瘤(NHL)的6%~8%^[1]。自《套细胞淋巴瘤诊断与治疗中国专家共识(2016年版)》发布以来^[2],极大地促进了我国医务工作者对该病的认识,并规范了临床诊疗。近年来,MCL的基础转化研究与临床治疗均取得重大进展。为进一步提高我国医药工作者对该病的认识,推广规范诊疗,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与中国临床肿瘤学会淋巴瘤专家委员会共同组织国内相关专家经过多次讨论,制订本版指南。

一、定义

MCL是一种具有特定免疫表型和重现性遗传学异常的小至中等大小、单形性成熟B细胞肿瘤,通常表达CD5和SOX11,95%以上患者伴有CCND1基因重排并导致Cyclin D1蛋白细胞核内高表达;患

者以老年男性为主,常侵犯结外部位,兼具侵袭性淋巴瘤疾病进展迅速和惰性淋巴瘤不可治愈的特点^[1]。

二、诊断、鉴别诊断、分期和预后

(一)诊断

1. 临床特点:中位发病年龄约60岁,男女比例为2~4:1。诊断时80%以上患者处于疾病晚期(Ann Arbor III~IV期),表现为淋巴结肿大、脾肿大及骨髓或外周血受累,其他常见的结外受累部位为胃肠道和韦氏环^[3]。

2. 组织形态学特点:MCL多呈弥漫性、结节状或套区型生长。典型的MCL常由形态单一、小到中等大小淋巴细胞构成,核轻度不规则,染色质浓聚、核仁不明显,细胞质较少。部分病例可出现单核样B细胞或浆细胞性分化。病灶微环境中多有滤泡树突细胞增生及T细胞浸润,玻璃样变性小血管增生和上皮样组织细胞增生也很常见。不同病例的核

分裂数差异较大。10%~15%的MCL细胞形态呈“侵袭性变型”，侵袭性变型又可分为母细胞变型和多形性变型，瘤细胞体积大，且通常具有较高的增殖活性。这些患者临床侵袭性较高，预后差。

3. 免疫表型特点：肿瘤细胞应为单克隆性成熟B淋巴细胞，典型的免疫表型为CD5、CD19、CD20阳性，CD23和CD200阴性或弱阳性^[4]，BCL2、CD43常阳性，强表达sIgM或IgD，CD10和BCL6偶有阳性。免疫组化Cyclin D1核内强阳性是MCL相对特异性的免疫标志，经典型MCL常伴有SOX11阳性。

4. 细胞分子遗传学特点：染色体t(11;14)(q13;q32)导致CCND1基因与免疫球蛋白重链(IGH)基因易位是MCL的遗传学基础，见于95%以上的MCL患者。约5%的MCL患者可无t(11;14)^[5]，这些患者中约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^[6]。90%以上的MCL继发其他遗传学异常，包括染色体拷贝数异常和基因突变^[7-9]。

5. 诊断与分型：

(1)诊断：主要依据典型的组织形态学特征联合成熟B细胞免疫特征，加免疫组化CD5和Cyclin D1核内阳性。对于白血病性非淋巴结型MCL，如肿瘤细胞免疫表型符合典型MCL、常规染色体核型分析或荧光原位杂交(FISH)检出t(11;14)亦可诊断MCL。

如果组织形态学特征和免疫表型符合典型MCL，但Cyclin D1和t(11;14)均阴性，则免疫组化检测SOX11，如果SOX11阳性，亦可诊断MCL，有条件单位可以加做FISH检测CCND2或CCND3重排。

(2)分型：MCL诊断后应进行分型：①经典型MCL，占MCL的绝大部分，生物学行为多样；②白血病性非淋巴结型MCL，多数临床呈惰性表现，评判可参考如下标准：a. 临床上惰性起病，白血病性表现，脾大而无淋巴结明显肿大；b. 生物学特点：不伴有复杂核型，免疫球蛋白重链可变区(IGHV)基因突变型，不表达或低表达SOX11，Ki-67%通常<10%。需要注意，少数白血病型非淋巴结性MCL侵袭性较高、容易出现迅速进展^[10-12]。

