

成人 T 细胞白血病/淋巴瘤诊断与治疗 中国专家共识(2024 年版)

中国医师协会血液科医师分会 中国医疗保健国际交流促进会血液学分会

通信作者:王少元,福建医科大学附属协和医院 福建省血液病研究所 福建省血液病重点实验室,福州 350001,Email:shaoyuanwang@fjmu.edu.cn;黄晓军,北京大学人民医院 北京大学血液病研究所 国家血液系统疾病临床医学研究中心,北京 100044,Email:huangxiaojun@bjmu.edu.cn;吴德沛,苏州大学附属第一医院 江苏省血液研究所 国家血液系统疾病临床医学研究中心,苏州 215006,Email:wudepei@suda.edu.cn

【摘要】 成人 T 细胞白血病/淋巴瘤(ATL)是一种少见且独特的 T 淋巴细胞增殖性肿瘤,发病与 I 型人类嗜 T 淋巴细胞病毒(HTLV-1)感染密切相关。ATL 临床特征异质性强,耐药常见,机会性感染频繁,预后差,是一种极具挑战性的疾病。由于 ATL 发病例数较少,国内对该疾病的认识尚未统一,诊疗尚不规范。为加强我国临床医师对 ATL 的认知,中国血液学专家结合国内外的最新研究进展,讨论并制订了《成人 T 细胞白血病/淋巴瘤诊断与治疗中国专家共识(2024 年版)》。本共识提出中国 ATL 最新的诊断标准与分型标准,并简述了 HTLV-1 在中国沿海地区的感染情况,国内 ATL 的流行趋势、发病机制、临床表现、治疗策略等方面的最新证据和建议,旨在规范 ATL 的临床诊治,改善 ATL 患者的总体生存。

【关键词】 成人 T 细胞白血病淋巴瘤; 人类嗜 T 淋巴细胞病毒 1 型; 诊断,分型; 鉴别诊断; 治疗

基金项目:国家自然科学基金(82070157,82000210);国家重点研发计划(2022YFC2502700);国家临床重点专科建设项目(闽卫医政 2021-76 号);福建省恶性血液病临床医学研究中心项目(2020Y2006)

Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma (2024)

Hematology Physicians Committee of Chinese Medical Doctor Association, China International Exchange and Promotive Association for Medical and Healthcare, Society of Hematology

Corresponding authors: Wang Shaoyuan, Fujian Medical University Union Hospital, Fujian Institute of Hematology, Fujian Provincial Key Laboratory on Hematology, Fuzhou 350001, China, Email: shaoyuanwang@fjmu.edu.cn; Huang Xiaojun, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Diseases, Beijing 100044, China, Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn; Wu Depei, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Diseases, Suzhou 215006, China, Email: wudepei@suda.edu.cn

【Abstract】 Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL), a rare and unique proliferative tumor of T lymphocytes, is associated with human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) infection. Due to

DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20240918-00586

收稿日期 2024-09-18 本文编辑 赵景辉

引用本文:中国医师协会血液科医师分会,中国医疗保健国际交流促进会血液学分会.成人 T 细胞白血病/淋巴瘤诊断与治疗中国专家共识(2024 年版)[J].中华内科杂志,2024,63(12):1196-1204. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20240918-00586.



its diverse clinical features, multidrug resistance of malignant cells, frequent opportunistic infection, and poor prognosis, ATL remains a clinical challenge. A unified understanding of ATL is currently lacking, and its diagnosis and treatment are not standardized in China due to the small number of cases. Therefore, to strengthen our understanding of ATL, hematology experts have formulated the "Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma (2024)" based on the latest research progress at home and abroad. This consensus proposes the latest diagnostic and subtype criteria for ATL in China. Furthermore, it briefly describes the infection situation of HTLV-1 in coastal areas of China, the epidemic trends in China, and the latest evidence and recommendations regarding the pathogenesis, clinical manifestations, and treatment strategies, with the aim to standardize the clinical diagnosis and treatment of ATL and ultimately improve the overall survival of patients with ATL.

【Key words】 Adult T-cell leukemia/lymphoma; Human T-lymphotropic virus 1; Diagnosis, subtype; Differential diagnosis; Therapy

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82070157, 82000210); National Key R&D Program of China (2022YFC2502700); National Key Clinical Specialty Discipline Construction Program (2021-76); Fujian Provincial Clinical Research Center for Hematological Malignancies (2020Y2006)

成人 T 细胞白血病/淋巴瘤 (adult T cell leukemia/lymphoma, ATL) 是一种少见且独特的 T 淋巴细胞增殖性肿瘤, 发病与 I 型人类嗜 T 淋巴细胞病毒 (human T-cell lymphotropic virus type 1, HTLV-1) 感染密切相关^[1]。全球 HTLV-1 感染总人数约在 500 万~1 000 万^[2], 2%~5% HTLV-1 感染者在长时间的潜伏期后发展为 ATL^[3]。该病与 HTLV-1 分布特点类似, 呈区域性流行, 高发于日本北部和南部、加勒比地区、非洲、中东部分地区、南部和中美洲^[4]。ATL 临床特征异质性强、耐药常见、机会性感染频繁、预后差, 因此, 是一种极具挑战性的疾病^[5]。

国内不同地区 HTLV-1 感染率不尽相同, 回顾性研究报道近 10 年中国 HTLV-1 阳性感染者集中来源于福建、广东和浙江。福建主要集中在宁德、莆田等沿海地区, HTLV-1 感染率高于北美和欧洲等发达地区, 且 ATL 发病率显著高于内地其他地区^[6-7]。由于 ATL 发病例数较少, 国内对该疾病的认识尚未统一, 诊疗尚不规范。为加强我国临床医师对 ATL 的认知, 提高诊断、鉴别诊断及治疗水平, 中国血液学专家结合自己的临床经验以及国内外最新的研究进展, 经过反复讨论与修改, 制订了本共识。

一、概述

该病于 1976 年首先由日本熊本大学的高月清教授提出, 其临床特征为肝、脾、淋巴结肿大、皮肤浸润、肺间质浸润及高钙血症^[8]。随后美国的 Gallo 实验室和日本的 Miyoshi 实验室分别从 ATL 患者的外周血 T 细胞中分离出逆转录病毒 HTLV-1。

