

· 老年人血液疾病专栏 ·

淋巴结边缘区淋巴瘤的临床特点

杨申淼¹, 江倩^{1*}, 江滨¹, 陈定宝², 王婧¹, 江浩¹, 路瑾¹, 卢锡京¹,
鲍立¹, 石红霞¹, 刘艳荣¹, 黄晓军¹

(北京大学人民医院: ¹血液病研究所, ²病理科, 北京 100044)

【摘要】目的 研究淋巴结边缘区淋巴瘤(NMZL)的临床特点。**方法** 回顾性分析了14例经淋巴结活检确诊为NMZL患者的临床资料。**结果** 14例患者中13例(92.9%)就诊时外周血细胞计数异常: 6例(42.9%)白细胞(WBC) $> 10.0 \times 10^9/L$; 4例白细胞(28.6%) $< 4.0 \times 10^9/L$; 7例(50%)淋巴细胞比例 $> 50\%$, 绝对值 $> 5.0 \times 10^9/L$; 10例(71.4%)血红蛋白 $< 120g/L$; 6例(42.9%)血小板 $< 100 \times 10^9/L$ 。2系血细胞减少4例(28.6%), 全血细胞减少2例(14.3%)。10例(71.4%)患者骨髓受累, 其中5例(50%)存在单克隆轻链限制型B细胞。外周血淋巴细胞百分比与骨髓NMZL细胞百分比正相关($r = 0.811$, $P = 0.008$)。免疫球蛋白升高的检出率为100%(12/12), 其中单克隆免疫球蛋白升高者10例(10/12, 83.3%)。≥1种自身抗体阳性8例(8/11, 72.7%)。14例患者Ann Arbor分期均在Ⅲ或Ⅳ期。免疫化疗作为初始治疗10例; 利妥昔单抗单药治疗1例; 单纯化疗治疗2例; 干扰素治疗1例。完全缓解8例(57.1%), 部分缓解3例(21.4%)。中位随访23个月, 2年总体生存(OS)率为84.6%, 2年无疾病进展生存(PFS)率为71.4%, 预期的中位总体生存时间90个月, 预期的中位无疾病进展生存时间为39个月。**结论** Ⅲ/Ⅳ期NMZL患者血细胞计数异常、骨髓侵犯、免疫异常多见, 外周血淋巴细胞增多可能提示NMZL骨髓浸润。

【关键词】 淋巴瘤; 骨髓检查; 自身免疫

【中图分类号】 R733.41

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00144

Clinical characteristics of nodal marginal zone lymphoma

YANG Shen-Miao¹, JIANG Qian^{1*}, JIANG Bin¹, CHEN Ding-Bao², WANG Jing¹, JIANG Hao¹,
LU Jin¹, LU Xi-Jing¹, BAO Li¹, SHI Hong-Xia¹, LIU Yan-Rong¹, HUANG Xiao-Jun¹

(¹Institute of Hematology, ²Department of Pathology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics of nodal marginal zone lymphoma (NMZL). **Methods** Data of 14 NMZL patients diagnosed by lymph nodes histological examination were retrospectively analyzed. **Results** Among the 14 patients, 13(92.9%) had abnormal complete blood counts(CBC). Leukocytosis [white blood cells(WBC) $\geq 10.0 \times 10^9/L$] was observed in 6 patients (42.9%); leukocytopenia (WBC $< 4.0 \times 10^9/L$) in 4 patients(28.6%); absolute lymphocyte counts $> 5.0 \times 10^9/L$ in 7 patients (50%); hemoglobin concentration $< 120g/L$ in 10 patients(71.4%), thrombocytopenia(platelet $< 100 \times 10^9/L$) in 6 patients(42.9%); cytopenia in more than 2 lineages in 4 patients (28.6%); pancytopenia in 2 cases(14.3%). Ten patients(71.4%) had bone marrow involvement. Among them, monoclonal B cells with a light chain restriction was found in 5 patients (50%). Percentage of lymphocytes in peripheral blood correlated positively with percentage of NMZL cells in bone marrow($r = 0.811$, $P = 0.008$). Hyperimmunoglobulinemia was found in all patients (12/12, 100%). Among them, serum monoclonal paraprotein was found in 10 patients(10/12, 83.3%). At least one auto-antibody positivity was found in 8 out of 11 patients (72.7%). All of 14 patients had Ann Arbor stage Ⅲ or Ⅳ. Immunochemotherapy was administered in 10 patients. Rituximab was given as a single agent to 1 patient. Chemotherapy was given to 2 patients, and interferon alpha was given to 1 patient. Complete response was achieved in 8 patients (57.1%), and partial response in 3 patients (21.4%). Median duration of follow-up was 23 months. Accumulated 2-year overall survival (OS) rate and 2-year progression-free survival (PFS) rate were 84.6% and 71.4%, respectively. Estimated median OS and PFS were 90 and 39 months, respectively. **Conclusion** NMZL patients at stage Ⅲ/Ⅳ have high a incidence of CBC abnormality, bone marrow involvement and autoimmunologic abnormality. Peripheral blood lymphocytosis might indicate NMZL bone marrow involvement.