原位套细胞肿瘤(in site mantle cell neoplasm, ISMCN)：指Cyclin D1阳性(常伴CCND1基因重排)的B细胞局限分布于淋巴滤泡套区，但未破坏淋巴结结构，并未达到MCL诊断标准。ISMCN常偶然被发现，很少出现进展，有时与其他淋巴瘤共存，

可呈播散性表现。

(二)鉴别诊断

主要与其他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(CLL)，具体请参考《B细胞慢性淋巴增殖性疾病诊断与鉴别诊断中国专家共识(2018年版)》^[13]。

(三)分期

经典型MCL按照Lugano修订的Ann Arbor分期系统^[14]分为I期、II期、II期伴大肿块和III期、IV期。白血病性非淋巴结型MCL尚无统一分期标准，可参考CLL相关标准(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》2018年版)^[15]。

(四)预后

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)和MIPI-c进行预后分层(表1、2)^[16-17]。

表1 简易套细胞淋巴瘤国际预后评分系统(MIPI)^[16]

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。ECOG：美国东部肿瘤协作组；LDH：乳酸脱氢酶

表2 结合Ki-67指数的联合MIPI预后评分系统(MIPI-c)^[17]

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	$\geq 30\%$	5~9	72
	中危	<30%	25~29	
高中危	中危	$\geq 30\%$	6~10	43
	高危	<30%	10~13	
高危	高危	$\geq 30\%$	5~11	17

其他生物学预后指标包括：细胞遗传学异常如del(17p)或TP53突变、MYC扩增/易位、CDKN2A(9p)缺失等，Ki-67增殖指数，母细胞变型等^[18]。有研究显示TP53突变、CDKN2A和TP53同时缺失的患者中位生存期不足2年^[8, 19-21]，需要积极探索新的治疗方案。以上均为BTK抑制剂等新药时代前的预后因素，新药时代其预后意义不明。

三、治疗

(一)治疗指征

局限的 ISMCN 多不需要治疗,临床定期随访。白血病性非淋巴结型 MCL 临床多表现为惰性病程,治疗指征可参考 CLL,无症状且无治疗指征的患者可以先采取观察等待的策略,但应密切随访,中位至治疗时间 2~3 年。经典型 MCL 仅极少早期局限型患者可观察等待,绝大多数应在诊断后即开始治疗^[22]。

(二)治疗前评估

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 评分。
3. B 症状: 发热、盗汗、体重减轻等。
4. 实验室检查: 血常规, 肝肾功能, 血 LDH、 β_2 -微球蛋白。
5. HBV、HIV 等病毒相关检测。
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染色体核型分析和 FISH 技术检测 t(11;14)。
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怀疑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。

推荐进行 IGHV 突变检测以及 FISH 检测 TP53

缺失、CDNK2A 缺失和 MYC 异常,有条件者可进行淋巴瘤相关的二代基因测序,包括 TP53、ATM、CCND1、KMT2D、SP140、BIRC3、WHSC1、NOTCH1/2、SMARCA4、CARD11 和 UBR5 等。

