◇临床医学◇

50 例套细胞淋巴瘤临床特征与预后的回顾性分析

尹雪,顾康生

(安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科,安徽 合肥 230022)

摘要:目的 分析和探讨套细胞淋巴瘤(MCL)的临床特点、免疫表型与预后的影响因素。**方法** 回顾性分析 50 例 MCL 病人的临床资料、临床特征、生物学指标及治疗方案对总有效率(ORR)、无进展生存时间(PFS)、总生存期(OS)的影响。**结果** 50 例 MCL 病人中位发病年龄 62 岁,男女比例 3.5∶1,Ann-Arbor 分期Ⅲ~Ⅳ期病人为 41 例(82.0%)。骨髓累及者 19 例(38.0%),消化道侵犯者 11 例(22.0%)。50 例病人中位生存期为 61.0 个月,中位无进展生存期为 33.0 个月。46 例病人接受化疗,其中有 18 例病人使用化疗加利妥昔单抗;接受含与不含利妥昔单抗化疗的预期总生存期分别为 74.0 个月及 46.5 个月,差异无统计学意义($P=0.456$)。全组 2、3、5 年生存率分别为 81.3%、72.0%、54.5%,2、3 年无进展生存率分别为 57.8%、46.7%。白细胞计数(WBC)与乳酸脱氢酶(LDH)水平高于正常、Ki-67≥30%、CD5(+)、MUM-1(-)均提示预后不良。多因素生存分析结果仅显示 LDH 水平($P=0.039$),Ki-67≥30%($P=0.001$)对 MCL 的预后差异有统计学意义,为 MCL 病人长期生存的独立影响因素。**结论** MCL 多发于老年男性,临床生物学行为具有侵袭性,常结外侵犯。治疗完全缓解率低,无疾病进展时间短,预后不佳。WBC 与 LDH 高于正常、Ki-67≥30%、CD5(+)、MUM-1(-)是预后不良因素。LDH 水平、Ki-67≥30% 为 MCL 病人长期生存的独立影响因素。

关键词:套细胞淋巴瘤;预后因素;Ki-67 抗原

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.06.010

Clinical characteristics and prognosis of 50 patients with mantle cell lymphoma: a retrospective analysis

YIN Xue, GU Kangsheng

(*Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui* 230022, *China*)

Abstract: Objective To study the clinical characteristics, immunophenotypes and prognosis factors of mantle cell lymphoma (MCL). **Methods** Clinical records of 50 MCL patients admitted were analyzed retrospectively. The influence of clinical, biological indicators and therapeutic protocol on overall response rate (ORR), progression free survival (PFS) and overall survival (OS) was investigated. **Results** The median age of the 50 MCL patients was 62 years old, and the male-to-female ratio was 3.5∶1. Among these cases, 41 (82.0%) were in Ann Arbor stage Ⅲ-Ⅳ, 19 (38.0%) had bone marrow involvement, 11 (22.0%) had digestive tract involvement. The median survival time of the 50 MCL patients was 61.0 months and the media time to progression was 33.0 months. 46 patients received chemotherapy, 18 of them received chemotherapy plus rituximab. Rituximab in combination with chemotherapy was not significantly superior to chemotherapy alone in terms of OS in this study (74.0 months *vs* 46.5 months, $P=0.456$). The survival rates for 2, 3 and 5 years were 81.3%, 72.0% and 54.5% respectively, and the PFS rates for 2 and 3 years were 57.8% and 46.7% respectively. Leukocyte number (WBC), increased lactate dehydrogenase (LDH) level, Ki-67 ≥ 30%, CD5 (+) and MUM-1 (-) were poor prognostic factors. On multivariate analysis, the main predictive factors were LDH count ($P=0.039$), Ki-67≥30% ($P=0.001$). They were the independent impact factors on the survival of patients with MCL. **Conclusion** Most patients with MCL were elder males. Extranodal invasion is common in MCL as an aggressive tumor. The complete remission rate is low, the PFS time is short, and the prognosis is poor. Elevated LDH level and leukocyte number, Ki-67≥30%, CD5 (+) and MUM-1 (-) are correlated with poor prognosis. LDH count and Ki-67≥30% are the independent impact factors on the survival of patients with MCL.