【Key words】 lymphoma; bone marrow examination; autoimmunologic

收稿日期: 2013-07-04; 修回日期: 2013-08-05

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81200359); 北京大学人民医院研究与发展基金(2118000509)

通信作者: 江倩, Tel: 010-88326857, E-mail: jiangqian@medmail.com.cn

This work was supported by National Natural Science Foundation for Young Scholars of China(81200359) and Peking University People's Hospital Research and Development Funds(2118000509).

Corresponding author: JIANG Qian, E-mail: jiangqian@medmail.com.cn

淋巴结边缘区淋巴瘤 (nodal marginal zone lymphoma, NMZL) 是起源于记忆性B细胞的淋巴瘤。世界卫生组织 (WHO) 2008血液及淋巴系统肿瘤分类中明确定义NMZL是原发于淋巴结的边缘区淋巴瘤, 在非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 中所占比例不足2%^[1]。由于发生率低, 至今没有前瞻性的大宗病例研究。各研究报道的NMZL在形态学、生物学以及临床特点上仍存在许多不一致之处^[2-9]。近5年来, 高子芬和周小鸽教授的病理实验室分别报道了22例和10例NMZL的病理研究结果^[10,11]。本研究对北京大学血液病研究所收治的14例NMZL患者的临床资料进行了详细的研究和分析, 并通过文献复习来阐明这一少见惰性淋巴瘤的临床特点。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选2005年6月1日至2013年6月在北京大学人民医院经淋巴结活检、根据病理结果确诊为NMZL的患者14例。

诊断标准: 起源于淋巴结的边缘区淋巴瘤。WHO2008年分型标准中NMZL的诊断严格除外了既往或同时伴发的骨髓以外的结外部位受累的情况^[1]。

1.2 初诊时临床资料

1.2.1 一般检查 全血细胞计数、生化检查、抗人球蛋白试验 (Coombs试验)、自身抗体筛查, 抗体包括: 抗核抗体 (ANA)、线粒体抗体、平滑肌抗体、胃壁细胞抗体、抗Sm抗体、抗核糖体核酸蛋白抗体、干燥综合征A抗原、干燥综合征B抗原、抗中性粒细胞抗体、甲状腺过氧化物酶抗体 (aTPO)、抗甲状腺球蛋白 (aTG)。

1.2.2 病理学检查 淋巴结标本经中性甲醛固定, 石蜡包埋, HE染色。免疫组织化学染色采用EnVision二步法, 所用二抗有CD20, CD79a, PAX-5, CD3, CD43, CD5, CD21, CD23, 细胞周期蛋白 (cyclin) D1, Ki-67, bcl-2, bcl-6, CD10, Kappa, Lambda, CD38和CD138等。

