

POD24在106例伴骨髓侵犯脾边缘区淋巴瘤中的预后意义

吕瑞 阎禹廷 易树华 王婷玉 邓书会 刘薇 黄文阳 安刚 隋伟薇 邹德慧 邱录贵 李增军

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, 天津 300020

通信作者: 李增军, Email: lizengjun@ihcams.ac.cn

【摘要】 目的 探讨24个月内疾病进展(POD24)对伴骨髓侵犯的脾边缘区淋巴瘤(SMZL)患者总生存的影响, 比较POD24与非POD24患者的临床特征。**方法** 回顾性分析2002年1月至2017年1月中国医学科学院血液病医院收治的有治疗指征且经过正规治疗的伴骨髓侵犯的SMZL患者, 选取随访时间足以对POD24进行判断的患者(排除因非进展因素发生死亡的患者), 进行预后评估及临床特征比较。**结果** 共入组患者106例, 中位年龄57(25~79)岁。①临床特征: 全部患者均有骨髓侵犯和脾肿大, 其中巨脾59.4%(63/106), 肝大14.8%(15/101); 复杂核型22.7%(18/79), 13q缺失5.1%(4/78), 11q缺失1.3%(1/72), 17p缺失2.5%(2/80), 12号染色体三体(CEP12)7.5%(4/53)。②生存分析: 单因素分析提示POD24、HGB < 100 g/L以及CEP12为与总生存相关的不良预后因素; 多因素分析提示仅POD24有独立预后意义[HR = 20.116(95% CI 2.226~181.820), P = 0.008]。③亚组分析: POD24患者较非POD24患者起病时纵隔淋巴结肿大的发生率(63.6%对18.9%, P = 0.005)及复杂核型发生率(50.0%对17.9%, P = 0.024)明显增高; 腹腔淋巴结肿大、贫血、血小板减少、白蛋白下降以及乳酸脱氢酶增高的发生率在POD24患者中更高, 与非POD24患者相比差异无统计学意义(P > 0.05)。**结论** POD24为影响伴骨髓侵犯的SMZL患者总生存的独立预后不良因素, 起病时伴纵隔淋巴结肿大及复杂核型的患者发生POD24比例更高。

【关键词】 脾边缘区淋巴瘤; POD24; 临床特征; 骨髓侵犯; 生存率

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(CAMS-2017-12M-1-005、CAMS-2016-12M-3-013); 国家自然科学基金(81630007、81570181); 天津市自然科学基金(17JCYBJC27900)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.03.008

The prognostic significance of POD24 in 106 cases with splenic marginal lymphoma with bone marrow invasion

Lyu Rui, Yan Yuting, Yi Shuhua, Wang Tingyu, Deng Shuhui, Liu Wei, Huang Wenyang, An Gang, Sui Weiwei, Zou Dehui, Qiu Lugui, Li Zengjun

State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Centre for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Li Zengjun, Email: lizengjun@ihcams.ac.cn

【Abstract】 Objective To explore the effect of progression of disease within 24 months (POD24) on overall survival (OS) of splenic marginal lymphoma (SMZL) with bone marrow invasion, and to compare the clinical characteristics between POD24 SMZL with non-POD24 SMZL patients. **Methods** The SMZL patients with bone marrow invasions were retrospectively analyzed between January 2002 and January 2017 treated in our institute, and the patients with sufficient follow-up time to judge POD24 were evaluated the clinical characteristics and prognosis, patients who died of non-progressive factors were excluded. **Results** 106 patients were enrolled with a median age of 57 (25–79) years old. ①Clinical characteristics: All patients presented with bone marrow invasion and splenomegaly, 59.4% (63/106) with huge spleen, 14.8% (15/101) with hepatomegaly. Complex karyotype were found in 22.7% (18/79) patients; 13q deletion, 11q (ATM) deletion, 17p (TP53) deletion, and CEP12 abnormality patients presented with the percentage of 5.1% (4/78), 1.3% (1/72), 2.5% (2/80), and 7.5% (4/53), respectively.