Key words: Mantle cell lymphoma; Prognostic factors; Ki-67 antigen

套细胞淋巴瘤(MCL)是一种少见的非霍奇金淋巴瘤(NHL)的亚型。世界卫生组织(WHO)于 1992 年首次将 MCL 作为一种独立的类型提出,2001 年将 MCL 列为一种具有独特的形态学、免疫表型、分子遗传学及临床特点 B 细胞淋巴瘤,2008 年将其归入成熟 B 细胞淋巴瘤。MCL 发病率在 NHL 中占 6%~8%[1],它具有侵袭性淋巴瘤生长速

通信作者:顾康生,男,主任医师,博士生导师,研究方向:肿瘤个体化研究,E-mail:13805692145@163.com

度快和惰性淋巴瘤难治愈易复发的特征。好发于老年男性,中位发病年龄 60 ~ 65 岁,男女比例约为 3∶1,病人就诊时分期多为Ⅲ ~ Ⅳ期,易结外侵犯,目前尚无标准治疗方案,难以治愈[2]。MCL 中位生存时间为 4 ~ 5 年,在 B 淋巴细胞淋巴瘤亚型中 MCL 长期生存情况最差,仅有部分病人呈惰性表现,生存期较长[3]。因此,如何对不同预后的病人作出诊断对治疗具有重要意义。本研究现就 50 例 MCL 的临床特点、免疫表型与预后相关性报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2008 年 4 月—2016 年 5 月安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科初治的 MCL 病人 50 例,均经病理活检诊断为 MCL,具备 MCL 典型免疫组织化学特征,符合 WHO 2008 年淋巴瘤分类标准[4]。一般资料包含病人的年龄、性别、确诊日期、Ann-Arbor 分期、B 症状、结外受侵、脾脏肿大、MCL 国际预后指数(MIPI)评分等。实验室资料包含初诊时外周血白细胞绝对值(WBC)、血清乳酸脱氢酶(LDH)水平、β_2-微球蛋白(β_2-MG)水平等。

1.2 病理免疫组化特征 对所有标本常规 HE 染色,进行肿瘤组织细胞形态学观察。免疫组化标记 CyclinD1、CD5、CD20、CD10、CD23、BCL6、Ki-67。

1.3 治疗方法 50 例病人中,1 例晚期病人合并肾功能衰竭及 2 例早期病人放弃治疗,1 例接受中药治疗,46 例病人接受化疗,46 例病人中 CHOP 方案(第 1 天环磷酰胺 750 mg·m^{-2} + 第 1 天表柔比星 70 mg·m^{-2} + 第 1 天长春新碱 2 mg + 第 1 ~ 5 天泼尼松 100 mg)23 例,R-CHOP 方案(第 0 天利妥昔单抗 375 mg·m^{-2} + CHOP)17 例,EPOCH 方案(第 1 ~ 3 天依托泊苷 100 mg·m^{-2} + 第 1 天环磷酰胺 750 mg·m^{-2} + 第 1 天表柔比星 70 mg·m^{-2} + 第 1 天长春新碱 2 mg + 第 1 ~ 5 天泼尼松 100 mg)3 例,R-Hyper CVAD 方案(第 0 天利妥昔单抗 375 mg·m^{-2} + A 方案:第 1 ~ 3 天环磷酰胺 300 mg·m^{-2},每 12 h 1 次 + 第 4 天表柔比星 70 mg·m^{-2} + 第 4,11 天长春新碱 2 mg + 第 1 ~ 4 天,第 11 ~ 14 天地塞米松 40 mg;B 方案:第 1 天甲氨蝶呤 1 mg·m^{-2} + 第 2 ~ 3 天阿糖胞苷 1.5 mg·m^{-2}每 12 h 1 次;1 个周期 21 d,A、B 方案交替 8 个周期)1 例,FC 方案(第 1 ~ 3 天氟达拉滨 25 mg·m^{-2} + 第 1 ~ 3 天环磷酰胺 250 mg·m^{-2})2 例。本研究经医学伦理委员会批准,病人均签订知情同意书后予以化疗。