1.2.3 骨髓检查 (1) 细胞形态学检查: 骨髓血细胞涂片瑞氏染色。(2) 免疫分型: 采用四色流式细胞仪检测肝素抗凝骨髓血。使用单克隆抗体包括CD20, CD22, FMC7, CD19, CD23, CD25, CD10, CD5, CD11C, CD103, CD38, CD138, CD123,

Lambda, Kappa。(3) 染色体检查: 肝素抗凝骨髓血送检G显带分析。(4) 荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 检查: 肝素抗凝骨髓血送检使用包括11q22缺失、12号染色体3体、13q14.3缺失、14q32重组、17p13缺失, 以及t(11; 14)、t(14; 18)的检测探针。(5) IgH基因重排PCR: EDTA抗凝骨髓血送检。

1.3 治疗

参照滤泡淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 治疗推荐进行^[12,13]。根据患者基础合并症、器官功能情况, 参照患者意愿, 予以化疗、免疫治疗或免疫化疗。化疗方案包括 (1) COP方案: 环磷酰胺750mg/m², d1; 长春地辛4mg, d1; 泼尼松100mg, d1~d5。(2) CHOP方案: 表阿霉素: 60mg/m², d1, 余同COP方案。免疫治疗: 利妥昔单抗375mg/m², d1, d8, d15, d22。(3) FC方案: 氟达拉滨25mg/m², d1-d3; 环磷酰胺300mg/m², d1-d3。免疫化疗: R-COP、R-CHOP或RFC方案: 利妥昔单抗375mg/m², d0, 余同COP、CHOP和FC方案。3疗程后中期评估, 6~8疗程后再次评估, 之后每3~6个月随访1次。

1.4 疗效标准

按照NHL国际工作组的疗效标准进行评判^[10]。

1.5 统计学处理

采用SPSS17.0软件, 应用Pearson相关性分析进行外周血细胞计数和骨髓异常淋巴细胞群的相关性研究。应用Kaplan Meier生存曲线进行生存分析, 应用Log Rank法检验可能的危险因素对生存的预后意义。

2 结果

2.1 患者特点

14例患者, 男性9例, 女性5例。中位年龄50 (39~77) 岁。既往自出现症状至在我院确诊的中位时间是7.5 (1~132) 个月。7例患者因淋巴结肿大就诊, 7例主诉乏力, 体质量下降和盗汗各1例。1例患者为乙肝病毒携带者。所有患者均经淋巴结活检病理诊断。详细临床特点见表1。

2.1.1 淋巴结病理学特点 弥漫浸润的淋巴样细胞, 细胞核中等大小, 可见单核样B细胞表现。免疫组化特点为B细胞标记CD20, PAX-5, CD79a阳

性；但是CD10和CD5阴性；CD43部分表达；Bcl-2部分细胞阳性。CD21，CD23和FDC阳性。CD38和CD138阴性；Cyclin D1阴性。4例标本进行了轻链染色，3例Kappa单独阳性，1例Lambda单独阳性。Ki-67阳性率5%~40%。

表1 NMZL患者的临床特点
Table 1 Clinical characteristics of NMZL patients

Item	14
Median age(years)	50
Male/female	1.8 : 1
ECOG score ≥ 2 (%)	0.0
Ann Arbor staging(%)	
I / II	0.0
III / IV	100.0
concomitant B sign(%)	14.3
IPI(%)	
0~1	42.3
2	42.3
3	7.1
4~5	7.1
FLIPI/%	
0~1	7.1
2	21.4
≥ 3	71.5
Abnormal blood cell count(%)	92.9
Bone marrow involvement(%)	71.4
HB < 12g/dL(%)	71.4
ALB < 35g/L(%)	35.7
LDH > upper normal(%)	35.7
Increased β_2 microglobulin(%)	92.8
Increased monoclonal immunoglobulins(%)	83.3
Concomitant autoimmune disease(%)	7.1
Autoantibodies positivity(%)	72.7
Therapeutic reaction(%)	
CR	57.1
PR	21.4
Survival situation(%)	
2-year OS	84.6
2-year PFS/EFS	71.4