②Survival analysis: Univariate analysis showed that POD24, HGB less than 100 g/L and FISH detection of trisomy 12 were poor prognostic factors of OS. Multivariate analysis showed that only POD24 had independent prognostic significance [$HR = 20.116$ (95% CI 2.226–181.820), $P = 0.008$]. ③ Subgroup features: Patients with POD24 had significantly higher rates of mediastinal lymphadenopathy (63.6% vs 18.9%, $P = 0.005$) and complex karyotype (50.0% vs 17.9%, $P = 0.024$) than those without POD24. While the incidence of abdominal lymphadenopathy, anemia, thrombocytopenia, the lower albumin, and the increasing lactate dehydrogenase were higher in POD24 patients, but with no statistically difference.

Conclusion POD24 is an independent prognostic factor of the OS in SMZL. SMZL patients with mediastinal lymphadenopathy and complex karyotypes when diagnosed have a higher risk of POD24.

【Key words】 Splenic marginal zone lymphoma; POD24; Clinical characteristics; Bone marrow invasion; Overall survival

Fund Program: National Natural Science Foundation of China (81630007, 81570181); CAMS Initiative Fund for Medical Sciences (CAMS-2017-12M-1-005, CAMS-2016-12M-3-013); Natural Science Foundation of Tianjin (17JCYBJC27900)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.03.009

脾边缘区淋巴瘤 (splenic marginal zone lymphoma, SMZL), 是以脾脏受累为主要表现的惰性淋巴瘤, 其骨髓及外周血侵犯率高, 但外周淋巴结及其他结外器官受累少见^[1]。据北美 2016 年数据统计, SMZL 的发病率约为 0.2%^[2], 中位生存期约 10 年。正因其发病率低且大多数患者预后良好, 其预后体系并不完善^[3-4]。24 个月内疾病进展 (time to progression within 24 months, POD24) 作为与疾病总生存 (OS) 相关的重要指标于 2015 年在滤泡性淋巴瘤中被首先提出^[5], 用以筛选高危患者、调整治疗方案, 但其在 SMZL 中的意义尚未完全明确。基于 FIL-NF10 临床试验的结果, 有学者提出 POD24 可能较 LDH 等传统指标更能准确地预测边缘区淋巴瘤患者的 OS^[6]。因此, 我们通过总结本中心病例资料探讨包括 POD24 在内的疾病特征对伴骨髓侵犯 SMZL 患者 OS 的影响, 并比较 POD24 与非 POD24 患者的临床特点。

病例与方法

1. 病例资料: 回顾性分析 2002 年 1 月至 2017 年 1 月我院收治的伴骨髓侵犯的 SMZL 患者, 大多数患者接受了血常规、生化常规、影像学、骨髓细胞形态学、细胞遗传学等相关检查。选取其中有治疗指征且接受一线正规治疗的患者进行随访, 排除因非疾病进展因素 (如感染等并发症) 死亡及发生转化的患者, 共计 106 例, 其中 POD24 患者 17 例, 非 POD24 患者 89 例。

2. 诊断标准: 参照脾 B 细胞淋巴瘤协作组 (SBLG) 的最低诊断标准^[7]: ①达到脾组织学 WHO 标准且慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 免疫表型积分系统评分 ≤ 2 分; ②如不能达到脾组织学 WHO 标准,

需满足典型外周血、骨髓细胞形态学、免疫表型标准及窦内 CD20 阳性细胞浸润。

POD24 评估标准: 参照滤泡性淋巴瘤及边缘区淋巴瘤 FIL-NF10 临床试验中 POD24 的定义^[5-6], 此评估标准仅针对诊断时即有治疗指征无需观察等待的患者, 将诊断后 24 个月内发生疾病进展定义为 POD24。

3. 治疗方案: 所有患者均为有治疗指征且一线接受正规治疗的患者 (接受靶向治疗及化疗的患者至少规律应用相应方案 2 个疗程以上)。其中, 20 例 (18.9%) 患者接受包括 CHOP (环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松)、COP (环磷酰胺+长春新碱+泼尼松)、FC (氟达拉滨+环磷酰胺) 方案在内的化疗; 54 例 (50.9%) 患者应用利妥昔单抗联合 CHOP/COP/FC 方案化疗; 11 例 (10.4%) 患者切脾; 4 例 (3.8%) 患者应用利妥昔单抗单药; 另外 17 例 (16.0%) 患者一线接受上述方案的组合 (如切脾联合化疗, 切脾联合利妥昔单抗单药等)。