1.4 疗效评价 根据 NCCN 非霍奇金淋巴瘤临床实践指南(V3.2016)标准[5]判断疗效,分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),疾病稳定(SD)及疾病进展(PD),总有效率(ORR)为(CR + PR)/总例数 × 100%。总生存期(OS)为病人确诊之日开始至病人死亡或末次随访日为终点的时间。无进展生存期(PFS)为确诊 MCL 至第一次发生疾病进展或任何原因死亡的时间。

1.5 随访时间 随访时间截止 2016 年 5 月 31 日;中位随访时间 61 个月。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行分析,通过 Kaplan-Meier 生存分析模型对 OS 及 PFS 进行估计,Log-Rank 检验进行比较,Cox 比例风险模型对预后进行多因素分析。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床与免疫组化特征 将 50 例 MCL 病人的临床与免疫组化特征进行统计,结果见表 1。

2.2 近期疗效 全组共 46 例病人经诱导治疗后 CR 6 例(13.0%),PR 25 例(54.3%),SD 2 例(4.3%),PD 13 例(28.3%)。ORR 为 67.4%。

2.3 生存分析 随访至 2016 年 5 月 31 日,50 例病人中生存 33 例(66.0%),死亡 17 例(34.0%)。本组 2、3、5 年总生存率分别为 81.3%、72.0%、54.5%,中位生存期为 61.0 个月(图 1)。2、3 年无进展生存率分别为 57.8%、46.7%,中位无进展时间为 33.0 个月(图 2)。

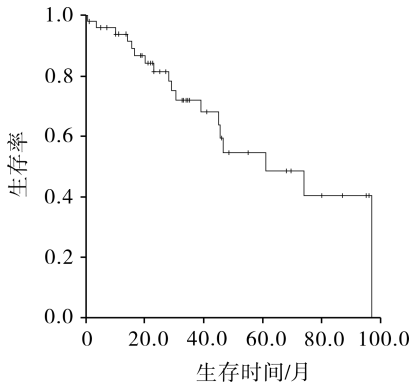

图 1 50 例 MCL 病人总生存率曲线

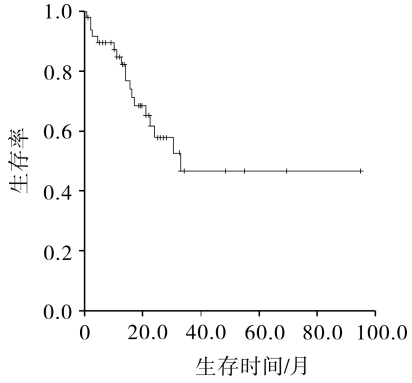

图 2 50 例 MCL 病人无进展生存曲线

46 例经诱导治疗病人中,接受含与不含利妥昔单克隆抗体方案化疗病人分别为 18 例和 28 例,总生存期分别为 74.0 个月及 46.5 个月,差异无统计学意义(P = 0.456),可能与例数较少有关(图 3)。

42 例已检测 Ki-67 病人中,Ki-67 < 30% 与 Ki-67≥30% 病人分别为 18 例和 24 例,总生存期分别为 74.0 个月及 30.5 个月,差异有统计学意义(P = 0.001)(图 4)。