ECOG: electrocorticogram; IPI: international prognostic index; FLIPI: follicular lymphoma International prognostic index; HB: haemoglobin; ALB: albumin; LDH: lactate dehydrogenase; CR: complete response; PR: partial response; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; EFS: event-free survival

2.1.2 血液学变化 (1) 外周血和骨髓形态学。14例患者中13例(92.9%)就诊时外周血细胞计数异常。白细胞(white blood cells, WBC) $> 10.0 \times 10^9/L$ 者6例(42.9%)，WBC $< 4.0 \times 10^9/L$ 者4例(28.6%)。7例淋巴细胞比例 $> 50\%$ ，绝对值 $> 5.0 \times 10^9/L$ 。血红蛋白 $< 120g/L$ 者10例(71.4%)，血小板 $< 100 \times 10^9/L$ 者6例(42.9%)。2系血细胞减少4例(28.6%)，全血细胞减少2例(14.3%)。10例(71.4%)患者的骨

髓中成熟淋巴细胞计数 $> 60\%$ ，5例(35.7%)可以见到带有毛刺或者边缘不整的淋巴细胞。(2) 骨髓流式细胞学。10例(71.4%)患者骨髓中异常淋巴细胞的免疫表型为CD20，CD19，CD22，FMC7等B细胞标志阳性。其中2例患者CD23阳性，3例部分阳性。只有1例患者CD5部分阳性。5例(50%)患者异常B细胞表达单克隆轻链，其中Lambda阳性4例，Kappa阳性1例。3例患者部分细胞CD38阳性。而CD138，CD25，CD11c，CD103和CD123均为阴性。骨髓形态学所见的淋巴细胞百分比和免疫分型异常表型的淋巴细胞百分比具有很好的相关性($r = 0.689$ ， $P = 0.040$)。外周血WBC、淋巴细胞百分比、淋巴细胞绝对值与免疫分型证实的异常淋巴细胞百分比的相关性分析显示：外周血淋巴细胞百分比与骨髓异常淋巴细胞百分比正相关($r = 0.811$ ， $P = 0.008$)。

(3) 骨髓细胞遗传学和分子学检测。10例淋巴瘤骨髓浸润患者中，6例进行了骨髓血染色体G显带的检测，2例检测出高度复杂异常核型：1例为44-47，X，-X，+3(p27)，del(6)(q21)，-9，+9(q34)，-10，del(12)(q24)，del(14)(q24)，add(17)(q25)，+2mar[9]/46，xx[1]，另1例为45，X，-X，-9，-10，add(16)(q22)，+2mar，inc[1]/46，XX[6]。5例患者进行了FISH检测，3例异常：1例IgH(14q32)阳性细胞占6.5%；1例IgH(14q32)阳性细胞占22.5%，P53缺失细胞占39%；1例+12扩增阳性细胞占53%。9例患者进行了IgH重排的PCR检测，8例(88.9%)阳性。

2.1.3 血液生化特点 14例中5例(35.7%)血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)升高。5例(35.7%)血清白蛋白减低。13例(92.8%)血清 β_2 微球蛋白水平升高。12例患者进行了外周血免疫球蛋白定量检测，均存在免疫球蛋白异常升高。2例检测到多克隆免疫球蛋白升高：IgM和IgG同时升高并伴有Kappa和Lambda同时增高，但是骨髓中仅检测到单克隆轻链表达的B细胞。另10例(83.3%)检测到单克隆免疫球蛋白升高，其中IgG，IgA和IgM升高分别为4例、1例和5例。10例中Kappa单独升高6例，Lambda单独升高4例，与骨髓和/或病理标本中B细胞轻链限制性相符。

2.1.4 自身免疫现象 1例患者合并干燥综合征及肺间质纤维化。11例患者进行了自身抗体筛查， ≥ 1 种自身抗体阳性8例(72.7%)，其中抗核抗体阳性3例、心磷脂抗体阳性1例、类风湿因子阳性1例、胃壁细胞抗体阳性1例、甲状腺相关自身抗体