HTLV-1 感染后, 其病毒基因组整合进入宿主细胞的基因组中。反激活蛋白 (tax) 作为转录激活因子, 能够促进 HTLV-1 的病毒复制与转录; 其碱性亮氨酸拉链因子 (HBZ) 在 HTLV-1 感染的细胞上表达, 具有促进细胞转化与增殖的活性^[9]; 二者在 ATL 的发生与进展中起重要作用。根据世界卫生组织 (WHO) 第五版淋巴造血组织肿瘤新分类, ATL 属于外周 T 淋巴细胞肿瘤^[10], 在日本中位发病年龄为 60~70 岁, 在美国、欧洲以及中南美洲的中位发病年龄明显较低 (40~55 岁)。ATL 总体预后极差, 采用基于化疗的常规治疗, 5 年总生存 (OS) 率仅为 14%, 侵袭性 ATL 中位生存期仅 8~10 个月^[11]。

二、诊断与鉴别诊断

(一) 诊断

1. 临床表现

临床表现多种多样, 大多数患者表现为淋巴结肿大、肝脾肿大、高钙血症、乳酸脱氢酶 (LDH) 升高以及各种皮肤病变 (斑片、斑块、多丘疹、结节样病变、红皮病和紫癜型等); 约 35% 的病例累及骨髓^[12]; 结外病变可侵犯肺、肝、皮肤、胃肠道和中枢神经系统。此外, 临床上常见由肺孢子菌、念珠菌、巨细胞病毒 (CMV) 等病原微生物引起的机会性感染^[13]。具体临床特点详见“分型”部分。

2. 实验室检查

(1) 外周血: 一般无或仅有轻度贫血和血小板减少, 白细胞数常增高, 其中异常 T 淋巴细胞比例升高。典型的 ATL 细胞 (“花瓣样”细胞) 具有分叶核或多形核, 染色质均匀浓缩, 核仁小或不存, 细胞质呈颗粒状和嗜碱性。没有组织病理学证据的



患者,外周血中有 5% 或以上的异常 T 淋巴细胞也可协助诊断 ATL^[14]。

(2)生化检查:可见高钙血症、LDH、胆红素、碱性磷酸酶升高。ATL 患者和 HTLV-1 携带者中可溶性白细胞介素-2 受体(sIL-2R)升高,比 LDH 升高更能反映肿瘤负荷^[15]。

(3)病毒学检查:所有 ATL 患者均可检测到 HTLV-1 前病毒基因。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)、Western 印迹、颗粒凝集(PA)法检测 HTLV-1 抗体,采用 PCR 及测序技术检测整合到宿主细胞基因组 DNA 中的 HTLV-1 前病毒基因,有助于早期评估 ATL 肿瘤负荷^[16]。

(4)病理:淋巴结、皮肤、胃肠道与骨髓等受累部位的活检可见典型的 ATL 细胞,结合免疫组织化学染色有助于该病的诊断。

(5)骨髓象:细胞化学染色可见糖原染色阳性,过氧化物酶阴性,酸性磷酸酶阳性,TdT 阴性。类似于外周 T 细胞淋巴瘤,骨髓受累是 ATL 的一个独立的不良预后因素^[17]。

(6)免疫表型:在大多数患者中,ATL 细胞在外周血及骨髓中表现为成熟 CD4⁺T 细胞的表型,表达 CD2、CD5、CD25、CD45RO、CD29、T 细胞受体 $\alpha\beta$ (TCR $\alpha\beta$)、人类白细胞抗原(HLA)-DR,还可特征性地表达 CC 趋化因子受体 4 (CCR4) 和 FOXP3^[18-19]。目前推荐的诊断指标包括 CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD25、CD30 和 TCR $\alpha\beta$ ^[20]。

(7)细胞遗传学:ATL 无特异性的染色体改变,但存在多种非特异性染色体异常,如 3 号三体、7 号三体、X 单体,以及 6 号和 14 号染色体的缺失^[21]。

(8)分子生物学:约一半 ATL 患者中可观察到抑癌基因突变或缺失,如 p53 或 p15^{INK4B}/p16^{INK4A},且与临床亚型和预后相关。这些分子标志物有助于指导常规化疗、干扰素 α (IFN- α)/齐多夫定(AZT)

联合治疗及造血干细胞移植之间的治疗选择^[16]。对于 HTLV-1 携带者,应用靶向测序技术有助于早期、有效地干预 ATL 的发生^[22]。

3. 诊断标准

ATL 的诊断必须满足 4 条基本诊断标准,符合 2 条理想诊断标准可更明确支持 ATL 诊断,详见表 1。

(二)鉴别诊断

1. 蕈样霉菌病/Sezary 综合征(MF/SS):与 ATL 相似,二者均有皮肤浸润病变,均归类于成熟(外周)T 细胞淋巴瘤,区别点在于:(1)MF/SS 临床病程较 ATL 长,进展相对缓慢;(2)MF/SS 主要浸润表皮,可累及真皮浅层;(3)形态上主要为不典型性单个核细胞,可在表皮内聚集成簇,称为 Pautrier 微脓肿;(4)MF/SS 较少累及骨髓;(5)MF/SS 患者的 HTLV-1 前病毒 DNA 及 HTLV-1 抗体阴性。

2. 外周 T 细胞淋巴瘤(PTCL):PTCL 临床表现呈现高度异质性,具有较强侵袭性。形态常见弥漫性生长的多形性细胞,常见抗原丢失(CD7、CD5、CD4/CD8、CD52),无 CD25 高表达,且 HTLV-1 前病毒 DNA 及 HTLV-1 抗体阴性。

3. 间变性大细胞淋巴瘤(ALCL):ALCL 可分为间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性和 ALK 阴性两大类,临床常有皮肤侵犯,伴或不伴淋巴结及其他结外部位病变。组织形态上淋巴结结构完全破坏,核仁呈马蹄样(ALCL 特征性改变),瘤细胞呈巢生长方式。上皮膜抗原(EMA)+、CD30+在 ALCL 中具有重要的诊断意义,部分可见染色体 t(2;5)易位。ALCL 患者 HTLV-1 前病毒 DNA 及 HTLV-1 抗体检测阴性。