4. 疗效评价及随访: 106 例患者均进行了疗效评价及预后分析, 随访截止时间为 2019 年 1 月 31 日, 中位随访 50 (6~214) 个月。POD24 组患者中位随访 23 (6~51) 个月, 非 POD24 组患者中位随访 56 (24~214) 个月。根据 SBLG 标准^[1]评价疗效。脾切除术有效: 血细胞 (主要指血红蛋白和血小板) 计数较基线增长 $\geq 50\%$, 无淋巴细胞进行性增多且骨髓浸润程度无变化。非手术治疗完全缓解 (CR): 器官肿大恢复正常, 血细胞计数正常 (HGB > 120 g/L, PLT $> 100 \times 10^9$ /L, ANC $> 1.5 \times 10^9$ /L) 且外周血无克隆性 B 细胞, 骨髓免疫组化未检测到微小浸润; 部分缓解 (PR): 症状改善 $\geq 50\%$, 包括脾脏体积缩小或正常、血细胞减少改善且淋巴结缩小或恢复正常,

骨髓中淋巴细胞数量减少且部分造血恢复;有效包括CR及PR;无反应:症状改善10%;疾病进展:以上症状恶化。观察终点为无进展生存(PFS)及OS, PFS时间定义为自诊断至疾病发生进展的时间,OS时间定义为自诊断至临床死亡或随访终止的时间。

5. 统计学处理:采用SPSS 20.0软件,各发生率或构成比的比较应用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。连续变量采用中位数(范围)表示,采用独立样本 t 检验比较。采用Kaplan-Meier曲线进行预后分析,Cox回归模型进一步分析各因素的独立预后价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:共纳入患者106例,中位年龄57(25~79)岁,所有患者起病均存在骨髓受累及脾大,巨脾发生率59.4%(63/106),肝大发生率14.8%(15/101),胸腔淋巴结肿大发生率26%(18/69),腹腔淋巴结肿大发生率31.8%(22/69)。淋巴结长径 ≥ 1.5 cm,短径 ≥ 1 cm即为可评价淋巴结。B症状发生率42.4%(45/106),其中发热、盗汗、体重下降的发生率分别为15.1%(16/106)、19.8%(21/106)、24.5%(26/106)。中位WBC 13.46(0.73~283.75) $\times 10^9/L$,中位淋巴细胞计数5.10(0.28~280.00) $\times 10^9/L$,中位HGB 102(40~315)g/L,中位PLT 101(13~569) $\times 10^9/L$ 。白蛋白(ALB)减少发生率14.7%(14/95),LDH增高发生率40.5%(43/106), β_2 -微球蛋白增高发生率40.5%(43/106),乙肝表面抗原阳性发生率15.9%(15/94)。细胞遗传学:复杂核型占22.7%(18/79),13q缺失占5.1%(4/78),11q缺失占1.3%(1/72),17p缺失占2.5%(2/80),12号染色体三体(CEP12)占7.5%(4/53)。

2. 生存预后分析:中位PFS时间82.00(50.49~113.51)个月,5年PFS率62%。40例患者随访过程中疾病复发进展,其挽救治疗情况如下:18例采用惰性淋巴瘤化疗方案,12例在上述化疗方案基础上联合利妥昔单抗,7例切脾,2例换用侵袭性淋巴瘤的化疗方案,1例口服中药治疗。5年OS率79.4%。单因素分析显示,POD24、HGB < 100 g/L以及CEP12为OS率不良的预后因素(图1~3)。多因素分析中,仅POD24对OS率有独立预后价值(表1)。