阳性3例。甲状腺相关抗体阳性同时伴有促甲状腺素 (TSH) 减低者2例, 但甲状腺素水平尚正常。Coombs试验阳性2例, 1例为人红细胞广谱抗体 (AHG) 单独阳性, 1例为AHG和人红细胞抗体IgG同时阳性。

2.1.5 分期与预后评分 10例患者由于淋巴瘤骨髓浸润Ann Arber分期为Ⅳ期, 其余4例为Ⅲ期。国际预后指数 (international prognostic index, IPI) 评分高危患者1例 (7.1%)。滤泡淋巴瘤国际预后指数 (follicular lymphoma international prognostic index, FLIPI) 评分高危患者10例 (71.5%)。

2.2 治疗及疗效

以免疫化疗为初始治疗10例, 利妥昔单抗单药治疗1例, 单纯化疗治疗2例, 干扰素治疗1例。患者接受免疫化疗及化疗中位6 (4~8) 周期。完全缓解 (complete response, CR) 8例 (57.1%), 部分缓解 (partial response, PR) 3例 (21.4%), 无治疗反应 (no response, NR) 3例 (21.4%)。治疗反应详见表2。获得治疗反应的11例患者在进一步随访过程中疾病进展7例, 其中5例患者更换了化疗方案继续联合利妥昔单抗治疗, 1例应用利妥昔单抗治疗, 1例发生中枢神经系统侵犯的患者进行腰穿鞘内注射治疗。自患者首次就诊起中位随访23 (4~160) 个月, 2年总体生存 (overall survival, OS) 率为84.6%, 2年无疾病进展生存 (progression-free survival, PFS) 率为71.4%, 预期的中位总体生存时间90个月 (95%可信区间为0~202.4个月), 预期的中位PFS时间为39个月 (95%可信区间为14.5~63.5个月), 见图1。尚未发现年龄 > 60岁、ECOG ≥ 2、B症状、Ann Arbor分期、骨髓浸润、血红蛋白 < 12g/dL、LDH升高、IPI、FLIPI等因素对治疗反应和2年生存率有显著影响。

3 讨论

NMZL是少见的淋巴瘤类型, 原发于淋巴结, 曾被称为单核细胞样B细胞淋巴瘤^[11]。推测肿瘤的起源是淋巴结的单核细胞样B细胞或边缘区B细胞^[14]。但是, 单核细胞样B细胞同样存在于黏膜相关淋巴组织 (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 型结外边缘区淋巴瘤^[15,16]。二者的淋巴结病变在组织学上没有显著差别, 基因表达谱也十分相似^[17]。主要鉴别点在于NMZL不存在骨髓和外周血以外的结外病变。目前认为NMZL具有的两种病理类型“MALT型”和“脾型”。“MALT型”具有单核细胞样B细胞聚集在

表2 患者治疗反应				
Table 2 Therapeutic response in all subjects (n)				
Therapy	n	CR	PR	NR
Immunotherapy	10	6	1	3
Chemotherapy	12	1	1	0
Rituximab monotherapy	1	1	0	0
Interferon alfa	1	0	1	0

CR: complete remission; PR: partial remission; NR: no response

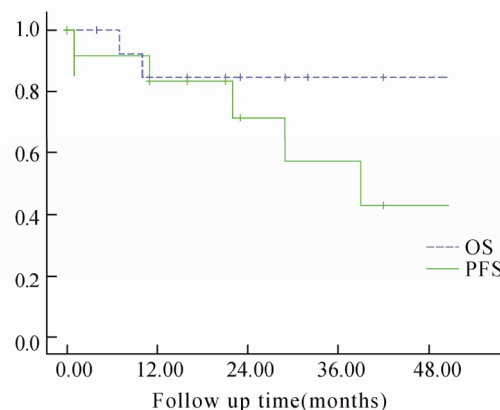


图1 NMZL患者总体生存和无疾病进展生存
Figure 1 Overall survival and progression-free survival of NMZL patients
OS: overall survival; PFS: progression-free survival