4. T 幼淋巴细胞白血病(T-PLL):T-PLL 虽然也有肝、脾、淋巴结肿大、白细胞计数增多等临床表现,但多为慢性病程。在形态学上 T-PLL 的细胞类似成熟的小淋巴细胞,细胞核轻度不规则。免疫表

表 1 成人 T 细胞白血病/淋巴瘤诊断标准(在 Schimoyama Metal 标准上修订)

标准	内容
基本诊断标准	(1)组织学和/或细胞免疫组织化学染色证实为淋巴细胞恶性肿瘤伴 T 细胞表面抗原(主要为 CD2 ⁺ 、CD3 ^{dim+} 、CD4 ⁺ 、CD7 ⁺ 、CD8 ⁺ 、CD25 ⁺) (2)除淋巴瘤型 ATL 外,外周血可见异常 T 淋巴细胞 ^a (3)除冒烟型 ATL 外,有典型的临床表现(肝脾肿大、淋巴结肿大、皮肤病变、高钙血症、LDH 及 sIL-2R 升高) (4)检测到 HTLV-1 前病毒 DNA 或 HTLV-1 抗体阳性 ^b
理想诊断标准	(1)外周血中可见典型 ATL 细胞("花瓣样"细胞) (2)细胞表面 CCR4 阳性

注:ATL 为成人 T 细胞白血病/淋巴瘤;LDH 为乳酸脱氢酶;sIL-2R 为可溶性白细胞介素-2 受体;HTLV-1 为 I 型人类嗜 T 淋巴细胞病毒;CCR4 为 CC 趋化因子受体 4;^a多形核淋巴细胞或小而成熟的 T 细胞,且细胞核有切迹凹陷或分叶核;^b应用 PCR 及测序技术检测整合到宿主细胞基因组 DNA 中的 HTLV-1 前病毒基因,采用颗粒凝集(PA)、酶联免疫吸附试验(ELISA)、Western 印迹法检测 HTLV-1 抗体^[23-25]



型 CD5⁺、CD7⁺、TdT⁻、CD1a⁻、CD25⁻。HTLV-1 前病毒 DNA 及 HTLV-1 抗体检测阴性。

5. T 淋巴瘤细胞淋巴瘤 (T-LBL): T-LBL 好发于青少年以及儿童, 较少累及皮肤。形态学上 T-LBL 的细胞弥漫性生长, 中等大小, 少量细胞质, 典型表现为小而圆形的核仁呈轮辐状排列, 核分裂像多见。免疫表型因其起源细胞的成熟阶段不同而有所区别, 常见 CD7⁺、CD3⁺。HTLV-1 前病毒 DNA 及 HTLV-1 抗体检测阴性。

在临床实践中, 怀疑患有恶性淋巴瘤或慢性淋巴瘤细胞白血病的患者, 特别是来自 HTLV-1 流行地区, 合并全身性淋巴结病变、皮肤病变、外周血中表达 CD4 和 CD25 阳性的“花瓣样”细胞、sIL-2R 升高、高钙血症等临床表现的患者, 需要进行抗 HTLV-1 抗体检测与 HTLV-1 前病毒检测。非 HTLV-1 流行地区或没有典型 ATL 表现的患者, 建议采用灵敏度高的 Western 印迹或 ELISA 方法来检测抗 HTLV-1 抗体^[24]。需要注意的是, 在 HTLV-1 感染患者中需要用病理标本来证实 HTLV-1 前病毒基因, 以区分 PTCL 和 ATL。

三、分型、分期和预后

(一) 分型

ATL 的临床病程有很大的异质性, 日本临床肿瘤小组 (JCOG) 1991 年按血象及骨髓象、受累器官、LDH 以及高钙血症等不同临床表现, 提出了 4 种临床亚型: 急性型 (acute type)、淋巴瘤型 (lymphoma type)、慢性型 (chronic type) 和冒烟型 (smoldering type), 在此基础上修订分型标准见表^[14]。其中, 慢性型 ATL 可分为预后良好亚型和预后不良亚型。不良慢性型定义为: 血清 LDH 或尿素氮水平大于正常上限或血清白蛋白水平小于正常下限。急性型、淋巴瘤型和不良慢性型 ATL 预后相似, 定义为侵袭性 ATL, 而良好慢性型和冒烟型 ATL 定义为惰性 ATL^[16]。

1. 冒烟型: (1) 外周血异常 T 细胞 $\geq 5\%$; (2) 淋巴细胞总数正常; (3) 无高钙血症, LDH $\leq 1.5 \times$ 正常值上限; (4) 无淋巴结肿大, 无肺、肝、脾、中枢神经系统 (CNS)、骨、胃肠道受累; (5) 无胸腔积液或胸腔积液; (6) 可有轻度皮肤病变。

2. 慢性型: (1) 外周血淋巴细胞绝对数增加 ($\geq 4 \times 10^9/L$) 伴 T 细胞 $\geq 3.5 \times 10^9/L$; (2) 无高钙血症, LDH $\leq 2 \times$ 正常值上限; (3) 无 CNS、骨、胃肠道受累, 无胸腔积液或腹腔积液; (4) 可有淋巴结肿大、脾、肝、肺、皮肤受累。

3. 淋巴瘤型: (1) 无外周血淋巴细胞增加, 异常淋巴细胞 $\leq 1\%$; (2) 以显著的淋巴结肿大为特征, 组织病理学阳性。晚期患者表现与急性型相似。另外, 皮肤损害较常见, 高钙血症少见。

4. 急性型: 除外上述 3 种亚型的 ATL 患者。以白血病的表现为特点, 外周血白细胞计数升高伴全身症状, 广泛的淋巴结病变、肝脾肿大、高钙血症 (有或无溶骨性改变)、皮肤损害、LDH 升高。

表 2 成人 T 细胞白血病/淋巴瘤分型标准^[14]