3. POD24患者的临床特征:POD24患者较非POD24患者起病时纵隔淋巴结肿大的发生率(63.6%对18.9%, $P = 0.005$)及复杂核型的发生率(50.0%对17.9%, $P = 0.024$)明显增高,而腹腔淋巴结

肿大、贫血、血小板减少、ALB下降以及LDH增高的发生率在POD24患者中更高,但差异无统计学意义

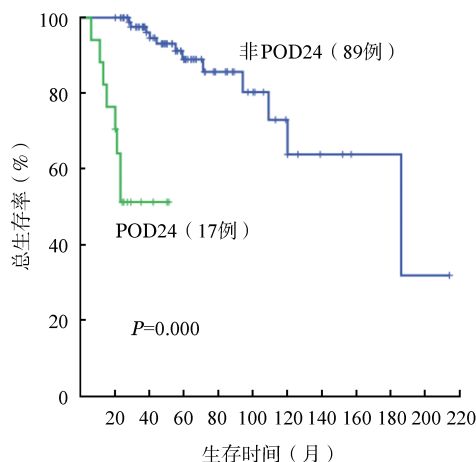


图1 POD24和非POD24伴骨髓侵犯脾边缘区淋巴瘤患者的总生存曲线

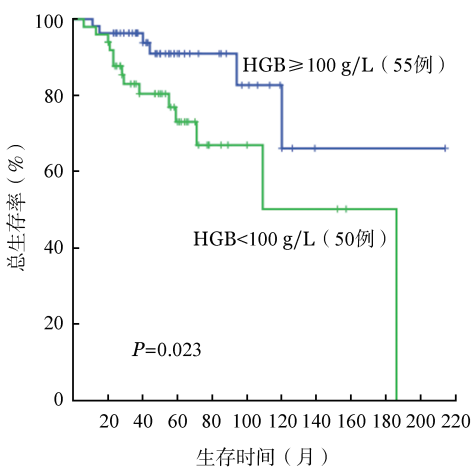


图2 HGB ≥ 100 g/L和HGB < 100 g/L伴骨髓侵犯脾边缘区淋巴瘤患者的总生存曲线

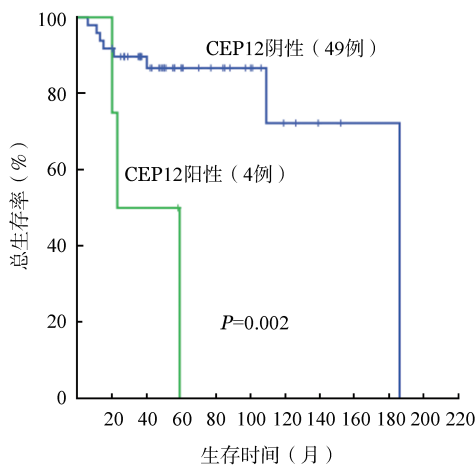


图3 CEP12阴性及阳性伴骨髓侵犯脾边缘区淋巴瘤患者的总生存曲线

表1 影响106例伴骨髓侵犯脾边缘区淋巴瘤患者总生存的单因素及多因素分析

特征	5年总生存率 (%, $\bar{x} \pm s$)	单因素分析		多因素分析	
		HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
年龄(岁)		1.874(0.760 ~ 4.622)	0.173		
≥ 60	70.9 \pm 9.6				
< 60	88.0 \pm 4.4				
是否为POD24		17.359(5.420 ~ 55.602)	0.000	20.116(2.226 ~ 181.820)	0.008
是	51.3 \pm 12.4				
否	85.7 \pm 5.1				
一线治疗是否完全缓解		2.178(0.741 ~ 6.400)	0.157		
是	74.5 \pm 7.6				
否	91.2 \pm 5.4				
一线治疗是否使用利妥昔单抗		1.410(0.567 ~ 3.509)	0.460		
是	86.2 \pm 4.7				
否	76.8 \pm 8.0				
HGB(g/L)		2.905(1.112 ~ 7.591)	0.030	1.376(0.260 ~ 7.278)	0.707
< 100	73.1 \pm 7.3				
≥ 100	91.0 \pm 4.4				
PLT($\times 10^9/L$)		1.057(0.434 ~ 2.573)	0.903		
< 100	81.2 \pm 6.4				
≥ 100	83.4 \pm 6.0				
白蛋白		1.490(0.340 ~ 6.530)	0.597		
减低	79.1 \pm 8.0				
正常	80.7 \pm 5.3				
LDH		1.248(0.490 ~ 3.178)	0.642		
增高	78.3 \pm 8.8				
正常	81.2 \pm 5.9				
β_2 -微球蛋白		1.065(0.435 ~ 2.611)	0.890		
增高	78.3 \pm 7.9				
正常	79.9 \pm 6.8				
乙肝表面抗原		1.332(0.439 ~ 4.041)	0.613		
阳性	74.3 \pm 13.7				
阴性	78.2 \pm 5.8				
胸腔淋巴结肿大		1.600(0.511 ~ 5.013)	0.420		
有	69.0 \pm 13.9				
无	89.3 \pm 4.5				
腹腔淋巴结肿大		1.862(0.617 ~ 5.618)	0.270		
有	78.4 \pm 9.9				
无	87.9 \pm 5.2				
有无复杂核型		1.046(0.293 ~ 3.740)	0.945		
有	71.1 \pm 17.0				
无	84.6 \pm 5.1				
有无13q缺失		1.298(0.166 ~ 10.159)	0.804		
有	75.0 \pm 21.7				
无	82.7 \pm 5.4				
有无12号染色体三体		6.572(1.638 ~ 26.361)	0.008	3.656(0.636 ~ 21.010)	0.146
有	50.0 \pm 25.0				
无	86.7 \pm 5.1				