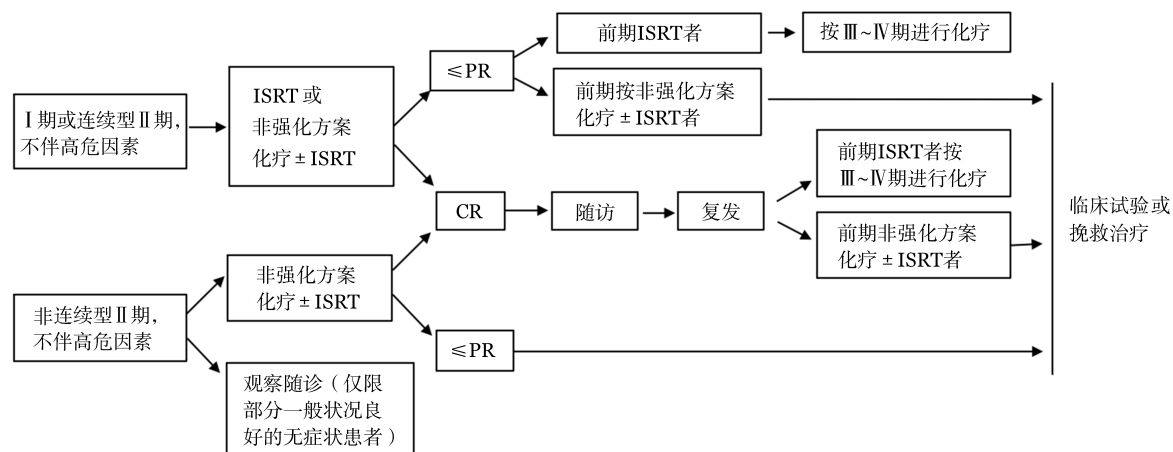
(三)一线治疗

1. Ann Arbor I~II 期: 对于少部分不伴高危因素的 I 或连续型 II 期(可放一个靶区放疗)患者,可采取类似于滤泡淋巴瘤的治疗策略,单纯受累野放疗(IRST)、免疫化疗联合或不联合 IRST,放疗剂量 30~36 Gy。而对于非连续型 II 期且不伴高危因素患者,推荐进行常规免疫化疗(非强化方案)。治疗流程如图 1。

对于伴有高危因素的 I~II 期患者,建议按照晚期(III~IV 期)进行治疗。高危因素包括: 大肿块病变(≥ 5 cm)、Ki-67 > 30%、TP53 突变/缺失、细胞形态为侵袭性变型等。

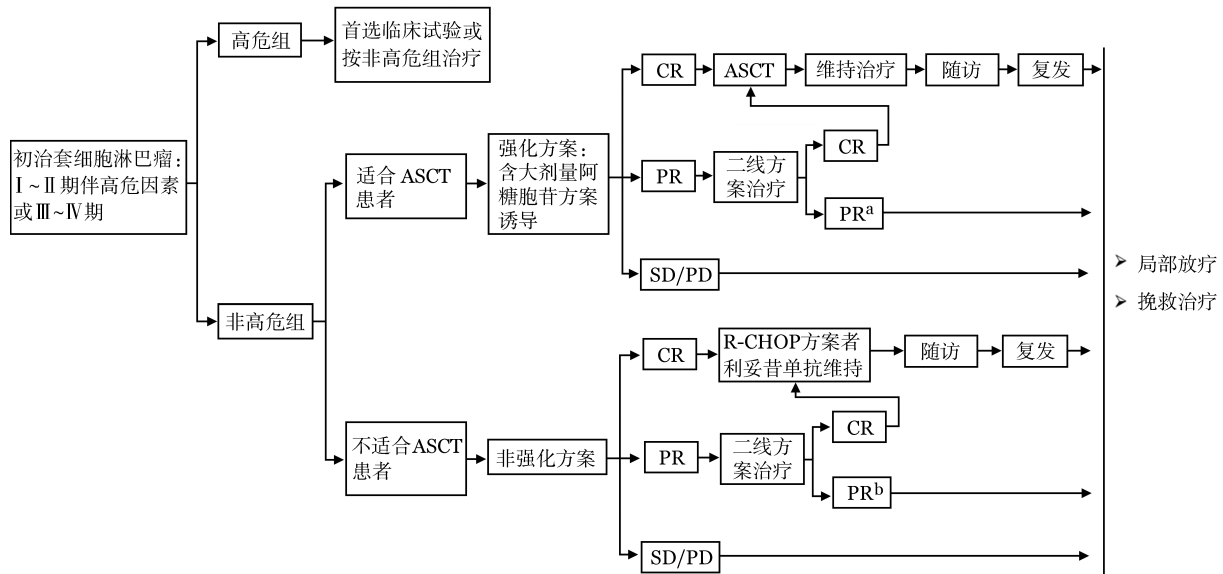
2. Ann Arbor III~IV 期或伴高危因素的 I~II 期: 晚期 MCL 患者或有治疗指征的白血病性非淋巴结型 MCL 患者的治疗需要依据患者的年龄、一般状况和 TP53 等遗传学异常情况进行分层治疗,治疗选择流程如图 2 和表 3。