滤泡旁、血管旁、以及窦周分布的特点, 保留了生发中心和套区; IgD阴性。“脾型”表现为边缘区细胞围绕浸润反应性生发中心, 使套区变薄; IgD阳性。实际上, 44%~60%的“MALT型”患者在随访过程中可以发现结外病变。对于这部分病例究竟是NMZL还是结外边缘区淋巴瘤一直存在争论。“脾型”较为罕见, 随访中始终不会有脾脏累及^[18]。由于不同病理亚型的患者在长期生存上并无明显差异, 因此绝大多数NMZL的临床研究并不涉及病理亚型。为明确说明NMZL患者的临床特点, 本研究严格除外了伴有骨髓和外周血以外的结外病变和脾脏肿大的病例。

本研究资料与以往的研究报告有很多相似之处, 病例分析结果有助于说明NMZL的临床特点^[2-9]: NMZL患者的中位年龄为50.5~64岁; 多数患者疾病处于Ⅲ/Ⅳ期。以往的报告显示骨髓累及率可以达到61.9%; 而外周血受到影响并不多见。而本组资料的骨髓侵犯率为71.4%, 外周血细胞计数异常高达92.9%。外周血淋巴细胞百分比与骨髓中异常淋巴细胞比例正相关。骨髓与外周血高累及率可能与本组资料来自首诊血液科的患者有关。但是, 这一结果也说明血细胞计数异常可以是Ⅲ/Ⅳ期NMZL患者常见的临床表现, 对血细胞计数异常患者的诊疗过程中还需重视NMZL的鉴别。初诊时外周血淋巴细胞的异常升高可以在一定程度上提示NMZL的骨髓累及。

另外, NMZL除外了脾大、脾功能亢进的影响,

本组资料发现的血细胞计数异常发生率高于骨髓侵犯率的现象,提示免疫因素可能是NMZL导致血象异常的主要原因。进一步的数据验证了这一假设:除1例患者合并自身免疫性疾病以外,自身抗体的检出率高达72.7%,高于此前我们报道的伴血象异常的脾边缘区淋巴瘤患者66.7%的结果^[19]。免疫球蛋白升高的检出率达到100%,也说明NMZL的异常B细胞具有很高的分泌活性。

淋巴瘤的临床特点与预后相关。IPI和FLIPI都是应用患者临床特点建立的淋巴瘤患者预后评估体系。以往的研究发现NMZL患者提示预后不良的临床特点包括年龄>60岁、ECOG≥2、B症状、Ⅲ/Ⅳ期疾病、骨髓浸润、HB<12g/dL、LDH升高^[2-9]。对侵袭性淋巴瘤具有良好预后作用的IPI评分并不适用于NMZL^[4,9]。而FLIPI是NMZL患者长期生存、PFS/无事件生存(event-free survival, EFS)的重要预后参数^[4,5,20]。尽管我们的资料并未找到影响生存的预后因素,但是随着病例数的增多和随访时间的延长,进一步生存与预后分析可能可以带来新的发现。

NMZL没有特异性的细胞遗传学和分子学异常,可以存在+3, +7, +12, +18以及1q21或1p34相关的易位等^[21-25]。本研究中资料显示高度复杂的染色体异常并不少见,其中1例患者发生疾病转化成为大细胞淋巴瘤,自体移植后中枢神经系统复发。另1例免疫化疗后NR死亡。由于例数少,对于高度复杂染色体异常的临床意义还有待进一步研究。NMZL的分子学特点还包括IGHV3-4应用的倾向性。未突变率在1/7-1/4^[26-30]。临床研究报告Cyclin E+, Survivin-, Ki67+和IRF4+都是NMZL预后不良的分子学特点^[28,31]。