特征	分型			
	冒烟型	慢性型	淋巴瘤型	急性型
抗 HTLV-1 抗体	+	+	+	+
外周血淋巴细胞计数 ($\times 10^9/L$)	< 4	$\geq 4^a$	< 4	/
异常 T 细胞	$\geq 5\%$	b	$\leq 1\%$	b
T 细胞表面抗原阳性的“花瓣样”细胞	偶见	偶见	无	有
LDH	$\leq 1.5N$	$\leq 2N$	/	/
校正后的血钙浓度 (mmol/L)	< 2.74	< 2.74	/	/
组织学证实的淋巴结病变	无	/	+	/
肿瘤浸润				
皮肤	//	/	/	/
肺	无	/	/	/
淋巴结	无	/	有	/
肝/脾	无	/	/	/
中枢神经系统	无	无	/	/
骨髓	无	无	/	/
胸/腹腔积液	无	无	/	/
胃肠道	无	无	/	/

注: HTLV-1 为 I 型人类嗜 T 淋巴细胞病毒; LDH 为乳酸脱氢酶; N 为正常值上限; + 为阳性; ^a 伴有 T 淋巴细胞 $\geq 3.5 \times 10^9/L$; ^b 当外周血中异常 T 淋巴细胞 $< 5\%$ 时, 必须有组织学证实的肿瘤性病变; / 为此项不受限; // 为若满足其他条件, 则此项不受限

(二) 分期

目前尚无 ATL 特有的分期系统, 仍采用 Ann Arbor 分期系统。

(三) 预后分层

ATL 总体预后很差, JCOG 统计的急性型、淋巴瘤型、慢性型和冒烟型的 4 年 OS 率分别为 5%、6%、27% 和 63%。中位 OS 分别为 6、10、24 个月和未达到^[26]。虽然慢性型和冒烟型 ATL 最初表现为惰性病程, 但大约一半的患者会进展为急性型 ATL。预后评分方面, 惰性 ATL 预后指数 (iATL-PI) 针对惰性 ATL, 改良 ATL-PI (mATL-PI) 针对 70 岁以下侵袭性 ATL 患者, 研究表明 70 岁以下侵袭性 ATL 患者可从早期异基因造血干细胞移植中获益, 目前 mATL-PI 应用最广 (表 3、4)。

表3 惰性成人T细胞白血病/淋巴瘤预后指数(iATL-PI)及预后分层^[27]

危险度	sIL-2R(U/ml)	中位生存时间(月)
低危	<1 000	未达到
中危	1 000~6 000	5.5
高危	>6 000	1.6

注:sIL-2R为可溶性白细胞介素-2受体;iATL-PI仅与sIL-2R相关

表4 改良成人T细胞白血病/淋巴瘤预后指数(mATL-PI)定义及预后分层^[28]

mATL-PI评分定义		预后分层	
因素	分值	危险度	中位生存时间(月)
临床分型为急性型	1	低危	0~1分
ECOG评分>1分	1	中危	2~3分
校正钙≥12 mg/dl	1	高危	4~5分
CRP≥2.5 mg/dl	1		
sIL-2R>5 000 U/ml	1		

注:ECOG评分为美国东部肿瘤协作组体能状况评分;CRP为C反应蛋白;sIL-2R为可溶性白细胞介素-2受体

四、治疗

治疗决策主要基于ATL亚型和发病时的预后指数以及对初始治疗的反应。目前ATL的治疗策略为:惰性ATL选择观察等待,侵袭性ATL选择强化化学治疗(图1)。在现有的治疗下,ATL的治疗效果仍然很差。因此,强烈建议患者参与设计良好的临床试验。

(一)惰性ATL的治疗

早期引入常规化疗并不能提高惰性ATL患者

的生存率,建议对无任何症状的冒烟型ATL进行主动监测;对有症状的进行主动监测或引入IFN/AZT。针对皮肤症状进行“皮肤导向疗法”,包括局部应用糖皮质激素、光动力疗法、放疗、手术切除和全身应用糖皮质激素等,都可缓解临床症状^[29]。

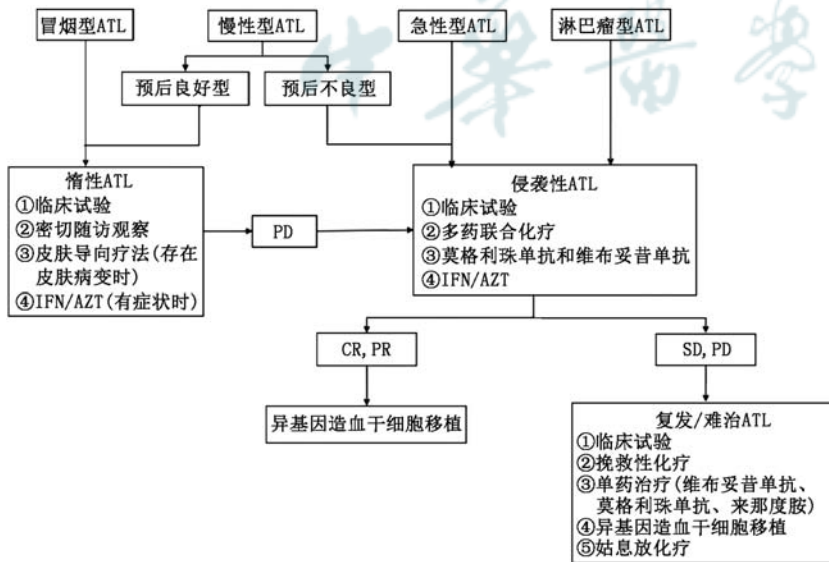
(二)侵袭性ATL的一线治疗

1. 化疗:侵袭性ATL患者推荐采用多药联合的强化化疗方案。推荐DA-EPOCH(剂量调整的依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星)、CHOEP(环磷酰胺、表柔比星、长春新碱、依托泊苷、泼尼松)及HyperCVAD(环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松)并交替大剂量甲氨蝶呤和阿糖胞苷方案。日本推荐VCAP(长春新碱、环磷酰胺、多柔比星、泼尼松)-AMP(多柔比星、雷莫司汀、泼尼松)-VECP(长春地辛、依托泊苷、卡铂、泼尼松)方案^[30]。由于10%~20%的侵袭性ATL患者最终会侵犯CNS,且化疗后复发的患者一半以上病变发生在CNS,因此,建议预防性鞘内注射甲氨蝶呤和阿糖胞苷^[31]。对于老年和/或不适合移植的侵袭性ATL患者,采用低强度诱导治疗加或不加口服化疗(如依托泊苷)或AZT/IFN维持治疗。