对于年龄 ≤ 65 岁且一般状况较好、适合自体造血干细胞移植(ASCT)的患者,应选择利妥昔单抗联合含中大剂量阿糖胞苷的方案诱导治疗,缓解后进行 ASCT 巩固。表 3 中的 5 个方案推荐等级相同,利妥昔单抗(R)-CHOP/R-DHAP 序贯 ASCT 治疗方案是近年来临床研究采用较多的方案。铂类药物选择: LyMA 研究显示, R-DHA+顺铂或卡铂疗效相当,而 R-DHA+奥沙利铂无论是 4 年无进展生存(PFS)率(86.5% 对 65%, $P=0.02$) 还是总生存



注: ISRT: 受累野放疗; CR: 完全缓解; PR: 部分缓解

图1 早期初治套细胞淋巴瘤治疗流程



注: ASCT: 自体造血干细胞移植; CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展。^a视具体方案决定是否需要更换后线治疗, 较好的部分缓解患者可进行ASCT巩固; ^b视具体方案决定是否需要更换后线治疗

图2 晚期初治套细胞淋巴瘤治疗流程

(OS)率(92%对74.9%, $P = 0.03$)均优于前两种铂类药物^[23]。

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的长期生存率。其中 B-R、VR-CAP、R-CHOP 和 R² 是优选方案(表 3)。伊布替尼联合利妥昔单抗方案治疗初治老年非高增殖(Ki-67 < 50%)、肿瘤最大直径 < 10 cm 和非母细胞型 MCL 的有效率为 96% [完全缓解(CR)率为 71%], 3 年 PFS 率为 87%, OS 率为 94%^[31]。有研究表明 B-R 方案较 R-CHOP 方案可显著延长 PFS 时间, 且不良反应较小, 但 OS 改善不显著^[24]。

高危组包括 TP53 突变、TP53 和 CDKN2A 缺失、侵袭性变型、MIPI-c 高危组^[18]。高危组患者常规治疗疗效差, 目前没有标准治疗方案, 利妥昔单抗联合中大剂量阿糖胞苷方案序贯 ASCT 虽然可在一定程度上延长患者的生存期, 但总体预后较差, 可积极探索以新药(如 BTK 抑制剂、BCL-2 抑制剂、来那度胺)为基础的联合治疗、CAR-T 细胞治疗和(或)异基因造血干细胞移植等。

3. 维持治疗: 对于年轻患者, ASCT 后予利妥昔单抗维持治疗(375 mg/m², 每 2~3 个月 1 次, 共 2~3 年)可显著延长 PFS 时间和 OS 时间^[34-35]。ASCT 后予来那度胺 10~15 mg/d, 第 1~21 天, 每周 28 d, 维持治疗 24 个月, 较不维持治疗者可显著延长 PFS

时间^[36]。

对于年龄 ≥ 65 岁的患者, R-CHOP 方案治疗缓解后推荐予利妥昔单抗维持治疗(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 OS^[37](1 类)。对于接受 B-R 方案诱导化疗的老年初治患者, 若达到 CR, 可不予利妥昔单抗维持, 若仅达到部分缓解, 利妥昔单抗维持可显著延长 OS 时间^[38]。

(四) 挽救治疗

挽救性治疗药物/方案见表 4。一线治疗后复发患者首选参加设计良好的临床试验, 无临床试验时依据患者是否具有高危因素进行选择, 高危因素包括: TP53 突变/缺失、CDKN2A 缺失、侵袭性变型、Ki-67% > 50%。