注: HR: 风险比; POD24: 24个月内病情进展

(表2)。基于上述发现,我们比较了起病时伴或不伴胸腔淋巴结肿大、有无复杂核型患者发生POD24的比例:伴胸腔淋巴结肿大的患者发生POD24的比例为38.9%(7/18),而不伴胸腔淋巴结肿大的患者仅7.8%(4/51)发生POD24($P=0.002$);起病时复杂核型的患者发生POD24的比例为33.3%(6/18),而不伴复杂核型的患者发生POD24的比例为9.8%(6/61)($P=0.024$)。

讨 论

SMZL是一类异质性疾病,尽管中位OS时间达10年,但高危组患者5年生存率仅50%^[3,8]。Arcain等^[3]对309例患者进行回顾性研究发现,HGB下降、LDH增高及ALB降低为影响SMZL的独立预后因素,并以这3个因素建立IIL分层模型,将患者分为低、中、高危组,5年OS率分别为88%、73%、

表2 POD24和非POD24伴骨髓侵犯脾边缘区淋巴瘤患者临床特征比较

特征	POD24(17例)	非POD24(89例)	统计量	P值
年龄[岁, M(范围)]	59(41~70)	56(25~79)	-0.799(<i>t</i> 值)	0.426
男性[例(%)]	9(52.9)	41(46.0)	0.271(χ^2 值)	0.603
B症状[例(%)]	4(23.5)	41(46.0)	2.968(χ^2 值)	0.085
淋巴细胞计数[$\times 10^9/L$, M(范围)]	3.70(0.45~76.00)	5.80(0.28~280.00)	0.746(<i>t</i> 值)	0.458
HGB < 100 g/L [例(%)]	11(64.7)	39(44.3)	2.374(χ^2 值)	0.123
PLT < $100 \times 10^9/L$ [例(%)]	10(58.8)	41(46.6)	0.853(χ^2 值)	0.356
白蛋白减低[例(%)]	5(29.4)	9(11.5)	3.549(χ^2 值)	0.122
LDH > 247 U/L [例(%)]	8(50.0)	35(41.2)	0.429(χ^2 值)	0.513
肝肿大[例(%)]	3(20.0)	12(13.9)	0.369(χ^2 值)	0.693
胸腔淋巴结肿大[例(%)]	7(63.6)	11(18.9)	9.569(χ^2 值)	0.005
腹腔淋巴结肿大[例(%)]	6(50.0)	16(28.0)	2.195(χ^2 值)	0.177
复杂核型[例(%)]	6(50.0)	12(17.9)	5.957(χ^2 值)	0.024
应用利妥昔单抗[例(%)]	10(58.8)	58(65.1)	0.250(χ^2 值)	0.617
达完全缓解[例(%)]	5(38.5)	45(56.2)	1.423(χ^2 值)	0.233
化疗方案(例)			2.058(χ^2 值)	0.725
利妥昔单抗(R)单抗	0	4		
切脾	3	8		
化疗(CHOP/COP/FC)	3	17		
R联合化疗(CHOP/COP/FC)	9	45		
以上方案的组合	2	15		

注:POD24:24个月内疾病进展;B症状:发热、盗汗、体重下降;CHOP:环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松;COP:环磷酰胺+长春新碱+泼尼松;FC:氟达拉滨+环磷酰胺