由于缺乏前瞻性的大宗研究指导, NCCN (National Comprehensive Cancer Network)和ESMO (European Society for Medical Oncology)都推荐NMZL参照FL进行治疗。一线推荐方案是免疫化疗和利妥昔单抗维持治疗。Berger等^[7]研究显示蒽环类药物的应用可以提高NMZL患者的CR率, Oh等^[5]发现含蒽环类药物的方案可以提高PFS,但是都未发现对OS的影响。尽管苯达莫斯汀列入FL的治疗推荐,但是治疗NMZL的数据仍十分有限。临床试验正在验证利妥昔单抗维持治疗NMZL的疗效。尽管都属于惰性淋巴瘤, NMZL是独立的疾病,不仅在生物学和临床特点上与FL不同,全基因组谱和miRNA谱研究显示NMZL与FL也存在很大差别,有针对性的治疗也是所有NMZL研究所关注的内容。

以往报道NMZL患者的5年中位OS为55%~

85%,而PFS/EFS只有28.0%~47.2%^[2-9]。本研究病例中位随访时间为23个月,2年的OS和PFS分别为84.6%和71.4%。由于是少见淋巴瘤,还有待进一步增加病例数和增加随访时间来更好地说明NMZL的临床特点和生存情况。

综上所述,本研究结果提示,Ⅲ/Ⅳ期NMZL患者血细胞计数异常、骨髓侵犯、免疫异常多见,外周血淋巴细胞异常增多的患者可能存在NMZL骨髓浸润。

【参考文献】

- [1] Swerdlow S, Campo E, Harris N, *et al.* WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue[M]. Lyon: IARC, 2008: 218
- [2] Mazloom A, Medeiros LJ, McLaughlin PW, *et al.* Marginal zone lymphomas: factors that affect the final outcome[J]. Cancer, 2010, 116(18): 4291-4298.
- [3] Kojima M, Inagaki H, Motoori T, *et al.* Clinical implications of nodal marginal zone B-cell lymphoma among Japanese: study of 65 cases[J]. Cancer Sci, 2007, 98(1): 44-49.
- [4] Arcaini L, Paulli M, Burcheri S, *et al.* Primary nodal marginal zone B-cell lymphoma: clinical features and prognostic assessment of a rare disease[J]. Br J Haematol, 2007, 136(2): 301.
- [5] Oh SY, Ryoo BY, Kim WS, *et al.* Nodal marginal zone B-cell lymphoma: analysis of 36 cases. Clinical presentation and treatment outcomes of nodal marginal zone B-cell lymphoma[J]. Ann Hematol, 2006, 85(11): 781-786.
- [6] Traverse-Glehen A, Felman P, Callet-Bauchu E, *et al.* A clinicopathological study of nodal marginal zone B-cell lymphoma. A report on 21 cases[J]. Histopathology, 2006, 48(2): 162-173.
- [7] Berger F, Felman P, Thieblemont C, *et al.* Non-MALT marginal zone B-cell lymphomas: a description of clinical presentation and outcome in 124 patients[J]. Blood, 2000, 95(6): 1950-1956.
- [8] Nathwani BN, Anderson JR, Armitage JO, *et al.* Marginal zone B-cell lymphoma: a clinical comparison of nodal and mucosa-associated lymphoid tissue types. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project[J]. J Clin Oncol, 1999, 17(8): 2486-2492.
- [9] Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project[J]. J Clin Oncol, 1998, 16(8): 2780.
- [10] Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, *et al.* Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma[J]. J Clin Oncol, 1999, 17(4): 1244.
- [11] Sheibani K, Sohn CC, Burke JS, *et al.* Monocytoid B-cell