非高危患者首选 BTK 抑制剂^[39-42]或来那度胺+利妥昔单抗治疗, 特别是 24 个月内复发患者, 24 个月后复发患者可首选以苯达莫司汀为主的联合化疗, 如 R-BAC 或 B-R 方案^[43], 或其他既往未使用的方案。诱导缓解后年轻、有条件患者行减低剂量预处理的异基因造血干细胞移植^[44], ASCT 在复发/难治 MCL 患者中疗效欠佳, 初诊治疗未应用 ASCT, 且二线治疗获得 CR 的患者可考虑。对于前期未应用利妥昔单抗维持治疗的患者, 可在利妥昔单抗联合治疗有效后予利妥昔单抗维持治疗^[45]。BTK 抑制剂治疗后复发的患者, R-BAC 方案有效率高达 83%(CR 率 60%)^[46], 是优选方案。

表 3 初治套细胞淋巴瘤治疗方案^[5]

阶段	年轻、适合自体造血干细胞移植者(强化方案)		老年或不适合自体造血干细胞移植者(非强化方案)	
	治疗方案	参考用法	治疗方案	参考用法
诱导	①R-DHAP(奥沙利铂/卡铂/顺铂) ^[23]	R 375 mg/m ² , 每疗程第 1 天; Dex 40 mg/d, 第 1~4 天; Ara-C 2.0 g/m ² , 每 12 h 1 次, 第 2 天; 铂类选择: 顺铂 100 mg/m ² , 持续输注 24 h, 第 1 天; 或奥沙利铂 130 mg 或 100 mg/m ² , 第 1 天; 或卡铂 AUC = 5 mg·ml ⁻¹ ·min ⁻¹	①B-R: 苯达莫司汀+利妥昔单抗 ^[24]	苯达莫司汀 90 mg/m ² , 第 2~3 天; R 375 mg/m ² , 第 1 天, 每 4 周为 1 个疗程
	②R-CHOP/R-DHAP 交替 ^[25]	CHOP: CTX 750 mg/m ² , 阿霉素 50 mg/m ² , VCR 1.4 mg/m ² (最大 2.0 mg), 泼尼松 100 mg, 第 1~5 天; DHAP: 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	②VR-CAP ^[26]	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; 阿霉素 50 mg/m ² , 第 1 天; 泼尼松 100 mg/m ² , 第 1~5 天
	③北欧方案: R-maxi-CHOP/R-HD-Ara-C 交替 ^[27]	CTX 1 200 mg/m ² , 阿霉素 75 mg/m ² , VCR 2 mg/d, 泼尼松 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	③R-CHOP	CTX 750 mg/m ² , 阿霉素 50 mg/m ² , VCR 1.4 mg/m ² (最大 2 mg), 泼尼松 100 mg/d 第 1~5 天; R 375 mg/m ² , 每疗程第 1 天, 停药后每 2~3 个月维持 1 次, 共 2~3 年
	④R-Hyper CVAD/R-MA 方案交替 ^[28]	Hyper-CVAD: CTX 300 mg/m ² , 每 12 h 1 次, 第 2~4 天; VCR 1.4 mg/m ² , 第 5、12 天; Dex 40 mg/d, 第 2~5、12~15 天; MA: MTX 1 000 mg/m ² , 第 2 天; Ara-C 3 g/m ² , 每 12 h 1 次, 第 3~4 天; R 375 mg/m ² , 第 1 天	④R ² : 利妥昔单抗+来那度胺 ^[29]	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 9 次; 维持: 来那度胺 15 mg/d×21 d, 28 d 为 1 个疗程; R 375 mg/m ² , 每 2 个疗程 1 次(8 周); 至少 36 个疗程或至不能耐受/疾病进展
	⑤R-B/R-C 序贯: 利妥昔单抗+苯达莫司汀 3 个疗程后序贯 R+Ara-C 3 个疗程 ^[30]	R 375 mg/m ² , 第 1 天, 苯达莫司汀 90 mg/m ² , 第 1~2 天, 每 4 周 1 个疗程; R 375 mg/m ² , 第 1 天, Ara-C 2~3 g/m ² , 每 12 h 1 次, 第 1~2 天, 每 3 周 1 个疗程	⑤BTK 抑制剂+R 方案 ^[31]	R 375 mg/m ² , 第 1 个疗程, 每周 1 次, 第 2~8 个疗程, 每疗程 1 次, 每 4 周 1 个疗程, 维持治疗期间每 2 个月 1 次, 持续 2 年; BTK 抑制剂根据说明持续应用至疾病进展
			⑥改良 R-Hyper CVAD(年龄 > 65 岁) ^[32]	R 375 mg/m ² , 第 1 天; CTX 300 mg/m ² 每 12 h 1 次, 第 1~3 天; 阿霉素 25 mg/m ² , 持续输注, 第 1~2 天; VCR 2 mg/d, 静推, 第 3 天; Dex 40 mg/d, 第 1~4 天
			⑦R-BAC500 ^[33]	R 375 mg/m ² , 第 1 天; 苯达莫司汀 70 mg/m ² , 第 2~3 天; Ara-C 500 mg/m ² , 第 2~4 天
巩固	自体造血干细胞移植			
维持	R 或来那度胺	R 375 mg/m ² , 每 2~3 个月 1 次, 通常维持 2~3 年 ^[34-35] (1 类); 来那度胺 10~15 mg/d, 第 1~21 天, 每周期 28 d, 维持治疗 24 个月 ^[36]		