50%。Montalbán等^[4]分析了593例SMZL患者,在原IIL分层基础上保留了HGB降低、LDH增高的影响,预后因素中排除了ALB降低,并将PLT降低及除肝门、脾门淋巴结以外的淋巴结肿大纳入预后因素,构建出HPLL预后模型,其低、中、高危组的5年OS率分别为94%、78%、69%。我们的结果也显示HGB与OS相关,与上述结论相符。ALB、PLT降低的患者尽管5年OS率较未减低者差,但差异无统计学意义,考虑与纳入患者的例数及特征相关,并未与IIL及HPLL预后模型的结论相悖。但IIL和HPLL积分系统均基于回顾性研究的结果且未考虑治疗及细胞遗传学对预后的影响,也缺乏前瞻性研究的论证。一系列临床研究均证实利妥昔单抗单药或联合化疗组较单纯化疗组预后显著改善^[9-11],Perrone等^[10]在研究中发现单纯化疗组自首次缓解到再次治疗的时间间隔仅22个月,因此强调了在一线方案中加用利妥昔单抗的必要性。我们的数据同时包含了一线治疗中应用及未应用利妥昔单抗的患者,差异无统计学意义,考虑可能与患者疗程数不统一及挽救治疗中加用利妥昔单抗等因素相关。细胞遗传学方面,TP53定位于17号染色体,为重要的抑癌基因,其突变及缺失在多种肿瘤中广泛存在,是多数血液病包括淋巴瘤的重要预后不良因

素,但由于在SMZL中其突变及缺失发生率较低,因此对预后的影响受到病例数的限制。Salido等^[12]在330例SMZL患者中分析细胞遗传学对预后的影响:单因素分析显示年龄、HGB、 β_2 -微球蛋白、染色体复杂核型、14q-及17p-等均是影响SMZL生存的不良预后因素,但在多因素分析中,只有年龄及HGB有独立预后意义。Parry等^[13]通过深度测序分析175例SMZL样本,提出TP53是影响OS的独立预后因素($HR = 2.36, 95\% CI 1.08 \sim 5.20, P = 0.03$),但未纳入除细胞遗传学以外的临床特征。我们的研究由于例数少(17p-患者仅2例,CEP12患者仅4例),无法说明其对预后的真实影响,细胞遗传学对SMZL的影响仍需更多更大规模的临床试验进一步证实。

继滤泡性淋巴瘤中发现POD24与患者OS密切相关后^[5],POD24这一指标在惰性淋巴瘤中的预后价值逐渐被重视^[6,14-15]。Tracy等^[14]前瞻性分析了除滤泡性淋巴瘤以外的623例惰性B细胞淋巴瘤(包括边缘区淋巴瘤、淋巴浆细胞淋巴瘤及惰性B淋巴增殖性疾病,不能分类)并引入治疗中进展这一动态指标作为评价疾病预后的重要因素。Luminari等^[6]应用FIL-NF10临床试验的前瞻性数据首次在边缘区淋巴瘤患者中提出POD24的概念,321例边

缘区淋巴瘤患者中POD24组59例,非POD24组3年OS率达95%,而POD24组3年OS率仅53%。我们的回顾性研究得到的结论与上述结果类似,非POD24组和POD24组的5年OS率分别为85.7%和51.3%,差异有统计学意义($P=0.000$),并强调了在治疗过程中动态评价疗效及调整方案的意义。此外,我们还比较了POD24组及非POD24组患者起病时的临床特征,发现POD24组中具有复杂核型及合并胸腔淋巴结肿大的患者比例更高,与非POD24组相比差异有统计学意义,复杂核型往往指具有 ≥ 3 种染色体异常^[12,16]。我们的研究显示,起病时出现纵隔淋巴结肿大的患者在POD24患者中占据了相当大的比例(63.6%)。依靠淋巴结肿大区分淋巴结边缘区淋巴瘤(NMZL)及SMZL一直存在争议,van den Brand等^[17]提出不伴浅表淋巴结肿大的NMZL十分罕见。本研究的患者起病时均无浅表淋巴结肿大,但仍无法完全除外NMZL患者。我们的结论至少可以提示,一旦遇到胸腔淋巴结肿大的患者,尤其需要注意其治疗过程中对疗效的动态评价,警惕POD24的发生。

由于本研究是对POD24的评估,因此剔除了所有因非进展因素导致死亡的患者,忽略了真实治疗过程中存在的早期转化SMZL及并发症,这是我们研究的缺陷,同时有可能是导致其生存分析与既往结果^[16]不完全一致的原因。