2. IFN和AZT:除常规化疗外,IFN/AZT也被推荐用于急性型、慢性型和冒烟型ATL,在化疗中加入低剂量IFN/AZT,患者的中位OS可从4个月延长至20个月^[32-34]。这两种药物的推荐剂量为:IFN-α每日600~900万U;AZT每日800~1 000 mg,分次服用。然而,只有野生型p53和干扰素调节因子4(IRF4)表达的ATL患者对IFN/AZT治疗有长期反应^[35]。

3. 莫格利珠单抗和维布妥昔单抗:莫格利珠单抗(mogamulizumab)作用于CCR4,常规化疗方案联合莫格利珠单抗治疗ATL的完全缓解(CR)率可从33%提高至52%^[36]。维布妥昔单抗(BV)是CD30单克隆抗体,BV-CHP(环磷酰胺、多柔比星、泼尼松)联合治疗CD30⁺ATL的无进展生存(PFS)时间明显优于CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)方案(48.2个月对比20.8个月)^[37]。

4. 异基因造血干细胞移植(allo-HSCT):目前,allo-HSCT被认为是侵袭性ATL唯一可治愈的方



注:IFN为干扰素α;AZT为齐多夫定;PD为疾病进展;CR为完全缓解;PR为部分缓解;SD为疾病稳定

图1 成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATL)的治疗流程图

法,可显著提高侵袭性 ATL 患者的生存率^[38]。建议所有符合移植条件的患者应早期进行 allo-HSCT,allo-HSCT 在缓解期进行疗效更佳^[39]。近年来,使用单倍型供者或脐带血替代全相合供者的患者数量有所增加^[40-41]。首选 HTLV-1 血清阴性的供者,以降低供者源性 ATL 的风险^[42]。

对于老年患者可采用减低强度预处理(RIC)方案降低移植相关死亡率^[43]。清髓预处理(MAC)或氟达拉滨/马法兰(FM)为基础的预处理方案^[44]可用于治疗难治/复发和疾病进展(PD)患者。与化疗或 IFN/AZT 治疗相比,allo-HSCT 后检测 HTLV-1 前病毒 DNA 载量明显下降,这表明存在移植物抗 ATL 效应以及移植物抗 HTLV-1 活性。allo-HSCT 后可采用来那度胺进行维持治疗。

有研究发现 allo-HSCT 前使用莫格利珠单抗可显著增加严重和难治性移植物抗宿主病的风险、非复发死亡率及总死亡率^[45]。因此,莫格利珠单抗不建议在移植前使用;如果要在 allo-HSCT 前使用莫格利珠单抗,强烈建议在移植前至少 50 天使用。

5. 其他治疗:阿仑单抗单药、低剂量达利珠单抗(1 mg/kg 体重)联合标准 CHOP 方案目前也在临床研究阶段^[46-47]。

(三)复发/难治 ATL 的治疗选择

对于一线治疗失败或复发患者,首选参加设计良好的临床试验。其次,多药联合化疗可考虑含铂、依托泊苷和/或大剂量阿糖胞苷的替代方案,包括 DHAP(顺铂、阿糖胞苷、地塞米松)、ESHAP(依托泊苷、甲泼尼龙、阿糖胞苷、顺铂)、GDP(吉西他滨、顺铂、地塞米松)、GEMOX(吉西他滨、奥沙利铂)、GVD(吉西他滨、长春瑞滨、脂质体多柔比星)、ICE(异环磷酰胺、卡铂、足叶乙苷)等化疗方案。局部有症状性病灶可行放射治疗。

二线单药治疗推荐莫格利珠单抗、来那度胺和 BV。莫格利珠单抗治疗复发/难治 ATL 患者客观缓解率(ORR)为 50%,其中 CR 率为 30.8%^[48]。来那度胺治疗复发/难治侵袭性 ATL 的 ORR、OS 期和中位 PFS 期分别为 42%、20.3 个月和 3.8 个月^[49]。关于 BV 治疗复发/难治 ATL 疗效数据多为病例报告,需临床试验进一步验证。此外,IFN/AZT 也可作为二线治疗选择。

近年有关 ATL 治疗的新方法,包括免疫微环境的调节和靶向 ATL 细胞的分子异常(组蛋白去乙酰化酶抑制剂和 EZH1/2 抑制剂)。西达本胺、伐美妥司他二线治疗 ATL 都取得了不错的疗效^[50]。此外,

嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T 细胞)治疗、贝利司他、重组人 IL-15、抗 tax 蛋白已在临床研究阶段^[51]。苯达莫司汀、普拉曲沙(抗叶酸剂和二氢叶酸还原酶抑制剂)、福罗地辛(一种嘌呤核苷酸磷酸化酶抑制剂)在复发/难治 ATL 患者的治疗中可能也有一定的应用前景^[52]。

(四)支持治疗

部分 ATL 患者合并机会性感染,在 ATL 治疗期间和治疗后常规给予预防性甲氧苄啶-磺胺甲噁唑。更昔洛韦不推荐常规用于预防 CMV^[53]。侵袭性 ATL 伴有高钙血症可通过治疗原发病、水化治疗和双膦酸盐治疗来控制。

五、疗效评估和随访

目前大多采用的 ATL 疗效评估标准由日本肿瘤研究协会 1991 年提出,2009 年国际共识会议修正,如表 5 所示。ATL 随访频率通常参考其他类型淋巴瘤,即完成治疗后的前 2 年应每 3 个月进行 1 次随访,包括病史、查体、血细胞计数、生化常规、HTLV-1 前病毒 DNA 或 HTLV-1 抗体和骨髓检查,每 6 个月进行 1 次影像学检查(包括头颅、颈部、胸部及全腹部)。完成治疗后第 3~5 年每半年进行 1 次随访。5 年后每年进行 1 次随访或有症状时进行检查,如有异常或考虑疾病进展,则进行相关的检查等。