- lymphoma. A novel B cell neoplasm[J]. *Am J Pathol*, 1986, 124(2): 310–318.
- [12] Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, *et al.* ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(4): 857–877.
- [13] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin's Lymphomas. version 1, 2013.
- [14] Conconi A, Berton F, Pedrinis E, *et al.* Nodal marginal zone B-cell lymphomas may arise from different subsets of marginal zone B lymphocytes[J]. *Blood*, 2001, 98(3): 781.
- [15] Nizze H, Cogliatti SB, von Schilling C, *et al.* Monocytoid B-cell lymphoma: morphological variants and relationship to low-grade B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue[J]. *Histopathology*, 1991, 18(5): 403–414.
- [16] Nathwani BN, Mohrmann RL, Brynes RK, *et al.* Monocytoid B-cell lymphomas: an assessment of diagnostic criteria and a perspective on histogenesis[J]. *Hum Pathol*, 1992, 23(9): 1061–1071.
- [17] Novak U, Basso K, Pasqualucci L, *et al.* Genomic analysis of non-splenic marginal zone lymphomas (MZL) indicates similarities between nodal and extranodal MZL and supports their derivation from memory B-cells[J]. *Br J Haematol*, 2011, 155(3): 362–365.
- [18] Campo E, Miquel R, Krenacs L, *et al.* Primary nodal marginal zone lymphomas of splenic and MALT type[J]. *Am J Surg Pathol*, 1999, 23(1): 59.
- [19] 杨申森, 江 倩, 江 滨等. 伴血象异常的脾边缘区淋巴瘤的临床特点[J]. *中国实验血液学杂志*, 2013, 21(1): 87–94.
- [20] Heilgeist A, McClanahan F, Ho AD, *et al.* Prognostic value of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index score in marginal zone lymphoma: an analysis of clinical presentation and outcome in 144 patients[J]. *Cancer*, 2013, 119(1): 99–106.
- [21] Dierlamm J, Pittaluga S, Wlodarska I, *et al.* Marginal zone B-cell lymphomas of different sites share similar cytogenetic and morphologic features[J]. *Blood*, 1996, 87(1): 299–307.
- [22] Dierlamm J, Michaux L, Wlodarska I, *et al.* Trisomy 3 in marginal zone B-cell lymphoma: a study based on cytogenetic analysis and fluorescence *in situ* hybridization[J]. *Br J Haematol*, 1996, 93(1): 242–249.
- [23] Brynes RK, Almaguer PD, Leathery KE, *et al.* Numerical cytogenetic abnormalities of chromosomes 3, 7, and 12 in marginal zone B-cell lymphomas[J]. *Mod Pathol*, 1996, 9(10): 995–1000.
- [24] Dierlamm J, Pittaluga S, Stul M, *et al.* BCL6 gene rearrangements also occur in marginal zone B-cell lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 1997, 98(3): 719–725.
- [25] Dierlamm J, Rosenberg C, Stul M, *et al.* Characteristic pattern of chromosomal gains and losses in marginal zone B cell lymphoma detected by comparative genomic hybridization[J]. *Leukemia*, 1997, 11(5): 747–758.
- [26] Tierens A, Delabie J, Pittaluga S, *et al.* Mutation analysis of the rearranged immunoglobulin heavy chain genes of marginal zone cell lymphomas indicates an origin from different marginal zone B lymphocyte subsets[J]. *Blood*, 1998, 91(7): 2381–2386.
- [27] Conconi A, Berton F, Pedrinis E, *et al.* Nodal marginal zone B-cell lymphomas may arise from different subsets of marginal zone B lymphocytes[J]. *Blood*, 2001, 98(3): 781–786.
- [28] Camacho FI, Algara P, Mollejo M, *et al.* Nodal marginal zone lymphoma: a heterogeneous tumor: a comprehensive analysis of a series of 27 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2003, 27(6): 762–771.
- [29] Traverse-Glehen A, Davi F, Ben Simon E, *et al.* Analysis of VH genes in marginal zone lymphoma reveals marked heterogeneity between splenic and nodal tumors and suggests the existence of clonal selection[J]. *Haematologica*, 2005, 90(4): 470–478.
- [30] Marasca R, Vaccari P, Luppi M, *et al.* Immunoglobulin gene mutations and frequent use of VH1-69 and VH4-34 segments in hepatitis C virus-positive and hepatitis C virus negative nodal marginal zone B-cell lymphoma[J]. *Am J Pathol*, 2001, 159(1): 253–261.
- [31] Petit B, Chaury MP, Le Clorennec C, *et al.* Indolent lymphoplasmacytic and marginal zone B-cell lymphomas: absence of both IRF4 and Ki67 expression identifies a better prognosis subgroup[J]. *Haematologica*, 2005, 90(2): 200–206.

(编辑: 王雪萍)