伴骨髓侵犯SMZL的预后存在异质性,POD24可能是治疗过程中筛选高危患者的重要指标。起病时伴纵隔淋巴结肿大及复杂核型的患者发生POD24的比例更高,但这一结果尚需进一步临床试验的论证。

参考文献

- [1] Piris MA, Onaindia A, Mollejo M. Splenic marginal zone lymphoma [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2017, 30 (1-2): 56-64. DOI: 10.1016/j.beha.2016.09.005.
- [2] Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66 (6):443-459. DOI: 10.3322/caac.21357.
- [3] Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N, et al. Splenic marginal zone lymphoma: a prognostic model for clinical use [J]. *Blood*, 2006, 107 (12):4643-4649. DOI: 10.1182/blood-2005-11-4659.
- [4] Montalbán C, Abaira V, Arcaini L, et al. Risk stratification for Splenic Marginal Zone Lymphoma based on haemoglobin concentration, platelet count, high lactate dehydrogenase level and extrahilar lymphadenopathy: development and validation on 593 cases [J]. *Br J Haematol*, 2012, 159 (2):164-171. DOI: 10.1111/bjh.12011.
- [5] Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (23):2516-2522. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7534.
- [6] Luminari S, Merli M, Rattotti S, et al. Early progression as a predictor of survival in marginal zone lymphomas: an analysis from the FIL-NF10 study [J]. *Blood*, 2019, 134 (10):798-801. DOI: 10.1182/blood.2019001088.
- [7] Matutes E, Oscier D, Montalbán C, et al. Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria [J]. *Leukemia*, 2008, 22 (3):487-495. DOI: 10.1038/sj.leu.2405068.
- [8] Arcaini L, Rossi D, Paulli M. Splenic marginal zone lymphoma: from genetics to management [J]. *Blood*, 2016, 127 (17):2072-2081. DOI: 10.1182/blood-2015-11-624312.
- [9] Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK, et al. Should rituximab replace splenectomy in the management of splenic marginal zone lymphoma? [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2018, 31 (1):65-72. DOI: 10.1016/j.beha.2017.10.011.
- [10] Perrone S, D'Elia GM, Annechini G, et al. Splenic marginal zone lymphoma: Prognostic factors, role of watch and wait policy, and other therapeutic approaches in the rituximab era [J]. *Leuk Res*, 2016, 44:53-60. DOI: 10.1016/j.leukres.2016.03.005.
- [11] Kalpadakis C, Pangalis GA, Sachanas S, et al. Rituximab monotherapy in splenic marginal zone lymphoma: prolonged responses and potential benefit from maintenance [J]. *Blood*, 2018, 132 (6):666-670. DOI: 10.1182/blood-2018-02-833608.
- [12] Salido M, Baró C, Oscier D, et al. Cytogenetic aberrations and their prognostic value in a series of 330 splenic marginal zone B-cell lymphomas: a multicenter study of the Splenic B-Cell Lymphoma Group [J]. *Blood*, 2010, 116 (9):1479-1488. DOI: 10.1182/blood-2010-02-267476.
- [13] Parry M, Rose-Zerilli MJ, Ljungström V, et al. Genetics and Prognostication in Splenic Marginal Zone Lymphoma: Revelations from Deep Sequencing [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21 (18): 4174-4183. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2759
- [14] Tracy SI, Larson MC, Feldman AL, et al. The utility of prognostic indices, early events, and histological subtypes on predicting outcomes in non-follicular indolent B-cell lymphomas [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94 (6):658-666. DOI: 10.1002/ajh.25473.
- [15] Maurer MJ. POD24 in MZL: a means to an end or an end point in itself? [J]. *Blood*, 2019, 134 (10):787-788. DOI: 10.1182/blood.2019002305.
- [16] Yi S, Yan Y, Xiong W, et al. Distinct clinical characteristics draw a new prognostic model for splenic marginal zone lymphoma in HBV high prevalent region [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (58):98757-98770. DOI: 10.18632/oncotarget.21931.
- [17] van den Brand M, van Krieken JH. Recognizing nodal marginal zone lymphoma: recent advances and pitfalls. A systematic review [J]. *Haematologica*, 2013, 98 (7): 1003-1013. DOI: 10.3324/haematol.2012.083386

(收稿日期:2019-10-09)

(本文编辑:律琦)