执笔:黄栩芾、李晓帆、王昱、徐杨

主审:王少元、黄晓军、吴德沛

参与共识讨论的专家(以专家所在单位拼音首字母排序):黄晓军、唐菲菲、王昱(北京大学人民医院 北京大学血液病研究所);闫金松(大连医科大学附属第二医院血液科);刘利(第四军医大学唐都医院血液科);王少元、黄栩芾、李晓帆(福建医科大学附属协和医院 福建省血液病研究所);赖永榕(广西医科大学第一附属医院血液科);王季石(贵州医科大学附属医院血液科);朱尊民(河南省人民医院血液科);胡豫、梅恒(华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科);李菲(南昌大学第一附属医院血液科);范磊(南京医科大学第一附属医院血液科);张静(内蒙古医科大学附属医院血液科);纪春岩(山东大学齐鲁医院血液科);侯健(上海交通大学医学院附属仁济医院血液科);糜坚青(上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科);吴德沛、徐杨(苏州大学附属第一医院 江苏省血液研究所);梁爱斌(同济大学附属同济医院血液科);江明(新疆医科大学第一附属医院血液科);徐开林(徐州医科大学附属医院血液科);杨同华(云南省第一人民医院血液科);佟红艳(浙江大学医学院附属第一医院血液科);姜中兴(郑州大学第一附属医院血液科);朱小玉(中国科学技术大学附属第一医院血液

表 5 成人 T 细胞白血病/淋巴瘤的疗效标准^[16]

疗效	定义	淋巴结	结外肿块	肝脾	皮肤	外周血	骨髓
CR ^a	疾病完全消失	正常	无	正常	正常	正常 ^d	正常
未确定的 CR ^a	大块病灶内有稳定的残余肿块	缩小 75% 以上 ^b	缩小 75% 以上 ^b	正常	正常	正常 ^d	正常
PR ^a	疾病消退	缩小 50% 以上 ^b	缩小 50% 以上 ^b	较前无增大	皮损缩小 50% 以上	减少 50% 以上	不影响
SD ^a	达不到 CR 和 PR 且疾病无进展	大小无变化	大小无变化	大小无变化	皮损大小无变化	无变化	无变化
复发或 PD ^a	新发或增大的病变	新发或增大 50% 以上 ^c	新发或增大 50% 以上 ^c	新发或增大 50% 以上	皮损增大 50% 以上	新发或增大 50% 以上 ^c	重现
无法评估	-	-	-	-	-	-	-

注:CR 为完全缓解;PR 为部分缓解;SD 为疾病稳定;PD 为疾病进展;^a要求每项标准至少存在 4 周;^b由可测量病灶的最大直径的乘积之和计算;^c定义为可测量病灶的乘积之和从最低点增加 50%;^d假设仍然存在 <5% 的“花瓣样”细胞,当绝对淋巴细胞计数(包括“花瓣样”细胞)<4×10⁹/L,则判断已经完全缓解;“花瓣样”细胞新发或计数从最低点增加 >50% 并且包括“花瓣样”细胞在内的绝对淋巴细胞计数 >4×10⁹/L;- 为不符合此项

科);刘代红(解放军总医院第五医学中心血液病医学部);李剑(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院血液科);王建祥、魏辉(中国医学科学院血液病医院);吕奔(中南大学湘雅二医院血液科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] Cook LB, Phillips AA. How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma[J]. *Blood*, 2021, 137(4): 459-470. DOI: 10.1182/blood.2019004045.

[2] Gallo RC, Willems L, Hasegawa H, et al. Screening transplant donors for HTLV-1 and-2[J]. *Blood*, 2016, 128(26): 3029-3031. DOI: 10.1182/blood-2016-09-739433.

[3] Zuo X, Zhou R, Yang S, et al. HTLV-1 persistent infection and ATLL oncogenesis[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(1): e28424. DOI: 10.1002/jmv.28424.

[4] Shah UA, Shah N, Qiao B, et al. Epidemiology and survival trend of adult T-cell leukemia/lymphoma in the United States[J]. *Cancer*, 2020, 126(3): 567-574. DOI: 10.1002/cncr.32556.

[5] Cook LB, Fuji S, Hermine O, et al. Revised adult T-cell leukemia-lymphoma international consensus meeting report[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(8): 677-687. DOI: 10.1200/JCO.18.00501.

[6] 谢桂芸,陈锦艳,黎世杰,等.近 10 年中国大陆献血者 HTLV 感染情况的 meta 分析[J]. *中国输血杂志*, 2021, 34(12): 1332-1338. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2021.12.014.

[7] Luo L, Chen Y, Wu Z, et al. Clinical characteristics, genetic alterations, and prognosis of adult T-cell leukemia/lymphoma: an 11-year multicenter retrospective study in China[J]. *Am J Cancer Res*, 2024, 14(4): 1649-1661. DOI: 10.62347/RARP1733.

[8] Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, et al. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases[J]. *Blood*, 1977, 50(3): 481-492.

[9] Durer C, Babiker HM. Adult T-cell leukemia[M]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024.

[10] 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. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.

[11] Mehta-Shah N, Ratner L, Horwitz SM. Adult T-cell leukemia/lymphoma[J]. *J Oncol Pract*, 2017, 13(8): 487-492. DOI: 10.1200/JOP.2017.021907.

[12] Ishitsuka K. Diagnosis and management of adult T-cell leukemia/lymphoma[J]. *Semin Hematol*, 2021, 58(2): 114-122. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2021.02.005.

[13] Sawada Y, Hino R, Hama K, et al. Type of skin eruption is an independent prognostic indicator for adult T-cell leukemia/lymphoma[J]. *Blood*, 2011, 117(15): 3961-3967. DOI: 10.1182/blood-2010-11-316794.

[14] Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87)[J]. *Br J Haematol*, 1991, 79(3): 428-437. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1991.tb08051.x.

[15] Kamihira S, Atogami S, Sohda H, et al. Significance of soluble interleukin-2 receptor levels for evaluation of the progression of adult T-cell leukemia[J]. *Cancer*, 1994, 73(11): 2753-2758. DOI: 10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2753::aid-cncr2820731117>3.0.co;2-x.

[16] Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(3): 453-459. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.2428.

[17] Takasaki Y, Iwanaga M, Tsukasaki K, et al. Impact of visceral involvements and blood cell count abnormalities on survival in adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL)[J]. *Leuk Res*, 2007, 31(6): 751-757. DOI: 10.1016/j.leukres.2006.11.013.