注: 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

一线复发后伴高危因素或二线治疗未达 CR 或 BTK 抑制剂治疗失败患者应尽早考虑靶向 CD19 的 CAR-T 细胞治疗或异基因造血干细胞移植^[47]。ZUMA-2 试验^[48]和 TRANSCEND-NHL-001 试验^[49]

表明, 靶向 CD19 的 CAR-T 细胞治疗高危难治性 MCL 的有效率为 84%~93%, CR 率为 59%~67%。

其他在 MCL 中有效的新药包括新一代非共价结合的 BTK 抑制剂如 LOXO-305、PI3K 抑制剂、

BCL-2 抑制剂、ROR1 偶联单克隆抗体、抗 CD20/CD3 双克隆抗体等^[47],均处于临床研究阶段。

表4 复发/难治套细胞淋巴瘤的挽救性治疗方案^[22]

优选方案	其他方案
①BTK 抑制剂:	R-BAC500
伊布替尼±利妥昔单抗	B-R
泽布替尼	R-DHAP
奥布替尼	R-GemOx
阿可替尼	BTK 抑制剂+R ² (2B类)
②R ² (利妥昔单抗+来那度胺)	伊布替尼+维奈克拉 维奈克拉+来那度胺+利妥昔单抗(2B类) 维奈克拉±利妥昔单抗

四、疗效评价

MCL 的疗效评价标准参照 Lugano 2014 标准进行^[14, 50]。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,每4个疗程进行全面评价,包括 PET-CT,直至 CR。PET-CT 阴性后不再进行此项检查,除非考虑疾病进展。由于 MCL 常侵犯外周血或骨髓,有条件单位可考虑进行微小残留病监测^[51]。

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6个月进行一次 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12个月进行一次 CT 检查。5年后每年进行一次随访或有症状时进行检查,如有异常或考虑疾病进展,则进行增强 CT 检查等。

注:参照 NCCN 对证据和共识分类:1类:基于高水平证据,NCCN 一致认为此项治疗合理;2A类:基于低水平证据,NCCN 一致认为此项治疗合理;2B类:基于低水平证据,NCCN 基本认为此项治疗合理;3类:基于任何水平证据,NCCN 对此项治疗是否合理存在重大分歧。除非特殊说明,所有证据和共识均为2A类。

(执笔:易树华、范磊)

(主审:邱录贵、李建勇、朱军)