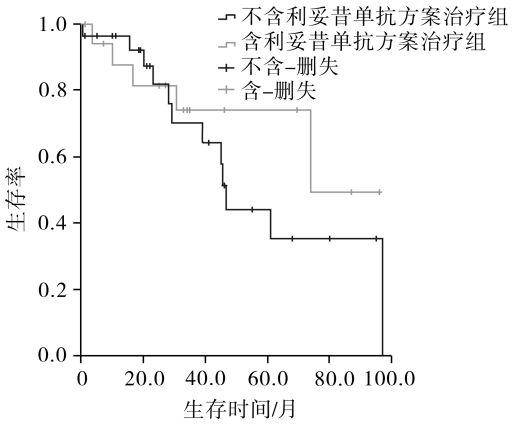

图 3 是否含利妥昔单抗方案治疗组病人生存曲线

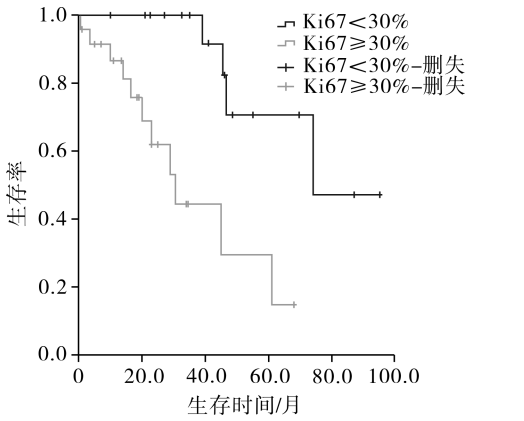

图 4 Ki-67 <30%与 Ki-67≥30%病人生存曲线

2.4 单因素分析结果

2.4.1 OS 的影响因素 对部分临床特征、生物学指标进行预后影响单因素分析发现,在本组病人中,初诊时 WBC > 9.5×10^9 L^{-1}、LDH > 245 U · L^{-1}、CD5 阳性、Ki-67 ≥ 30% 者预后不良(P < 0.05),而年龄、性别、Ann-Arbor 分期、MIPI、B 症状、淋巴结首发、结外侵犯、β_2-MG 对总生存影响差异无统计学意义,可能与本组病人例数少有关,见表 1。

表 1 影响 MCL 病人 OS 和 PFS 的单因素分析

临床特征	总例数	例数(%)	OS		PFS	
			χ^2 值	P 值	χ^2 值	P 值
年龄/岁	50		3.153	0.076	0.888	0.346
≤60		21(42.0)				
>60		29(58.0)				
性别	50		0.204	0.651	0.616	0.432
男		39(78.0)				
女		11(22.0)				
Ann-Arbor 分期	50		0.662	0.416	1.885	0.170
Ⅰ~Ⅱ		9(18.0)				
Ⅲ~Ⅳ		41(82.0)				
MIPI/分	50		4.781	0.092	0.158	0.924
低(0~3)		24(48.0)				
中(4~5)		18(36.0)				
高(6~11)		8(16.0)				
B 症状	50		0.082	0.774	0.285	0.594
有		22(44.0)				
无		28(56.0)				
淋巴结首发	50		0.074	0.786	0.855	0.355
是		33(66.0)				
否		17(34.0)				
是否侵犯骨髓	50		0.044	0.834	0.014	0.904
是		19(38.0)				
否		31(62.0)				
是否侵犯胃肠道	50		0.000	0.991	0.134	0.714
是		11(22.0)				
否		39(78.0)				
是否侵犯脾	50		0.000	0.997	2.536	0.111
是		24(48.0)				
否		26(52.0)				
WBC	50		4.716	0.030	0.321	0.571
正常		42(84.0)				
升高		8(16.0)				
LDH	50		5.343	0.021	0.106	0.192
正常		31(62.0)				
升高		19(38.0)				
β_2-MG	37		0.355	0.551	0.235	0.628
正常		9(24.3)				
升高		28(75.7)				
CD5	45		4.338	0.037	4.306	0.038
+		36(80.0)				
−		9(20.0)				
CD23	25		1.490	0.222	1.535	0.215
+		13(52.0)				
−		12(48.0)				
MUM-1	16		0.439	0.508	3.884	0.049
+		6(37.5)				
−		10(62.5)				
Ki-67/%	42		11.251	0.001	5.614	0.018
<30		18(42.9)				
≥30		24(57.1)				