[18] Yoshie O, Fujisawa R, Nakayama T, et al. Frequent expression of CCR4 in adult T-cell leukemia and human T-cell leukemia virus type 1-transformed T cells[J]. *Blood*, 2002, 99(5): 1505-1511. DOI: 10.1182/blood.v99.5.1505.

[19] Roncador G, Garcia JF, Garcia JF, et al. FOXP3, a selective marker for a subset of adult T-cell leukaemia/lymphoma [J]. *Leukemia*, 2005, 19(12): 2247-2253. DOI: 10.1038/sj.



- leu.2403965.
- [20] Nicot C. Current views in HTLV-I-associated adult T-cell leukemia/lymphoma[J]. *Am J Hematol*, 2005, 78(3): 232-239. DOI: 10.1002/ajh.20307.
- [21] Kamada N, Sakurai M, Miyamoto K, et al. Chromosome abnormalities in adult T-cell leukemia/lymphoma: a karyotype review committee report[J]. *Cancer Res*, 1992, 52(6): 1481-1493.
- [22] Rowan AG, Dillon R, Witkover A, et al. Evolution of retrovirus-infected premalignant T-cell clones prior to adult T-cell leukemia/lymphoma diagnosis[J]. *Blood*, 2020, 135(23): 2023-2032. DOI: 10.1182/blood.2019.002665.
- [23] 吴正军, 郑晓云, 杨小珠, 等. 经 HTLV-1 前病毒基因检测确诊的 12 例成人 T 细胞白血病/淋巴瘤临床特征及预后分析[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(12): 1027-1032. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.12.003.
- [24] Okuma K, Kuramitsu M, Niwa T, et al. Establishment of a novel diagnostic test algorithm for human T-cell leukemia virus type 1 infection with line immunoassay replacement of western blotting: a collaborative study for performance evaluation of diagnostic assays in Japan[J]. *Retrovirology*, 2020, 17(1): 26. DOI: 10.1186/s12977-020-00534-0.
- [25] Tsukasaki K, Fukushima T. JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: II. Lymphoma-8. Adult T-cell leukemia-lymphoma[J]. *Int J Hematol*, 2019, 109(3): 249-259. DOI: 10.1007/s12185-018-02588-5.
- [26] Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, et al. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma[J]. *Blood*, 2010, 115(22): 4337-4343. DOI: 10.1182/blood-2009-09-242347.
- [27] Katsuya H, Shimokawa M, Ishitsuka K, et al. Prognostic index for chronic-and smoldering-type adult T-cell leukemia-lymphoma[J]. *Blood*, 2017, 130(1): 39-47. DOI: 10.1182/blood-2017-01-757542.
- [28] Fuji S, Yamaguchi T, Inoue Y, et al. Development of a modified prognostic index for patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma aged 70 years or younger: possible risk-adapted management strategies including allogeneic transplantation[J]. *Haematologica*, 2017, 102(7): 1258-1265. DOI: 10.3324/haematol.2017.164996.
- [29] Ohtsuka M, Hamada T, Miyagaki T, et al. Outlines of the Japanese guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2020[J]. *J Dermatol*, 2021, 48(2): e49-e71. DOI: 10.1111/1346-8138.15707.
- [30] Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(34): 5458-5464. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.9958.
- [31] Teshima T, Akashi K, Shibuya T, et al. Central nervous system involvement in adult T-cell leukemia/lymphoma [J]. *Cancer*, 1990, 65(2): 327-332. DOI: 10.1002/1097-0142(19900115)65:2<327::aid-cnrcr2820650224>3.0.co;2-w.
- [32] Gill PS, Harrington W Jr, Kaplan MH, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alfa and zidovudine[J]. *N Engl J Med*, 1995, 332(26): 1744-1748. DOI: 10.1056/NEJM19950629.3322603.
- [33] Abdelmoumen K, Alsibai KD, Rabier S, et al. Adult T-cell leukemia and lymphoma in French Guiana: a retrospective analysis with real-life data from 2009 to 2019[J]. *Lancet Reg Health Am*, 2023, 21: 100492. DOI: 10.1016/j.lana.2023.100492.
- [34] Hermine O, Allard I, Lévy V, et al. A prospective phase II clinical trial with the use of zidovudine and interferon-alpha in the acute and lymphoma forms of adult T-cell leukemia/lymphoma[J]. *Hematol J*, 2002, 3(6): 276-282. DOI: 10.1038/sj.thj.6200195.
- [35] Datta A, Bellon M, Sinha-Datta U, et al. Persistent inhibition of telomerase reprograms adult T-cell leukemia to p53-dependent senescence[J]. *Blood*, 2006, 108(3): 1021-1029. DOI: 10.1182/blood-2006-01-0067.
- [36] Ishida T, Jo T, Takemoto S, et al. Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma: a randomized phase II study [J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(5): 672-682. DOI: 10.1111/bjh.13338.
- [37] Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10168): 229-240. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32984-2.
- [38] Utsunomiya A. Progress in allogeneic hematopoietic cell transplantation in adult T-cell leukemia-lymphoma[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 2235. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02235.
- [39] Inoue Y, Fuji S, Tanosaki R, et al. Prognostic importance of pretransplant disease status for posttransplant outcomes in patients with adult T cell leukemia/lymphoma[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53(9): 1105-1115. DOI: 10.1038/s41409-018-0139-z.
- [40] Yoshimitsu M, Utsunomiya A, Fuji S, et al. A retrospective analysis of haplo-identical HLA-mismatch hematopoietic transplantation without posttransplantation cyclophosphamide for GVHD prophylaxis in patients with adult T-cell leukemia-lymphoma[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(8): 1266-1274. DOI: 10.1038/s41409-018-0400-5.
- [41] Ito A, Nakano N, Tanaka T, et al. Improved survival of patients with aggressive ATL by increased use of allo-HCT: a prospective observational study[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(20): 4156-4166. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004932.
- [42] Focosi D, Petrini M. More on donor-derived T-cell leukemia after bone marrow transplantation[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(2): 212-213; author reply 213. DOI: 10.1056/NEJMc061054.
- [43] Okamura J, Utsunomiya A, Tanosaki R, et al. Allogeneic stem-cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma[J]. *Blood*, 2005, 105(10): 4143-4145. DOI: 10.1182/blood-2004-11-4193.
- [44] Inoue Y, Nakano N, Fuji S, et al. Impact of conditioning intensity and regimen on transplant outcomes in patients with adult T-cell leukemia-lymphoma[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(12): 2964-2974. DOI: 10.1038/s41409-021-01445-0.