参加指南讨论专家:哈尔滨血液病肿瘤研究所(马军、赵东陆);吉林大学第一医院(白鸥);中国医科大学附属第一医院(颜晓菁);解放军总医院(黄文荣);大连医科大学第二附属医院(王晓波);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(杨申森);北京大学肿瘤医院(朱军、宋玉琴);北京大学第三医院(克晓燕、景红梅);中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学

研究所)(邱录贵、易树华、邹德慧、王慧君);天津医科大学肿瘤医院(张会来);山西省肿瘤医院(苏丽萍);河北医科大学第四医院(刘丽宏);山东省立医院(王欣);山东大学齐鲁医院(纪春岩、叶静静);上海交通大学医学院附属瑞金医院(赵维莅、许彭鹏);上海同济大学附属同济医院(梁爱斌);复旦大学附属肿瘤医院(李小秋、曹军宁);南京医科大学第一附属医院(李建勇、范磊、徐卫);苏州大学附属第一医院(黄海雯);徐州医科大学附属医院(李振宇);南通大学附属医院(施文瑜);浙江大学医学院附属第一医院(俞文娟);浙江大学医学院附属第二医院(钱文斌);中国科学技术大学附属第一医院(丁凯阳);南昌大学第一附属医院(李菲);福建医科大学附属协和医院(王少元);厦门大学附属第一医院(徐兵);郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院(周可树);华中科技大学同济医学院附属同济医院(黄亮);华中科技大学同济医学院附属协和医院(崔国惠);湖南省肿瘤医院(周辉);中山大学附属肿瘤医院(黄慧强、蔡清清);南方医科大学南方医院(冯茹);四川大学华西医院(牛挺);陆军军医大学新桥医院(高力);重庆市肿瘤医院(刘耀);昆明医科大学第三附属医院(赖洵);西安交通大学第一附属医院(贺鹏程);空军军医大学西京医院(梁蓉)

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] 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淋巴瘤学组,中国抗淋巴瘤联盟.套细胞淋巴瘤诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J].中华血液学杂志,2016,37(9):735-741. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.09.002.
- [3] Wu M, Li Y, Huang H, et al. Initial Treatment Patterns and Survival Outcomes of Mantle Cell Lymphoma Patients Managed at Chinese Academic Centers in the Rituximab Era: A Real-World Study [J]. Front Oncol, 2021, 11:770988. DOI: 10.3389/fonc.2021.770988.
- [4] 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.
- [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] 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.
- [7] Nadeu F, Martin-Garcia D, Clot G, et al. Genomic and epigenomic insights into the origin, pathogenesis, and clinical behavior of mantle cell lymphoma subtypes[J]. Blood, 2020, 136(12):1419- 1432. DOI: 10.1182/blood.2020005289.
- [8] Yi S, Yan Y, Jin M, et al. Genomic and transcriptomic profiling reveals distinct molecular subsets associated with outcomes in mantle cell lymphoma [J]. J Clin Invest, 2022, 132 (3). DOI:

- 10.1172/JCI153283.
- [9] 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.
- [10] Fernández V, Salameró 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.
- [11] 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-e439. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.8006.
- [12] 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.
- [13] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组, 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工作组. B细胞慢性淋巴增殖性疾病诊断与鉴别诊断中国专家共识(2018年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(5):359-365. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.05.002.
- [14] 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. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
- [15] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组, 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工作组. 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(2018年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(5):353-358. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.05.001.
- [16] 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. DOI: 10.1182/blood-2007-06-095331.
- [17] 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.
- [18] Jain P, Dreyling M, Seymour JF, et al. High-Risk Mantle Cell Lymphoma: Definition, Current Challenges, and Management [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (36):4302- 4316. DOI: 10.1200/JCO.20.02287.
- [19] 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. DOI: 10.1182/blood-2017-04-779736.
- [20] Delfau-Larue MH, Klapper W, Berger F, et al. High-dose cytarabine does not overcome the adverse prognostic value of CD-KN2A and TP53 deletions in mantle cell lymphoma [J]. *Blood*, 2015, 126(5):604-611. DOI: 10.1182/blood-2015-02-628792.
- [21] 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.
- [22] NCCN Clinical Practice Guidelines in B- Cell Lymphomas (Version 2.2022) [DB/OL]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
- [23] Tessoulin B, Chiron D, Thieblemont C, et al. Oxaliplatin before autologous transplantation in combination with high-dose cytarabine and rituximab provides longer disease control than cisplatin or carboplatin in patients with mantle- cell lymphoma: results from the LyMA prospective trial [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(7):1700-1709. DOI: 10.1038/s41409-020-01198-2.
- [24] 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.
- [25] Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open- label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network [J]. *Lancet*, 2016, 388(10044):565-575. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00739-X.
- [26] Robak T, Jin J, Pylypenko H, et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (11):1449- 1458. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30685-5.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Merryman RW, Edwin N, Redd R, et al. Rituximab/bendamus-