2.4.2 PFS 的影响因素 在本组病人中,初诊时 CD5(+)、MUM-1(-)、Ki-67 ≥30% 者预后不良($P<0.05$),而年龄、性别、Ann-Arbor 分期、MIPI、B 症状、淋巴结首发、结外侵犯、白细胞水平、β_2-MG、LDH 对无进展生存期影响差异无统计学意义,可能与本组病人例数少有关,见表 1。

2.5 Cox 多因素分析结果 将总生存期 OS 的单因素分析中有统计学意义的 4 个变量分别引入 Cox 比例模型进行多因素分析,仅显示 LDH($P=0.039$),Ki-67($P=0.001$)对 MCL 的预后差异有统计学意义,且回归系数为正值,为 MCL 病人预后的独立危险因素(表 2)。再将无进展生存期 PFS 的单因素分析中有统计学意义的 3 个变量分别引入 Cox 比例模型进行多因素分析,差异无统计学意义。

3 讨论

据文献[2]报道,MCL 发病多见于老年男性,中位发病年龄 60~65 岁,男女比例约为 3∶1。80%~90% 的 MCL 病人确诊时分期为Ⅲ~Ⅳ期,容易发生结外侵犯,骨髓侵润占 60%~70%,消化道侵犯占 15%~40%[6],本组病人中位发病年龄 62 岁,男女比例 3.5∶1,Ann-Arbor 分期Ⅲ~Ⅳ期病人 41 例(82.0%),与文献[6]相符。骨髓累及者 19 例(38.0%),消化道侵犯者 11 例(22.0%),均与文献报道相符[2,6],但骨髓受侵比例较低,可能与骨髓活检、流式细胞术等应用较少有关。

非霍奇金淋巴瘤国际预后指数(IPI)常用于弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)的预后判断,但对于 MCL 的预后判断能力较低。Hoster 等[7] 于 2008 年,在 IPI、滤泡淋巴瘤国际预后指数(FLIPI)的基础上,通过评估病人白细胞计数、体能状态评分(ECOG)、LDH 水平及年龄 4 个危险因素,制定出 MIPI,该研究中 445 例 MCL 病人依据 MIPI 评分分为低、中、高危三组,其预期 OS 分别为 6、4、2 年。目前,MIPI 已成为一种使用较广泛的 MCL 预后模型[8]。本研究中 MIPI 分期为低、中、高危的 MCL 病人的总生存期分别为 97.0 个月、61.0 个月及 39.0 个月,其差异无统计学意义($P=0.092$),可能与例数较少有关。

Ki-67 指数也与 MCL 预后相关,Hoster 等[7] 提出 Ki-67 指数可独立于 MIPI 对 MCL 病人进行总生存时间的预测,且其对总生存时间的预测效果较 MIPI 更好;高 Ki-67 可能预后较差,Ki-67 >40% 提示疾病侵袭性强、可能需要高强度化疗,Ki-67 <10% 提示疾病相对表现为惰性,疾病发展较慢,病人生存时间长。最近,欧洲 MCL 网络做的一个大型群组研究还发现,Ki-67 指数是 MCL 病人的独立预后因素,并优于细胞学和增长模式[9]。Jeong 等[10] 的研究结果表明:不考虑骨髓受累的情况下,Ki-67 临界值为 20% 是有临床意义的;有骨髓受累的情况下,Ki-67 临界值为 30% 有统计学意义。本研究采用 30% 为临界值,本组 42 例已检测 Ki-67 病人中,Ki-67 <30% 者 18 例,Ki-67 ≥30% 者 24 例,病人总生存期分别为 74.0 个月及 30.5 个月,差异有统计学意义($P=0.001$),与文献报道相符[7,9-10],说明 Ki-67 对于反映 MCL 的生物学行为及预后有重要意义。对本组病人临床特征、生物学值与生存预后间的关系进行单因素分析还发现,性别、年龄、B 症状、Ann-Arbor 分期、MIPI、淋巴结首发、结外侵犯、β_2-MG 对本组病人的 OS 及 PFS 无显著影响。而初诊时白细胞计数与乳酸脱氢酶水平增高、CD5(+)、Ki-67 ≥30% 显著影响本组病人 OS($P<0.05$),初诊时 CD5(+)、MUM-1(-)、Ki-67 ≥30% 显著影响本组病人 PFS($P<0.05$),因此这几项指标可能是影响疗效与预后的因素。