[45] Fuji S, Inoue Y, Utsunomiya A, et al. Pretransplantation anti-CCR4 antibody mogamulizumab against adult T-cell leukemia/lymphoma is associated with significantly increased risks of severe and corticosteroid-refractory graft-versus-host disease, nonrelapse mortality, and overall mortality[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(28): 3426-3433. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.8250.

[46] Sharma K, Janik JE, O'Mahony D, et al. Phase II study of alemtuzumab (CAMPATH-1) in patients with HTLV-1-associated adult T-cell leukemia/lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(1): 35-42. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1022.

[47] Ceasay MM, Matutes E, Taylor GP, et al. Phase II study on combination therapy with CHOP-Zenapax for HTLV-I associated adult T-cell leukaemia/lymphoma (ATLL) [J]. *Leuk Res*, 2012, 36(7): 857-861. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.12.004.

[48] Ishida T, Joh T, Uike N, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(8): 837-842. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.3472.

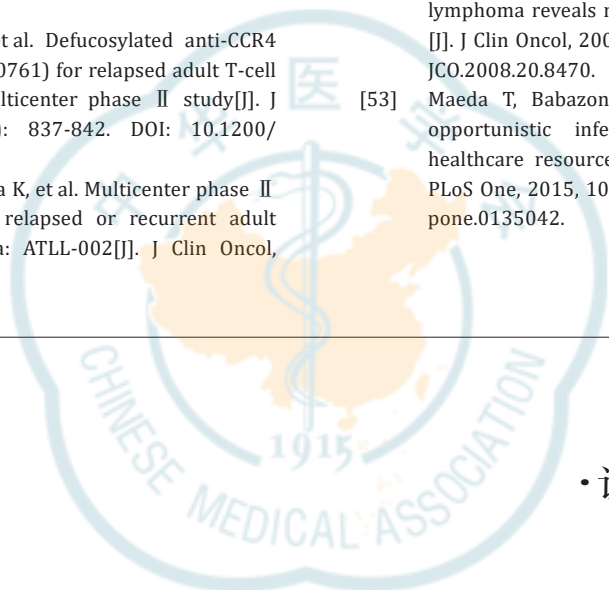
[49] Ishida T, Fujiwara H, Nosaka K, et al. Multicenter phase II study of lenalidomide in relapsed or recurrent adult T-Cell leukemia/lymphoma: ATLL-002[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(34): 4086-4093. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.7732.

[50] Utsunomiya A, Izutsu K, Jo T, et al. Oral histone deacetylase inhibitor tucidinostat (HBI-8000) in patients with relapsed or refractory adult T-cell leukemia/lymphoma: Phase IIb results[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(8): 2778-2787. DOI: 10.1111/cas.15431.

[51] Stuver R, Horwitz SM, Epstein-Peterson ZD. Treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma: established paradigms and emerging directions[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2023, 24(8): 948-964. DOI: 10.1007/s11864-023-01111-1.

[52] O'Connor OA, Horwitz S, Hamlin P, et al. Phase II-I-II study of two different doses and schedules of pralatrexate, a high-affinity substrate for the reduced folate carrier, in patients with relapsed or refractory lymphoma reveals marked activity in T-cell malignancies [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(26): 4357-4364. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.8470.

[53] Maeda T, Babazono A, Nishi T, et al. The impact of opportunistic infections on clinical outcome and healthcare resource uses for adult T cell leukaemia[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135042. DOI: 10.1371/journal.pone.0135042.



· 读者 · 作者 · 编者 ·

“做”与“作”的推荐用法

1. 首字是 zuo 的动宾词组, 全用“做”: 做准备/做广告/做生意/做贡献/做事情/做手术/做检查/做父母/做文章/做实验/做朋友/做斗争/做游戏/做动作/做试验/做报告/做研究/做调查/做处理/做运动/做努力/做调整/做后盾/做表率/做模范/做分析/做实事/做决定/做活动/做解释/做比较/做买卖/做设计/做衣服/做保证/做交易/做演员/做服务/做表演/做好事/做报道/做医生/做顾问/做介绍/做项目/做保障/做抵押/做美容/做企业/做担保/做示范/做事业/做临时工/做市场。

2. 首字是 zuo 的双音节词, 按习惯用法: 做爱/做伴/做东/做法/做工/做功/做鬼/做活儿/做媒/做梦/做派/做亲/做人/做事/做寿/做戏/做作; 作案/作罢/作弊/作别/作成/作答/作对/作恶/作伐/作法/作废/作风/作梗/作古/作怪/作家/作假/作价/作践/作乐/作脸/作料/作乱/作美/作难/作孽/作弄/作呕/作陪/作品/作色/作势/作数/作死/作祟/作态/作痛/作为/作伪/作文/作物/作息/作兴/作业/作揖/作俑/作用/作战/作者/作准。

3. 末字是 zuo 的双音节词或三音节词, 全用“作”: 比作/变作/当作/读作/分作/改作/化作/换作/记作/叫作/看作/拼作/评作/认作/算作/听作/写作/选作/用作/装作/称作/释作/视作/分析作/化装作/解释作/理解作。

4. 成语或四字格等固定结构中, 有“做”或“作”的, 按习惯用法: 白日做梦/敢做敢当/假戏真做/小题大做/做贼心虚/好吃懒做/亲上做亲/一不做, 二不休; 逢场作戏/胡作非为/认贼作父/始作俑者/述而不作/天作之合/为非作歹/为虎作伥/为人作嫁/无恶不作/兴风作浪/一鼓作气/以身作则/装聋作哑/装模作样/装腔作势/自作聪明/自作多情/自作自受。

5. 在用“做”或“作”两可的情况下, 要做到局部一致: 用作—用做/作客—做客/作诗—做诗/作秀—做秀。

[摘编自《中国科技术语》2011,(2):60]