- tine and rituximab/cytarabine induction therapy for transplant-eligible mantle cell lymphoma [J]. *Blood Adv*, 2020, 4 (5):858-867. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001355.
- [31] Jain P, Zhao S, Lee HJ, et al. Ibrutinib With Rituximab in First-Line Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (2):202-212. DOI: 10.1200/JCO.21.01797.
- [32] Kahl BS, Longo WL, Eickhoff JC, et al. Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy 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.
- [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] Graf SA, Stevenson PA, Holmberg LA, et al. Maintenance rituximab after autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26 (11):2323-2328. DOI: 10.1093/annonc/mdv364.
- [35] Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(13):1250-1260. DOI: 10.1056/NEJMoa1701769.
- [36] Ladetto M, Cortelazzo S, Ferrero S, et al. Lenalidomide maintenance after autologous haematopoietic stem-cell transplantation in mantle cell lymphoma: results of a Fondazione Italiana Linfomi (FIL) multicentre, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2021, 8 (1):e34-e44. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30358-6.
- [37] 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.
- [38] Hill BT, Switchenko JM, Martin P, et al. Maintenance Rituximab Improves Outcomes in Mantle Cell Lymphoma Patients Who Respond to Induction Therapy with Bendamustine + Rituximab without Autologous Transplant [J]. *Blood*, 2019, 134 (Supplement 1):1525-1525. DOI: 10.1182/blood-2019-129404.
- [39] Song Y, Zhou K, Zou D, et al. Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma with Zanubrutinib, a Selective Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26 (16):4216-4224. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3703.
- [40] Song Y, Song Y, Liu L, et al. Long-Term 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*, 2020, 136 (Supplement 1):1-1. DOI: 10.1182/blood-2020-141781.
- [41] 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.
- [42] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33108-2.
- [43] Visco C, Di Rocco A, Evangelista A, et al. Outcomes in first relapsed- refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE- FIRST study [J]. *Leukemia*, 2021, 35 (3):787-795. DOI: 10.1038/s41375-020-01013-3.
- [44] Marangon M, Visco C, Barbui AM, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma in the Era of New Drugs and CAR-T Cell Therapy [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13 (2):291. DOI: 10.3390/cancers13020291.
- [45] Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) [J]. *Blood*, 2006, 108 (13):4003-4008. DOI: 10.1182/blood-2006-04-016725.
- [46] McCulloch R, Visco C, Eyre TA, et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy [J]. *Br J Haematol*, 2020, 189 (4):684-688. DOI: 10.1111/bjh.16416.
- [47] Eyre TA, Cheah CY, Wang ML. Therapeutic options for relapsed/refractory mantle cell lymphoma [J]. *Blood*, 2022, 139 (5):666-677. DOI: 10.1182/blood.2021013326.
- [48] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1914347.
- [49] Palomba ML, Gordon LI, Siddiqi T, et al. Safety and Preliminary Efficacy in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Receiving Lisocabtagene Maraleucel in Transcend NHL 001 [J]. *Blood*, 2020, 136 (Supplement 1):10-11. DOI: 10.1182/blood-2020-136158.
- [50] Barrington SF, Mikhael 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.
- [51] 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:2022-05-30)

(本文编辑:律琦)