CD5(+)、CD10(-)、CD23(-)是 MCL 特征免疫表型。少数病例表现为 CD5(-)[11],本组 45 例已测 CD5 病人中,9 例 CD5(-)(20%)。本研究对免疫组化结果进行单因素分析,发现 CD5 对病人 OS 及 PFS 均差异有统计学意义($P<0.05$),MUM-1 对 PFS 差异有统计学意义($P<0.05$)。这两项指标是否能作为判断 MCL 预后的标准,还有待进一步研究。

染色体 t(11;14)(q13;q32)异常是 MCL 的遗传学特征,这种易位是 MCL 发病基础[12]。该易位使 Cyclin D1 的过度表达,Cyclin D1 与细胞周期蛋白依赖性激酶 4 和 6(CDK4/6)形成复合物,导致细胞周期失调[13]。Cyclin D1 是诊断 MCL 的特异性标记物[14],几乎在所有 MCL 瘤细胞中均表达,但在

表 2 用 Cox 模型对 MCL 病人 OS 进行多因素生存分析

变量	B	SE	Wald χ^2 值	df	Sig	Exp(B)	95% *CI* 用于 Exp(B)	
							上部	下部
LDH	1.471	0.712	4.266	1	0.039	4.354	1.078	17.587
Ki-67	2.427	0.762	10.143	1	0.001	11.330	2.544	50.470

其他小 B 细胞淋巴瘤中多不表达[12]。本组中 50 例病人均为 Cyclin D1(+),与文献[12,14]相符。近年来,对于 Cyclin D1(-)的病人, SOX-11 被视为诊断 MCL 的标志物。Mozos 等[15]研究发现 12 例 Cyclin D1(-)的 MCL 病人中,SOX11 核表达均为(+)(100%)。这表明 SOX11 表达可能是 Cyclin D1(-)的套细胞淋巴瘤的一个高度特异性的生物标志物。据报道,SOX11 不仅有助于诊断 Cyclin D1(-)病例,也有助于区分惰性 MCL 与经典 MCL。Nygren 等[16]的研究发现,缺乏 SOX11 核表达的 MCL,其总生存期较短。然而,在另一个有 112 个案例的染色体和基因组表达谱分析中, 15 例 SOX11 核表达阴性被认为是具有更好的 5 年生存的惰性 MCL[9],该结果又与上述的研究结果相反。因此,SOX-11 核表达能否作为判断惰性和经典 MCL 的生物标志物还有待研究。本研究原拟对两组病人组织标本进行 SOX11 检测,该检测有助于鉴别 MCL 惰性和侵袭性,但由于能进行检测的标本数太少而未能进行。

MCL 兼有侵袭性淋巴瘤生长速度快和惰性淋巴瘤难治愈易复发的特征,目前尚无标准治疗方案。基于利妥昔单抗的免疫治疗联合化疗可提高疗效,延长总生存期[17]。本研究中,接受含与不含利妥昔单克隆抗体方案化疗的 MCL 病人的总生存期分别为 74.0 个月及 46.5 个月,其差异无统计学意义($P=0.456$),可能与例数较少有关,也与两组之间的惰性亚型分布可能存在差异有关。惰性 MCL 病人可考虑选择观察等待策略。Martin 等[18]发现对于进展缓慢的惰性 MCL,与以往 R-CHOP 样治疗相比,观察组的生存率与早期治疗组相比并不存在差异。目前 MCL 的最佳一线治疗方案仍未达成共识,但 ASCT 进行一线巩固治疗优于常规化疗[19]。对于较年轻耐受能力较强的 MCL 病人而言,欧洲的 MCL 网络已证实了 ASCT 巩固治疗所带来的获益[20]。对于不能耐受化疗或 ASCT 的老年病人,推荐使用 R-CHOP 方案后进行美罗华维持治疗[21]。另一个选择是使用苯达莫司汀[22]。对于复发难治性 MCL 病人,可采用利妥昔单抗联合苯达莫司汀(RB),以及 RB 联合阿糖胞苷(R-BAC)方案,但后者易并发骨髓抑制的副作用[22-23]。此外,一系列新的治疗方法也显示对于复发难治 MCL 的疗效,例如蛋白酶体抑制剂——硼替佐米、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、免疫抑制剂——来那度胺及 Bruton's 酪氨酸激酶抑制剂——依鲁替尼等[24-27]。

综上所述,MCL 好发于老年男性,分期晚,以淋巴结首发多见,易结外侵犯,易复发,预后较差。联合利妥昔单抗的化疗方案相比单纯化疗方案疗效提高不明显。WBC 与 LDH 水平增高、Ki-67 ≥ 30%、CD5(+)、MUM-1(-)对病人的预后评价可能有重要意义,尤其是 Ki-67 高的病人预后不佳。多因素生存分析结果显示 LDH、Ki-67 为 MCL 病人预后的独立危险因素。Ki-67 对于反映 MCL 的生物学行为及预后有重要意义。Cyclin D1 几乎在所有 MCL 瘤细胞中均阳性表达。

参考文献

[1] CAMPO E,SWERDLOW SH,HARRIS NL,et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond:evolving concepts and practical applications[J]. Blood,2011,117(19):5019-5032.

[2] BARISTA I,ROMAGUERA JE,CABANILLAS F. Mantle-cell lymphoma[J]. The Lancet Oncology,2001,2(3):141-148.

[3] 彭太芳,陈林. 套细胞淋巴瘤诊治及预后研究进展[J]. 现代医药卫生,2015,31(24):3738-3741.

[4] SWERDLLOW SH,CAMPO E,HARRIS NL. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. France:IARC Press,2008:229-232.

[5] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Hodgkin Lymphoma(Version 3. 2016)[S]. Fort Washington:National Comprehensive Care Network,2016:105-118.

[6] MATUTES E,PARRY-JONES N,BRITO-BABAPULLE V,et al. The leukemic presentation of mantle-cell lymphoma:disease features and prognostic factors in 58 patients[J]. Leuk Lymphoma,2004,45(10):2007-2015.

[7] 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.

[8] SALEK D,VESELA P,BOUDOVA L,et al. Retrospective analysis of 235 unselected patients with mantle cell lymphoma confirms prognostic relevance of Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index and Ki-67 in the era of rituximab:long-term data from the Czech Lymphoma Project Database[J]. Leuk Lymphoma,2014,55(4):802-810.

[9] 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.

[10] JEONG TD,CHI HS,KIM MS,et al. Prognostic relevance of the Ki-67 proliferation index in patients with mantle cell lymphoma[J]. Blood Res,2016,51(2):127-132.

[11] 李敏,王小燕,薛学敏,等. 114 例套细胞淋巴瘤患者的临床病理学及分子遗传学特征研究[J]. 中华血液学杂志,2012,33(9):738-742.

[12] CHESON BD,HORNING SJ,COIFFIER B,et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group[J]. J Clin Oncol,1999,17(4):1244.